

Trabajos Originales

TERAPIA CON METFORMINA Y EMBARAZO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

María C. Arias E.¹, Iván Reid S. de O.¹, Margot Acuña S.M.¹, Hugo Muster O.¹

¹Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital San Juan de Dios, Servicio de Salud Metropolitano Occidente

RESUMEN

Estudio prospectivo de seguimiento de 15 pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) e hiperinsulinemia que se embarazaron con el uso de metformina, y que se siguieron hasta el parto. Diez continuaron metformina durante el embarazo, hasta las 14 semanas y cinco hasta las 32 semanas. Las 5 pacientes que usaron más tiempo el medicamento no desarrollaron diabetes gestacional a diferencia de las que lo tomaron hasta las 14 semanas que presentaron diabetes gestacional en tres de diez. No encontramos abortos en estas pacientes, y tampoco presentaron problemas con el medicamento. No hubo malformaciones en los recién nacidos.

PALABRAS CLAVE: *Síndrome de ovario poliquístico, metformina, infertilidad, diabetes gestacional*

SUMMARY

The prospective study included 15 nondiabetic women with polycystic ovary syndrome (PCOS) who conceived while taking metformin and had live births; of these, 5 were taking metformin through 32 weeks and 10 to 14 weeks. Patients which they took more time metformin 5 did not develop gestacional diabetes, unlike which they take until the 14 weeks that had gestacional diabetes in three of ten. We did not find abortions in none of our patients, and presented no problems with the medicine. There were no malformations in the newborns.

KEY WORDS: *Polycystic ovary syndrome, metformin, infertility, gestational diabetes*

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) afecta entre un 4 a 7% de las mujeres en edad reproductiva (1, 2). Está caracterizado por oligomenorrea e hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, infertilidad y obesidad, comúnmente asociado a insulinorresistencia que puede afectar hasta un 60% de las pacientes (3, 4, 5). Actualmente existe consenso en que se requiere por lo menos dos de las siguientes condiciones para diagnosticar SOP: anovulación u ovulación irregular, elevación de hormonas androgénicas, y/o ovarios

aumentados de tamaño con 12 o más folículos cada uno (6).

Además de la dificultad para lograr embarazo, presentan un alto riesgo de aborto en el primer trimestre cuya frecuencia varía según diferentes series entre 35 a 73% (3,4), que es 3 a 4 veces mayor que las tasas de la población de embarazadas no SOP que se estima en un 15%, dependiendo de la edad y de la fertilidad (7, 8), y sube a 25% en casos de fertilización in vitro (9).

Algunos investigadores, han encontrado niveles aumentados del mayor inhibidor de la fibrinólisis, el inhibidor de la actividad del plasminógeno

(PAI-1) en mujeres SOP con aborto recurrente del primer trimestre (3, 10, 11, 12). Se especula, que éstos altos niveles inducirían en la placenta fenómenos tromboticos tempranos e insuficiencia placentaria.

Es conocido que metformina disminuye los niveles del PAI-1, y podría explicar la disminución en las tasas de abortos a niveles similares a la población general, en el primer trimestre de mujeres con SOP que han usado esta terapia durante el embarazo (3, 4).

Dado que generalmente las mujeres SOP tienen obesidad, insulino-resistencia e hiperinsulinemia, factores de riesgo para diabetes gestacional, se ha encontrado en diferentes series un aumento de ésta patología desde 3,25% de la población general a 20 - 41% en pacientes SOP (13, 14), el que también disminuye a rangos similares a la población general en mujeres que durante su embarazo continúan usando metformina (15, 16).

El objetivo de este estudio se basa en la amplísima literatura primero anecdótica y luego de trabajos pilotos, donde se continuó usando metformina durante el embarazo en pacientes con SOP que se embarazaban durante el tratamiento y que observaron disminución de abortos de primer trimestre y de diabetes gestacional, sin evidencias de teratogenicidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo en pacientes portadoras de SOP, pertenecientes a la Unidad de Fertilidad del Hospital San Juan de Dios y de práctica privada de los autores. Se definió SOP aquellas pacientes con insulino-resistencia (insulina basal en ayunas mayor de 15 mg/dl, y/o postcarga a las 2

horas mayor de 60 mg/dl) e infertilidad ovulatoria (1ª ó 2ª). Todas las pacientes presentaron valores normales de TSH, prolactina y 17 alfa hidroxiprogesterona, no eran diabéticas por TTTG previo. Se reclutaron 15 pacientes desde agosto de 2001 a agosto de 2003 que cumplieron los requisitos y que se embarazaron con esquema de metformina en dosis de 850 mg c/12 horas solamente o agregando, en pacientes que no ovulaban, citrato de clomifeno en dosis de 50 a 100 mg por 5 días, hasta en 6 ciclos consecutivos. Se continuó el uso de metformina en igual dosis hasta las 14 semanas de embarazo, en 10 pacientes y hasta las 32 semanas en 5 pacientes (en forma arbitraria) (Tablas I y II).

RESULTADOS

De las 15 pacientes con SOP que se embarazaron, 11 eran obesas con índice de masa corporal o BMI (Body Mass Index) mayor de 30, 2 presentaron sobrepeso (BMI: 26,7 y 29,6), y dos estaban normales (BMI: 22,7 y 22,8) (Tablas I y II). Solo 5 pacientes cursaron un embarazo sin patologías. Las 10 restantes presentaron: hipertensión arterial 5; parto gemelar prematuro 1; diabetes gestacional 3 y una de ellas requirió insulina, todas con buen control metabólico. El promedio de edad fue 31 años (rango: 26-35 años). Hubo 7 recién nacidos en percentil 75 de peso o mayor (incluyendo 1 de los gemelares); 7 en percentil 50 (incluyendo 1 de los gemelares) y 1 neonato con retardo del crecimiento intrauterino en percentil 5 de peso para la edad gestacional.

Diez embarazadas tomaron metformina hasta las 14 semanas, 4 presentaron hipertensión arterial y 3 desarrollaron diabetes gestacional y 1 requirió

Tabla I

RESULTADO PERINATAL DE 10 PACIENTES QUE USARON METFORMINA HASTA LAS 14 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL

Paciente	1	3	4	8	9	10	12	13	14	15
Edad	24	28	33	28	29	28	29	36	32	32
BMI	31,1	29,6	26,7	36,3	38,4	22,8	35,4	32,9	35,8	37,9
Insulina basal	29,2	17,0	19,0	18,0	16,0					
Patología	SHE	-	SHE	SHE	SHE	-	Oligo- amnios	DG	DG	DG
	gemelo			RCIU						
EG	35	39	37	38	41	39	38	37	38	39
Peso RN	2740	3850	3550	2390	3800	3210	3030	3690	2900	3490
	2320									
Percentil	75/50	90	90	5	75	50	50	90	50	50

Tabla II
RESULTADO PERINATAL DE 5 PACIENTES QUE USARON METFORMINA HASTA LAS 32 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL

<i>Paciente</i>	2	5	6	7	16
Edad	34	34	34	35	26
BMI	43,0	38,1	32,8	30,7	22,7
Insulina basal	26,1	19,0	19,0	17,0	16,0
Patología	SHE	SHE	-	-	-
EG	38	37	38	38,5	39
Peso RN	3500	2990	3300	3290	3540
Percentil	75	50	50	50	75

insulina. De las 5 pacientes que usaron la droga hasta las 32 semanas, 2 presentaron hipertensión arterial y ninguna diabetes gestacional. Hubo 8 cesáreas y 7 partos vaginales. Todos los recién nacidos tuvieron Apgar de 8 o más al minuto y a los 5 minutos de vida. Uno presentó hipoglicemia neonatal, hijo de madre insulino requiriente.

DISCUSIÓN

Como se ha establecido en la literatura (3, 17), las pacientes con SOP que se embarazan y continuaron usando metformina, solo alrededor del 10% presentaron abortos comparado con un porcentaje cercano al 50% en las que no lo usaron (3, 4). Sin embargo, existe un estudio (18), que habla de un 35% de embarazadas con SOP que habrían presentado aborto y que tomaron metformina. En nuestras pacientes no tuvimos abortos. Un trabajo chileno en que se usó metformina en pacientes con SOP que deseaban embarazo, 3 de 11 se embarazaron solo con el uso de metformina, abortó una de las tres a las 8 semanas; no está indicado que usaran metformina durante el embarazo (19).

En relación a hipertensión en embarazadas con SOP, un trabajo (20) informó de una mayor prevalencia de hipertensión arterial y mayor mortalidad neonatal en pacientes que tomaban metformina durante el embarazo, pero las pacientes que usaron metformina en ese estudio eran más obesas y tenían mayor edad que las pacientes del grupo control como lo hace notar Harborne y cols (21). Glueck y cols en un informe reciente (4), no describe problemas neonatales en 33 partos de mujeres que tomaron metformina durante todo el embarazo, observando una mayor talla en el seguimiento de los recién nacidos hasta los seis meses de edad, siendo el desarrollo motor y social normal. En nuestras pacientes encontramos hiperten-

sión arterial en 2 de 5 que usaron metformina hasta las 32 semanas, y en 4 de 10 que tomaron solo hasta las 14 semanas, incluyendo un embarazo gemelar (se ha encontrado que las pacientes SOP presentan un 9% de embarazos múltiples comparados con 1% de la población general) (13). Randon y cols (14) encuentran que las pacientes con SOP per se presentan mayor número de hipertensión arterial durante el embarazo.

En referencia con el elevado número de patologías del embarazo en estas pacientes, queremos hacer notar que ellas eran casi todas obesas (BMI promedio de 33), y que además tenían una edad promedio alta de 31 años, lo que explica la mayor prevalencia de patologías.

Cómo se ha mencionado, altos niveles del hipofibrinolítico PAI-1 se han encontrado en mujeres con SOP vs mujeres sanas (3, 11, 12) y dado que metformina es una droga efectiva tanto para el tratamiento de las anormalidades endocrinas como metabólicas en SOP, disminuyendo la hiperinsulinemia y los niveles de andrógenos (5, 22), es posible pensar que éstas acciones contribuyen a disminuir tanto los abortos de primer trimestre como la diabetes gestacional y el posible trauma en el parto de los nacidos de madres diabéticas gestacionales, así como la operación cesárea y las complicaciones neonatales a largo plazo (15, 23, 24).

Metformina es clasificada como droga clase B según Food and Drug Administration (3), a pesar de ello su uso durante el embarazo ha sido discutido dado el potencial riesgo teórico de acidosis láctica (3/100.000 casos), el que no se ha encontrado de acuerdo a la revisión realizada por nosotros.

Creemos, como Glueck y cols (3, 15), que es conveniente utilizar metformina durante el embarazo en pacientes con SOP porque disminuye las posibilidades de aborto y de diabetes gestacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7): 2434-8.
2. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 132(12): 989-93.
3. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001; 75(1): 46-52.
4. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17(11): 2858-6.
5. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metforminabolic profiles and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial followed by open, long term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(1): 139-46.
6. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1):19-25.
7. Nybo AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708-12.
8. Gray RH, Wu LY. Subfertility and risk of spontaneous abortion. *Am J Public Health* 2000; 90(9): 1452-4.
9. Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reproduced by pituitary desensitization with buserelin. *Hum Reprod* 1993; 8(6): 959-64.
10. Velásquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ. Metformin therapy is associated with decreased plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein(a), and immunoreactive insulin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1997; 46(4): 454-7.
11. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 48(12): 1589-95.
12. Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, Shaw S, West JH, Prentice AG. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69(2): 236-41.
13. Mikola M, Hiilesmaa V, Hailtunen M, Suhonen L, Titinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16(2): 226-9.
14. Radon PA, McMahon MJ, Meyer WR. Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1999; 94(2): 194-7.
15. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77(3): 520-5.
16. Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, Loftspring M, Sherman A. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod* 2004; 19(3): 510-12.
17. Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of Metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2): 524-9.
18. Heard MJ, Pierce A, Carson SA, Buster JE. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77(4): 669-73.
19. Caro C, Fuherer J, Sáez R, Rubio V, Moreno L, Cumsille M. Efectos de la metformina en el síndrome de ovario poliquístico asociado a insulino resistencia. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2002; 67(1):34-40.
20. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2000; 17(7): 507-11.
21. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003; 361(9372): 1894-901.
22. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998; 138(3): 269-74.
23. Hod M, Bar J, Peled Y, Fried S, Katz I, Itzhak M. Antepartum management protocol: timing and mode of delivery in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 2): B113-7.
24. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 2): B79-84.