

Evolución Obstétrica en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (PCO) con utilización de metformina previo y durante el embarazo

Obstetric outcome on PCOS patients using metformin during pregnancy

Dr. Eduardo Pedro Lombardi, Dra. Laura Sicaro, Dr. Luciano Sabatini, Dr. Alberto Kenny

Instituto de Ginecología y Fertilidad; IFER. Argentina.

ifer@ifer.com.ar, doclauravs@yahoo.com

Introducción:

A pesar de que la eficacia del uso de la metformina ha sido ampliamente demostrada para el tratamiento de pacientes infértiles por PCO, se sabe menos sobre el impacto de esta droga en la evolución del embarazo. En las pacientes con PCO parece ocurrir un incremento del riesgo de aborto temprano, diabetes gestacional e hipertensión gestacional. La metformina es considerada una droga categoría B para la FDA. Los resultados internacionales preliminares indican que la metformina podría reducir la tasa de aborto y mejoraría la evolución obstétrica.

Objetivo

Reportar la evaluación de los embarazos de pacientes con diagnóstico de PCO tratadas con metformina hasta el término.

Materiales y método

Se realizó un trabajo prospectivo longitudinal, desde julio de 2005 hasta octubre de 2007, a partir del seguimiento de 41 embarazos con diagnóstico de PCO según los criterios del Consenso de Rotterdam. Todas las pacientes recibieron metformina como primera línea terapéutica farmacológica. La dosis de metformina fue de 500-2000 mg, según el peso y la tolerancia a la medicación, manteniendo la dosis previa, con la que habían logrado el embarazo, hasta el término.

Se analizaron la ocurrencia de abortos, hipertensión gestacional, preeclampsia, diabetes gestacional, malformaciones congénitas, retardo de crecimiento intrauterino y parto pretérmino.

Resultados:

Se reclutaron 41 embarazos, de los cuales 5 fueron excluidos por seguimiento en otra institución y 1 caso, por incumplimiento del tratamiento por mala tolerancia gástrica. De los restantes 35, 8 se encuentran cursando el tercer trimestre de embarazo; 3 culminaron en aborto espontáneo previo a la semana 10. No ocurrieron ni embarazos ectópicos ni múltiples.

En nuestra serie encontramos un 11% de tasa de aborto durante el primer trimestre.

Se lograron 24 nacidos normales.

No se reportaron malformaciones fetales, ni casos de hipertensión o diabetes gestacional. Solo se observó un caso de parto pretérmino por bolsa rota (5,2%).

Conclusiones:

Parece no haber aumento del riesgo de malformaciones, aborto, diabetes o hipertensión gestacional asociado al uso de metformina durante el embarazo, comparando con la población general. Se requieren estudios más extensos para comprobar estos resultados preliminares.

Abstract:

Introduction:

Although the efficacy of metformin has been demonstrated in the treatment of infertility caused by PCOS, much less is known about the impact of this drug on pregnancy outcome. In these PCO women appear to be at increased risk for early pregnancy loss, gestational diabetes (GD) and pregnancy-induced hypertension (GH). Metformin is a category B of FDA, not recommended for use in pregnancy.

To date, there has been no adverse fetal or neonatal increase risk associated with its use. The few studies addressing this issue are limited by small sample sizes. Data on maternal-fetal transport of metformin is limited.

Preliminary reports indicate that metformin may reduce pregnancy loss and improve pregnancy outcome.

Objective

To assess the outcome on PCO patients using metformin during pregnancy.

Materials and methods

Design: prospective longitudinal study (7/2005 to 10/2007)

41 patients were recruited with diagnosis of PCO as Rotterdam's Consensus, and metformin during pregnancy, maintaining previous doses. (500-2000mg)

We analyse malformations, early pregnancy loss, gestational diabetes or pregnancy-induce hypertension occurrence.

Results

Total patient number was 41. Five were excluded due to missing information, and 1 for gastric intolerance to metformin. 8 patients are coursing between 27-34 week. 27 complete follow ups. We assist 24 normal live babies.

In our series, we founded 11% early pregnancy loss rate. And no GD or GH was reported. The malformation rate was 0%.

Conclusion

On the basis of the limited data available today, there is no evidence of an increased risk for malformations, early pregnancy loss, gestational diabetes or pregnancy-induce hypertension with metformin. Large studies are needed to corroborate these preliminary results.

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (PCO) es probablemente la endocrinopatía más frecuente. Se caracteriza por anovulación crónica e hiperandrogenismo y afecta aproximadamente entre el 5% a 10% de las mujeres en edad reproductiva^{1,2} y representa el 12% en nuestro medio. La etiología primaria del PCO es desconocida¹⁻³. Las mujeres con PCO, que no ovulan, con deseos de lograr embarazo, tradicionalmente han sido tratadas con un antiestrógeno, el citrato de clomifeno (CC), como tratamiento médico de primera línea para inducir la ovulación^{4,5}. Sin embargo, la alta asociación con resistencia a la insulina, que contribuye a la anovulación, ha llevado a una nueva y promisoriosa terapia consistente en la administración de una droga sensibilizante a la insulina llamada metformina^{6,7}. De tal manera, se restablecería la ovulación y se lograría el embarazo.

Desde la primera comunicación sobre su uso en pacientes con PCO en 1994 se realizaron numerosos estudios sobre la utilización de metformina. En los últimos años un sinnúmero de reportes de gran peso muestran con clara evidencia científica una mejoría de los parámetros metabólicos, endocrinos, ovulatorios, así como un aumento en las tasas de embarazo en las pacientes con PCO tratadas con metformina. Esto no debe hacer dejar de lado el rol de las medidas higiénico dietéticas, en especial para el subgrupo de pacientes con sobrepeso, dentro de las PCO.

Sin embargo, todavía son poco conocidos los efectos sobre la evolución obstétrica en estas pacientes⁷⁻¹⁰.

Dentro de su espectro terapéutico, el rol de la metformina no ha sido delimitado por completo. En la actualidad no hay lugar a dudas sobre la función que cumple en pacientes con PCO, especialmente con sobrepeso e insulinorresistencia¹¹⁻¹⁵. Sin embargo, no conocemos íntegramente el mecanismo íntimo de acción de la misma, por lo que no estamos en condiciones de predecir cuál es efecto durante el embarazo.

Como droga no aconsejada por la FDA durante el embarazo, hasta hace no mucho era impensada la posibilidad de indicar metformina durante el embarazo. Pero al crecer en el entendimiento, no del todo dilucidado aún, de la fisiopatología de la PCO y de los mecanismos de acción de la metformina, los científicos no tardaron en rever este concepto.

Objetivo

Reportar la evaluación de los embarazos de pacientes con diagnóstico de PCO, logrados con administración de metformina y manteniéndolo durante el mismo.

Materiales y método

Se realizó un trabajo prospectivo, desde julio de 2005 hasta octubre de 2007, a partir del seguimiento de 341 pacientes con diagnóstico de PCO según los criterios del Consenso de Rotterdam¹⁶, con logro de embarazo mediante un tratamiento de fertilidad de baja complejidad.

Se consideró oligomenorrea a la presencia de un ritmo menstrual mayor a 35 días, y la ovulación fue evaluada tras dosajes de progesterona plasmática en el día 21 del ciclo o equivalente, mayor a 10 mUI/dl. El hiperandrogenismo fue diagnosticado por clínica o bioquímica.

El tratamiento de fertilidad con el que se logró el embarazo en este grupo de pacientes consistió en primera instancia, en una evaluación de su estilo de vida. Recibieron asesoramiento nutricional y de actividad física las pacientes con un BMI ≥ 25 ¹⁷⁻¹⁹.

Todas las pacientes recibieron metformina como primera línea terapéutica farmacológica por un período no menor a 4 meses como droga única. De no lograrse el embarazo, se continuó con la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno o FSHr a baja dosis y con relaciones sexuales programadas o inseminación intrauterina^{20,21}. La dosis de metformina fue de 500-2000 mg, según el peso y la tolerancia a la medicación, manteniendo la dosis previa con la que habían logrado el embarazo, hasta el término. Se realizaron dosajes bimensuales de insulínemia y glucemia hasta el término.

De esta manera se reclutaron 41 pacientes embarazadas con utilización de metformina.

Fueron excluidas 5 pacientes que realizaron el seguimiento en otra institución, por no poder asegurar una fuente completa y constatable de información. Una paciente que abandonó el tratamiento por mala tolerancia gastrointestinal. Finalmente se analizó un grupo de casos constituido por 35 embarazos.

Se registraron la ocurrencia de abortos en todas sus formas: hipertensión gestacional o crónica, preeclampsia, diabetes gestacional, malformaciones congénitas, retardo de crecimiento intrauterino y parto pretérmino.

Se define la hipertensión gestacional como el registro de una tensión arterial mayor o igual a 140-90 mmHg, luego de la semana 20 de desarrollo fetal, en dos oportunidades; la hipertensión crónica, con tal registro previo a las 20 semanas. Consideramos diabetes gestacional a aquellas pacientes con determinación de glucemia en ayunas de más de 1,05 mg/dl, o prueba de tolerancia a sobrecarga de 75 mg de glucosa alterada. El retardo de crecimiento intrauterino cuando el peso fetal se encuentra por debajo del percentilo 10 para la edad del desarrollo.

Resultados

De un grupo original de 41 parejas con logro de embarazo tras un tiempo promedio de esterilidad primaria o secundaria de 28 meses de evolución, se excluyeron 6 casos, 5 por seguimiento en otro instituto y 1 por intolerancia a la metformina.

De estos 35 casos, 24 fueron pacientes con diagnóstico de esterilidad primaria y 11 casos (31% de casos) fueron de esterilidad secundaria. A su vez, del grupo de esterilidad secundaria, 7 casos tenían antecedentes de aborto previo (2 abortos previos en 2 de ellos) y 4 casos de nacidos vivos previos (Gráfico 1).

El promedio de edad al momento del embarazo fue de 29 años (DS: 18-36).

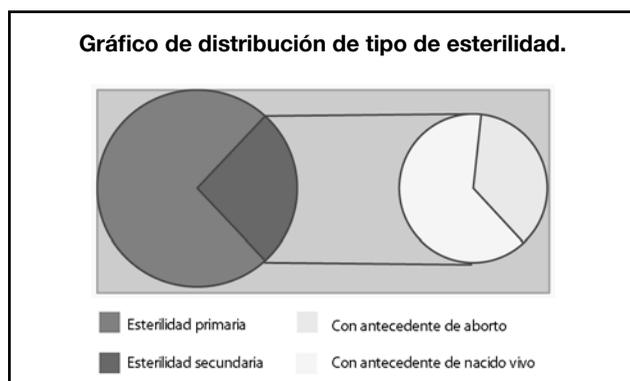


Gráfico 1

El tiempo promedio de utilización de la metformina antes del embarazo fue de 5,6 meses previo al logro de embarazo y se continuó con la dosis al momento de sub-beta-HCG positiva, durante todo el embarazo.

A pesar de la alta asociación de la metformina a la intolerancia gastrointestinal, en nuestro grupo de pacientes la medicación fue muy bien tolerada. Solo en un caso se reportaron abandonos de tratamiento por intolerancia.

De los restantes 35 embarazos, 8 se encuentran cursando el tercer trimestre de embarazo entre las semanas 27 y 35. Logramos el seguimiento completo de 27 casos.

Tres casos culminaron en aborto espontáneo previo a la semana 10 de embarazo, constituyendo una tasa de aborto del 11% (3/27). Estos 3 casos ocurrieron en pacientes con antecedente de esterilidad primaria. No ocurrieron ni embarazos ectópicos ni múltiples.

Un total de 23 embarazos llegaron a término, todos ellos nacidos vivos normales.

No se reportaron anomalías congénitas.

Hubo un único parto pretérmino, a las 35,3 semanas de desarrollo, constituyendo un 4,1% del total de pacientes (1/24). La tasa de los partos pretérmino fue significativamente más baja ($p < 0.0001$) que la del 11% sugerida en la población general para gestas únicas.

No registramos ocurrencia de diabetes gestacional, hipertensión gestacional, retardo de crecimiento intrauterino o macrosomía fetal. Es por este motivo que no se pudo buscar una relación entre los niveles de insulina y glucemia con la ocurrencia de estas patologías obstétricas.

El seguimiento con dosajes de insulinemia y glucemias periódicas no mostró valores anormales en ninguno de los casos. La falta de registro de patología obstétrica no nos permitió analizar una posible asociación con estas variables. En el caso de los abortos, tampoco encontramos un patrón de asociación.

En un caso ocurrió una rotura prematura de membrana a las 34 semanas, finalizando en parto pretérmino (1/24 casos).

Discusión

La metformina es una droga que pertenece a la categoría B para la FDA, de utilización no recomendada durante el embarazo²². Unos meses atrás entendíamos que la metformina debía ser suspendida inmediatamente después del diagnóstico de embarazo. A través del tiempo fuimos integrando nuevos conceptos fisiopatológicos pertenecientes a la poliquistosis ovárica y delimitando un poco más las bondades de la metformina en este grupo de pacientes.

Es conocida la asociación de la poliquistosis ovárica con el mayor riesgo de ocurrencia de patologías obstétricas, que conllevan una alteración en la vasculatura-implantación embrionaria. Desde sus inicios la descripción de la poliquistosis ovárica incorporaba como característica de la patología el aumento de la tasa de aborto. Más adelante se hizo extensivo a la diabetes gestacional, la hipertensión gestacional y el retardo de crecimiento intrauterino²³⁻²⁶. La incorporación de la metformina en el manejo de esta entidad nos fue mostrando un amplio beneficio a nivel metabólico con el control de la insulinoresistencia, de la foliculogénesis por mejora de la esteroidogénesis y el hiperandrogenismo; y en los últimos reportes en ratones, posiblemente en el nivel endometrial, despertando la hipótesis de agente pro-vascular o regulador de factores de inflamación local. Desde este punto de vista, se desprende el posible efecto positivo de la metformina en la ocurrencia de las comorbilidades antedichas relacionadas con la implantación²⁷⁻³².

Los datos acerca del transporte transplacentario de esta droga son limitados²². Por lo tanto, los autores destacan la necesidad de describir este punto en forma concluyente mediante nuevos estudios, como punto de partida para analizar cuál es la real potencialidad de esta droga en la evolución obstétrica.

En nuestra serie los tres casos de aborto ocurrieron en pacientes con antecedentes de esterilidad primaria. Parece interesante recalcar que aquellas pacientes con antecedentes de abortos lograron un embarazo evolutivo con el uso de metformina.

Gilbert y col.³³ condujeron un importante meta-análisis, mediante la revisión de 8 trabajos de buena calidad metodológica, en el que asignan un efecto protector del 53%, estadísticamente significativo, al uso de la metformina en relación al aborto.

En publicaciones como Thatcher y col³⁴ encontramos reportes del uso de la metformina en forma irregular durante el embarazo (184 casos); describen una ocurrencia de hipertensión, retardo de crecimiento y diabetes que no alcanza al de la población general, sin riesgo, pero planteando la tendencia a mejorar la ocurrencia de estas patologías para el grupo de pacientes con riesgo inherentemente aumentado. Dentro del extenso grupo de pacientes analizados por esos autores, solo 2 casos utilizaron metformina durante todo el embarazo. Del resto, la mayoría la utilizó durante el primer trimestre, encontrando los casos de DBT (24%) y HTA (14%) en pacientes con menor tiempo de administración de metformina.

En nuestra experiencia, aunque los analizados fueron solo 27 embarazos con seguimiento completo, con 24 embarazos evolutivos, no registramos casos de DBT, HTG, macrosomía o poner retardo de crecimiento intra-

uterino. La diferencia con el estudio antes nombrado radica en el uso de la metformina durante todo el embarazo. Pero no podemos dejar de considerar la diferencia sustancial en el tamaño muestral. De todas formas, estos hallazgos nos alientan a seguir esta línea de estudio para confirmar el beneficio del uso de la metformina durante la evolución del embarazo completo. Sigue siendo un tema de gran debate el uso de la metformina durante el embarazo. Y si bien todavía hace falta recabar información, consideramos de interés reportar que en nuestra población con PCO, que dieron a luz bajo tratamiento con metformina, experimentaron resultados obstétricos por lo menos comparables con la población general. En general, coincidimos con todos los recortes previos publicados en la mejora en la evolución obstétrica³³⁻³⁶.

Dado el bajo número de casos analizados, quedará en manos de próximas publicaciones encontrar la asociación entre la metformina y la aparente mejoría de la tasa de aborto.

En cuanto a la ocurrencia de malformaciones congénitas, no hemos registrado ninguna en nuestro grupo de estudio.

De las 9 pacientes en las que se obtuvo información acerca de la lactancia, 2 fracasaron en el intento por alteración en el descenso de la leche. Este dato aislado no es representativo para realizar conclusiones al respecto. Sin embargo, podemos agregar al respecto que la literatura no muestra la compatibilidad entre el tratamiento con metformina y la lactancia³⁶.

Bibliografía

1. Frank S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-61
2. Homburg R. Polycystic ovary syndrome - from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod* 1996;11:29-39.
3. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
4. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
5. Balen A. Endocrine methods of ovulation induction. *Bail Clin Obstet and Gynaecol* 1998;12: 521-539
6. Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Iuorno MJ, Jakubowicz MJ. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:209-15.

7. Dunn CJ, Peters DH. Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic uses in non-insulin dependent diabetes. *Drugs* 1995;49:721-49.
8. Nestler JE. Clomid versus metformin for ovulation induction - let's not have any "hanging chads". *Fert Steril* 2002;78:653-654.
9. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:101-6.
10. Sahin Y, Yirmibes U, Kelestimur F, Aygen E. The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol & Reprod Biol* 2004;113:214-220.
11. Ramzy A-M, El-Kateb S, Al-Inany H, Badie MA, Aboulmaaty Z. The use of metformin in overweight and lean infertile patients with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. *Middle East Fertil Society J* 2003;8:143-149.
12. Malkawi HY, Qublan HS. The effect of metformin plus clomiphene citrate on ovulation and pregnancy rates in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Saudi Med J* 2002;23:663-6.
13. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876-80.
14. Ng EH, Wat NM, Ho PC. Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2001;16:1625-31.
15. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001;75:310-5.
16. 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*. January 2004, vol 81(1):19-25.
17. Helliwell JP, Bonpane CM, Katz S, Khorram O. Short courses of metformin alter the endocrine profile of patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;80 (Suppl. 3) S44.
18. Chou KH, von Eye Corleta H, Capp E, Spritzer PM. Clinical, metabolic and endocrine parameters in response to metformin in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind and placebo-controlled trial. *Horm Metab Res* 2003;35:86-91.
19. El-Biely MM, Habba M. The use of metformin to augment the induction of ovulation in obese infertile patients with polycystic ovary syndrome. *Middle East Fertil Society J* 2001;6:43-49.
20. Collins J. Stimulated intra-uterine insemination is not a natural choice for the treatment of unexplained subfertility: Current best evidence for the advanced treatment of unexplained subfertility. *Hum. Reprod.* 2003;18: 907-912.
21. Yarali H, Bukulmez O, Gurgan T. Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) versus recombinant FSH in clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic, chronic anovulation: a prospective randomized study. *Fertil. Steril* 1999;72:276-81.
22. Elliott BD, Langer O, et al. Human placental glucose uptake and transport are not altered by the oral anti-hyperglycemic agent metformin. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:527-30.
23. Radon P, et al. Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1999;94:194-7.
24. Urman B, Sarac E, Dogan L. Pregnancy in infertile PCOD patients: complications and outcome. *J Reprod Med* 1997;42:501-5.
24. Anttila L, Karjala K, Penttila TA, et al. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998;92:13-6.
25. Mikola M, Hiilesmaa V, et al. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:226-9.
26. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin. Endocrinol. Metab* 2002;87:569-74.
27. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolini E, Muggeo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic 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;85:139-46.
28. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1-13
29. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

30. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;327:951-3.
31. Kjøtrod SB, von Düring V, Carlsen SM. Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome; a prospective, randomized, double blind study. *Hum Reprod* 2003;19:1315-1322.
32. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Canada. Fertil Steril Sep* 2006;86:658-63.
33. Thatcher SS, Jackson E; Pregnancy Outcome in Infertile Patients with Polycystic Ovary Syndrome who were Treated with Metformin. *EE.UU. Fert Steril* 2006;85(4):1002-1009.
34. Jinno M, Kondou K, Jinno M, Watanabe A, Takahashi S, Urakami C. Improvement of pregnancy rates by low-dose metformin in ivf repeaters without polycystic ovary syndrome: its mechanism and indication. *Fert Ster* 2007;88(1).
35. Feig, D.S.; Briggs, G.G.; Koren, G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: A paradigm shift. *Fert Ster* 2007;41(7-8):1174 – 1180.