

Notas clínicas

BENEFITS OF METFORMIN IN PREGNANT WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A CASE REPORT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a frequent disease that affects 5-10% of women of reproductive age. This entity has been associated with metabolic disturbances, such as type 2 diabetes and obesity, and alterations of the reproductive axis due to insulin resistance and hyperinsulinism, among other factors. In pregnant women with PCOS, metformin therapy has been associated with a reduction in spontaneous abortion due to improved endometrial function and embryo implantation. Furthermore, the drug reduces the frequency of gestational diabetes mellitus, which is generally increased in pregnant women with PCOS. We describe a case of term pregnancy in a woman with PCOS and type 2 diabetes, who was treated with metformin during the fertilization period and the first half of pregnancy, following three failed attempts in which the drug was discontinued before in vitro fertilization.

Key words: Polycystic ovary syndrome. Metformin. Type 2 diabetes. Pregnancy. Abortion.

Beneficios de la metformina en el embarazo de las mujeres con síndrome del ovario poliquístico: a propósito de un caso

TERESA PEDRO FONT, FRANCISCO JAVIER AMPUDIA-BLASCO Y RAFAEL CARMENA

Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es una enfermedad frecuente (5-10% de mujeres en edad reproductiva) que se asocia con diabetes tipo 2, obesidad y alteraciones en el eje reproductivo, debido a la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo, entre otros factores. En mujeres con SOP, el tratamiento con metformina durante el embarazo se ha asociado a una disminución del riesgo de aborto precoz al mejorar la función endometrial y la implantación del embrión. Además, este fármaco reduce la frecuencia de diabetes gestacional, generalmente elevada en las mujeres embarazadas con SOP. El caso clínico describe la consecución de un embarazo a término en una mujer con SOP y diabetes tipo 2 tratada con metformina durante el período de fertilización y primera mitad de la gestación, tras 3 intentos fallidos en los que se suprimió el fármaco antes de la fertilización in vitro.

Palabras clave: Síndrome del ovario poliquístico. Metformina. Diabetes tipo 2. Gestación. Aborto.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) afecta a un 5-10% de las mujeres en edad reproductiva, y es la causa más frecuente de esterilidad femenina en Estados Unidos. Las manifestaciones clínicas son heterogéneas y pueden variar en el tiempo, lo que, en ocasiones, dificulta su diagnóstico. Tanto el aumento de frecuencia de los pulsos secretorios de GnRH hipotalámicos, que favorecen la liberación de LH hipofisaria frente a FSH, como el hiperinsulinismo contribuyen al aumento de la producción de andrógenos ováricos. Además, junto a las alteraciones en el eje reproductivo, las mujeres con SOP presentan con frecuencia una mayor predisposición para desarrollar hipertensión arterial, síndrome metabólico y enfermedad macrovascular, manifestaciones relacionadas con la resistencia a la insulina¹. El caso clínico que presentamos describe los beneficios potenciales del uso de metformina en la gestación de una paciente con SOP y otras manifestaciones del síndrome metabólico.

Correspondencia: Dr. F.J. Ampudia-Blasco.
Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: Francisco.J.Ampudia@uv.es

Manuscrito recibido el 25-11-2005 y aceptado para su publicación el 23-1-2006.

CASO CLÍNICO

Mujer de 38 años, con antecedentes de diabetes tipo 2, SOP y esterilidad de pareja. Fue remitida a la consulta de Diabetes y Embarazo para optimización metabólica previa a la entrada en el programa de fertilización *in vitro* (FIV). La paciente refería una diabetes tipo 2 desde 16 años antes tratada con dieta y con mal control metabólico habitual, dislipidemia, hipertensión arterial y obesidad grado 1 (índice de masa corporal [IMC] de 34). En nuestro centro, inició tratamiento con dieta y metformina, 1.700 mg/día, con buenos resultados; perdió hasta 8 kg de peso y mejoró el control metabólico (HbA_{1c} del 5,2-5,5%). Durante los primeros 2 años, se realizaron 3 ciclos de FIV, previa retirada de metformina, sin que pudiera conseguirse la gestación.

Finalmente, a la edad de 40 años, tras informar adecuadamente a la paciente, se realizó un nuevo ciclo de FIV, y se consiguió una gestación con un solo embrión. A diferencia de los intentos anteriores, en este caso se mantuvo el tratamiento con metformina (1.275 mg/día) combinado con insulina NPH en la cena (0,25 U/kg/día). La HbA_{1c} en el período periconcepcional fue del 5,1%. Se le administró metformina hasta la semana 17 de gestación y posteriormente se retiró el fármaco de forma gradual en las 2 semanas siguientes. La dosis total y el número de inyecciones de insulina fueron en aumento durante la gestación, especialmente después de la supresión de la metformina (3 dosis de insulina, 0,45 U/kg/día). El control glucémico fue excelente hasta la retirada de la metformina (HbA_{1c} del 4,7-4,8%), después empeoró ligeramente, aunque siempre dentro del rango esperado (HbA_{1c} del 5,4-5,7%).

Los controles obstétricos mostraron un buen desarrollo fetal (por ecografía abdominopelviana) y ausencia de otras complicaciones del embarazo. Se controló la hipertensión arterial adecuadamente con metildopa, 1,5 g/día, sin evidencias de microalbuminuria durante la gestación. El parto se realizó por cesárea electiva en la semana 38,5 de gestación; nació una hembra de 3.840 g de peso, con Apgar 10/10, y sin malformaciones congénitas. Actualmente, después de 10 meses, tanto la madre, que sigue tratamiento con dieta hipocalórica y metformina, como su hija, que recibió lactancia artificial durante los primeros meses de vida, se encuentran en perfecto estado de salud.

DISCUSIÓN

Las mujeres con SOP presentan con frecuencia ciclos anovulatorios, infertilidad, y mayor frecuencia de abortos precoces. Diversos estudios han demostrado que la administración de fármacos insulinosensibilizadores aumenta la tasa de ovulación, y la tasa de restauración de ciclos, predominantemente ovulatorios, en las pacientes tratadas con metformina es del 55-91%^{2,3}. Sin embargo, no se ha podido demostrar estos efectos beneficiosos de la metformina en tratamientos de corta duración (8-16 semanas) en pacientes estimuladas con agonistas de GnRH durante procedimientos de FIV^{4,5}.

Adicionalmente, las pacientes con SOP que finalmente consiguen una gestación (espontánea o asistida) tienen 3 veces mayor riesgo de aborto precoz o del primer trimestre (30-50%) que las mujeres sanas⁶. Se

ha demostrado que tienen SOP entre el 36 y el 82% de las mujeres con abortos precoces de repetición⁷. En mujeres con SOP, la resistencia a la insulina se considera un factor de riesgo independiente para los abortos precoces. El hiperinsulinismo altera la función endometrial y la periimplantación, al disminuir la expresión de glicodelina (que inhibe la respuesta inmunitaria endometrial contra el embrión) y de la proteína transportadora de IGF-1 (que facilita la adhesión endometrial fetal)⁸. En relación con esta enfermedad, la metformina disminuye la concentración plasmática del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) en mujeres con SOP, el cual es un factor de riesgo independiente para el aborto⁹.

Aunque no hay datos de estudios de intervención sobre el uso de metformina en mujeres gestantes, se ha publicado diversos estudios observacionales de gran interés. En un estudio retrospectivo, se comparó la frecuencia de aborto precoz en un grupo de mujeres gestantes con SOP que recibieron tratamiento con metformina (1.000-2.000 mg/día) durante todo el embarazo (n = 65) con un grupo de gestantes con SOP sin tratamiento (n = 31). La tasa de aborto precoz fue del 8,8% en el grupo de metformina y del 41,9% en el grupo control (p < 0,001)⁶. En el grupo de mujeres con antecedentes de abortos de repetición, la metformina disminuyó la frecuencia de abortos precoces, que fue del 11,1% frente al 58,3% en el grupo control (p = 0,002)⁶.

En un estudio prospectivo con 40 mujeres gestantes no diabéticas con SOP, Glueck et al¹⁰ observaron un 26% de abortos precoces en las tratadas con metformina durante la concepción y la gestación frente a un 62% de abortos en las mujeres sin tratamiento (p < 0,0001). Asimismo, se evidenció un menor riesgo de desarrollar diabetes gestacional en las pacientes tratadas con metformina durante la gestación (4%) frente a gestaciones previas de las mismas pacientes sin este tratamiento (26%). No se objetivó teratogenicidad, retraso del crecimiento intrauterino, efectos secundarios maternos o fetales ni alteraciones del desarrollo ponderal, motor o social en los niños de las pacientes tratadas hasta los 18 meses¹¹.

La metformina, clasificada como fármaco de categoría B, atraviesa la barrera placentaria y alcanza concentraciones fetales similares a las maternas. Desde 1979 se ha utilizado en gran número de pacientes con o sin SOP, algunas de ellas quedaron embarazadas, sin que se haya objetivado malformaciones ni efectos secundarios fetales o maternos. El presente caso subraya la dificultad para conseguir una gestación en las mujeres con SOP. La metformina administrada durante la fertilización y hasta la mitad de la gestación pudo tener efectos protectores, dado que el único embarazo a término ocurrió cuando no se retiró el tratamiento con metformina tras 3 intentos de FIV fallidos sin metformina. La tolerancia al tratamiento fue excelente y no se evidenciaron alteraciones de desarrollo fetal durante los controles gestacionales.

Entre los beneficios potenciales asociados al uso de metformina en el embarazo, deben destacarse la reducción de la hiperinsulinemia y el aumento de la sensibilidad a la insulina, la reducción del riesgo de abortos precoces, la prevención del riesgo de diabetes gestacional y la disminución de obesidad y ganancia ponderal excesiva durante el embarazo. A falta de otras alternativas, se debería recomendar el tratamiento con metformina no sólo como inductor de la ovulación, sino también durante el embarazo en las pacientes con SOP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism*. 2003;52:908-15.
2. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. 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;85:139-46.
3. Palomba S, Orio F, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4068-74.
4. Kjøtrød 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*. 2004;19:1315-22.
5. Önalán G, Pabuçcu R, Goktolga U, Ceyhan T, Bagis T, Cincik M. Metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization: a prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2005;84:798-801.
6. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy, loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:524-9.
7. Liddell HS, Sowden K, Farquhar CM. Recurrent miscarriage: screening for polycystic ovaries and subsequent pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1997;37:402-6.
8. Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S, Rodríguez-Armas O, Rivas-Santiago A, Koistinen H, et al. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1126-33.
9. Velázquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein(a), and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 1997;46:454-7.
10. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod*. 2002;17:2858-64.
11. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod*. 2004;19:1323-30.