

La metformina durante el embarazo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico

Metformin during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome

Gilda Monteagudo Peña^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3815-0675>

Jeddú Cruz Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-4766-0412>

Gisel Ovies Carballo¹ <https://orcid.org/0000-0002-0027-2044>

Manuel Gómez Alzugaray¹ <https://orcid.org/0000-0003-2590-4367>

Maité Cabrera Gámez¹ <https://orcid.org/0000-0001-8095-8574>

¹Instituto Nacional de Endocrinología (INEN), Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: gilda.monteagudo@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La resistencia a la insulina tiene gran relevancia en la patogenia del síndrome de ovario poliquístico, por lo que es común que se empleen los sensibilizadores a la insulina. La metformina tiene diversos fines terapéuticos y es la más recomendada. Durante el embarazo desempeña un rol en la reducción del riesgo de aborto, la hipertensión inducida por el embarazo, la macrosomía, la cesárea y la hipoglucemia neonatal. Con resultados menos consistentes también participa en la reducción del riesgo de diabetes gestacional. No obstante, existen preocupaciones sobre su seguridad a largo plazo.

Objetivo: Realizar una actualización del estado del arte sobre el empleo de la metformina durante el embarazo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica donde se consultaron 57 artículos obtenidos de las bases de datos Google Académico, Medline, Pubmed, SciELO.

Conclusiones: El tratamiento con metformina es más fácil, más económico y menos “inquietante” que la insulina. La prescripción y adherencia son más simples, lo que ha

contribuido a que en la práctica clínica se emplee la metformina durante el embarazo con una frecuencia cada vez mayor. El posicionamiento actual de la comunidad científica acepta la metformina como una alternativa válida de tratamiento en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico durante el embarazo pero recomienda poner cuidado en la observación de su seguridad a largo plazo e incrementar la evidencia.

Palabras clave: metformina; embarazo; síndrome de ovario poliquístico.

ABSTRACT

Introduction: Insulin resistance is highly relevant in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome, which is why it is common to use insulin sensitizers. Metformin has various therapeutic purposes and is the most recommended. During pregnancy, it plays a role in reducing the risk of miscarriage, pregnancy-induced hypertension, macrosomia, cesarean section, and neonatal hypoglycemia. With less consistent results, it also participates in reducing the risk of gestational diabetes. However, there are concerns about its long-term safety.

Objective: To update the state of the art on the use of metformin during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. **Methods:** A bibliographic review was carried out where 57 articles obtained from the Google Scholar, Medline, Pubmed, SciELO databases were consulted.

Conclusions: Treatment with metformin is easier, cheaper and less "disturbing" than insulin. Prescription and adherence are simpler, which has contributed to the fact that metformin is used in clinical practice during pregnancy with increasing frequency. The current position of the scientific community accepts metformin as a valid treatment alternative in women with polycystic ovary syndrome during pregnancy, but recommends careful observation of its long-term safety and increasing evidence.

Keywords: metformin; pregnancy; polycystic ovary syndrome.

Recibido: 24/03/2021

Aprobado: 12/12/2021

Introducción

La resistencia a la insulina (RI) se incluye entre los elementos más destacados del síndrome de ovario poliquístico (SOP)^(1,2,3,4,5) por su relevancia en la patogenia del síndrome y sus implicaciones durante el embarazo en las mujeres con la enfermedad. Si existe la confirmación o la sospecha de RI la primera línea de tratamiento farmacológico son los sensibilizadores a la insulina.^(6,7,8,9) Se han empleado diversos fármacos con este fin pero es la metformina sobre la que existe la evidencia más sólida, por lo que es la más recomendada.⁽⁸⁾

En mujeres que logran el embarazo tomando metformina por algún tiempo existió el dilema sobre si mantener o no la medicación durante la gestación.^(10,11,12) Sin embargo, en los últimos años existe un acuerdo cada vez más generalizado sobre la utilidad de su empleo durante el embarazo. Son muchas las sociedades nacionales y las guías de reconocimiento internacional que recomiendan su uso.^(13,14,15) El Segundo Consenso de Diabetes y Embarazo realizado en Cuba abril de 2017 aprobó el uso de la metformina para el tratamiento de la diabetes mellitus durante la gestación y en mujeres con SOP hasta las 22 semanas.⁽¹⁶⁾ Sin embargo, existen preocupaciones sobre su seguridad a largo plazo. Por tal motivo, este trabajo tuvo como objetivo realizar una actualización del estado del arte sobre el empleo de la metformina durante el embarazo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica con información de 55 artículos obtenidos de las bases de datos Google Académico, Medline, Pubmed y SciELO. Se emplearon como motores de búsqueda los términos metformina, metformina y SOP, metformina y embarazo. Se seleccionaron principalmente los estudios originales y realizados en los últimos 5 años.

Metformina y SOP

La metformina es un normoglucemiante oral perteneciente a la familia de las biguanidas. Se considera el antidiabético oral recetado con más frecuencia hoy día y constituye uno de los

pilares principales del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Sus efectos terapéuticos van más allá de la disminución de la glucosa sanguínea, por lo que su uso actual se amplía a otras condiciones clínicas como la prevención de la diabetes, la obesidad, la protección cardiovascular, la lipodistrofia asociada al VIH, la esteatosis hepática, el cáncer y otras situaciones que cursan con RI como sucede con el SOP.⁽¹⁸⁾

Las acciones principales de la metformina se relacionan con su capacidad para mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir sus concentraciones circulantes. Por esta razón reduce la producción hepática de glucosa y aumenta la utilización periférica de glucosa dependiente de insulina. Además, tiene efectos pleiotrópicos en el músculo esquelético, el tejido adiposo, el sistema vascular y los ovarios. También posee un efecto modulador del apetito que se atribuye a la reducción de adipocinas. El conjunto de sus acciones resulta en un importante efecto normoglucemiante y la reducción del peso corporal y de alteraciones metabólicas proaterogénicas.^(18,19)

El mecanismo de acción no está bien esclarecido, aunque se conoce que en el efecto normoglucemiante intervienen receptores orgánicos de cationes (OCTs), sobre todo los tipo 1 y 3, por su localización mayoritaria en los hepatocitos. Los efectos pleiotrópicos se relacionan con la activación de la proteinaquinasa activada por AMP (AMPK) que protege las funciones celulares en condiciones de bajo valor energético, regula la síntesis de glucosa, lípidos, proteínas y el crecimiento celular, y estimula la oxidación de ácidos grasos y el consumo de glucosa.^(20,21)

En mujeres con SOP existe amplia evidencia que demuestra que la administración de metformina reduce la producción de andrógenos tanto ovárica como adrenal, mejora la ciclicidad menstrual, la ovulación, la receptividad endometrial, la relación entre la hormona luteinizante y la hormona folículo estimulante (LH/FSH), y la concentración de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).^(22,23) Además, incrementa las tasas de ovulación y concepción en pacientes con resistencia a la inducción de ovulación y disminuye el riesgo de hiperestimulación ovárica.^(22,23,24) En mujeres con SOP y obesidad, la metformina tiene beneficios adicionales indirectos a través de su efecto en la disminución del peso corporal y la mejoría del estado metabólico general.^(25,26,27)

Por ello, la metformina se recomienda en el SOP con diversos fines terapéuticos. Se emplea para el control o prevención del sobrepeso corporal y las alteraciones metabólicas, en el

control de los trastornos menstruales o el hiperandrogenismo (sola o asociada con anticonceptivos orales y/o antiandrógenos) y en mujeres que desean fertilidad y presentan RI, disglucemia, obesidad y/o historia de aborto, resistencia a inductores de ovulación, hiperestimulación ovárica o diabetes gestacional.^(8,9,23)

Artani y otros⁽²⁴⁾ en un estudio transversal en el que participaron 100 mujeres en edad reproductiva reportaron que la metformina tiene efectos significativos en el control de las irregularidades menstruales, el acné, el hirsutismo, el estado de ánimo y el nivel de energía. Sin embargo, no demostraron mejoría significativa en la tasa de embarazos o en la reducción del peso corporal.

López y otros⁽²⁸⁾ realizaron un ensayo clínico aleatorizado en el que compararon dos grupos de 30 mujeres. Uno recibió anticonceptivos orales combinados y el otro, anticonceptivos más metformina. Demostraron que el tiempo promedio de remisión clínica fue significativamente menor en la terapia combinada ($3,07 \pm 0,21$ meses para la oligomenorrea, $3,07 \pm 0,21$ meses para el acné y $7,52 \pm 0,42$ meses para el hirsutismo). La tasa de recurrencia de los síntomas tras la suspensión del tratamiento fue también menor en el grupo que tuvo tratamiento con metformina.

Una reciente revisión sistemática de la Cochrane Library⁽²⁹⁾ que incluyó 48 estudios (4 451 mujeres) señala que, comparada con placebo o ningún tratamiento, la metformina mejora las tasas de embarazo clínico (OR 1,93, evidencia de calidad moderada), ovulación (OR 2,55, evidencia de calidad moderada) y la frecuencia menstrual (OR 1,72, evidencia de baja calidad). La comparación del citrato de clomifeno vs. metformina más citrato de clomifeno indicó que el tratamiento combinado tuvo mayores tasas de embarazo clínico (OR 1,59, evidencia de calidad moderada) y ovulación (OR 1,57, evidencia de calidad moderada), lo que fue mayor en el grupo con normopeso en relación con las que tenían obesidad.

Metformina, embarazo y SOP

En el SOP se ha demostrado una mayor frecuencia de eventos gestacionales adversos. Se señala que las mujeres que presentan el síndrome tienen más posibilidad de tener aborto (OR 2,21); diabetes gestacional (OR 2,32), hipertensión arterial del embarazo (OR 1,45) y macrosomía (OR 1,39).^(30,31) La fisiopatología de estos eventos se relaciona con la RI,^(7,8,9)

por lo que resulta razonable pensar que pudieran prevenirse con el empleo de la metformina, un tema que ha sido muy investigado en las últimas décadas.

Sobre la farmacocinética de la metformina en la gestación se conoce que atraviesa la barrera placentaria, sus concentraciones en el cordón umbilical son iguales o superiores a las de la sangre venosa materna y se elimina del feto hacia la circulación materna a través de la placenta.⁽³²⁾ Existen estudios que indican que su empleo durante el embarazo podría desempeñar un rol importante en la reducción del riesgo de aborto, la macrosomía, la cesárea, la preeclampsia y la hipoglucemia neonatal y, aunque es un resultado menos consistente, en la reducción del riesgo de diabetes gestacional (DG).^(33,34,35,36)

El perfil de seguridad a corto plazo en el embarazo parece favorable en cuanto a la ganancia de peso e hipertensión inducida por la gestación. No muestra diferencias con la insulina en lo relativo al control glucémico materno, el peso fetal, la distocias del parto y la cesárea.^(37,38,39) No se reporta incremento en la frecuencia de malformaciones o efectos importantes en el recién nacido, ni afecta el crecimiento ponderoestatural en los primeros 18 meses de vida.^(40,41,42)

Uno de las investigaciones más importantes para la evidencia inicial, el “MIG Trial”⁽³⁴⁾ (ensayo metformina en embarazo por sus siglas en inglés) es un estudio multicéntrico realizado en Nueva Zelanda y Australia. Incluyó a 751 mujeres con diabetes gestacional y comparó metformina frente a la insulina. Demostró que el control glucémico materno y la incidencia de complicaciones perinatales fue similar en ambos grupos, por lo que concluyen que la metformina es efectiva y segura para la madre y el producto de la concepción.

Asimismo, *Singh* y otros⁽³⁹⁾ estudiaron 233 mujeres con DG y compararon también la metformina vs. insulina. El 93,8 % de las que tomaron metformina logró un control glucémico y solo dos tuvieron efectos gastrointestinales menores que desaparecieron con el tiempo de uso. El 15,6 % de los neonatos fueron grandes para la edad gestacional y ninguno tuvo hipoglucemia neonatal. Concluyen que la metformina es una alternativa segura y eficaz para el tratamiento de la DG y destacan su utilidad especial para circunstancias en que existan limitaciones de recursos o de almacenamiento.

Con el objetivo de evaluar el efecto de la metformina sobre la incidencia de abortos y malformaciones congénitas *Scherneck* y otros⁽⁴⁰⁾ estudiaron 336 mujeres que recibieron

metformina en el primer trimestre del embarazo (por SOP, DM o RI) y 1 011 controles, pareadas por IMC. El OR ajustado para malformaciones congénitas fue de 0,58 (IC 95 % 0,3-1,3) y el HR ajustado para aborto de 0,95 (IC 95 % 0,6-1,5) por lo que concluyen que la administración de metformina en el primer trimestre del embarazo no implica un riesgo para el feto.

En 2013 *Gui* y otros⁽⁴¹⁾ publicaron un metaanálisis que incluyó cinco ensayos clínicos controlados y aleatorizados en los que se comparaba la metformina y la insulina en la DG. No detectaron diferencias en cuanto al control glucémico materno, el peso fetal, la macrosomía, la distocia de hombro y la cesárea. Las mujeres que recibieron metformina tuvieron menor ganancia de peso e hipertensión inducida por el embarazo (HTAE), pero fue mayor la frecuencia de parto pretérmino.

Otro metaanálisis publicado por *Butalia* y otros en 2017⁽⁴²⁾ que incluyó 16 estudios (n 2 165) y demostró que la metformina disminuye el riesgo de hipoglucemia neonatal (RR 0,63; IC 95 % 0,45-0,87), el feto grande para la edad gestacional (RR 0,80; IC 95 % 0,64-0,99), la HTAE (RR 0,56; IC 95 % 0,37-0,85), la ganancia de peso materno durante la gestación, la mortalidad perinatal (RR 0,82; IC 95 % 0,17-3,92) y la cesárea (RR = 0,97; IC 95 % 0,80-1,19).

Específicamente en mujeres con SOP varios estudios han evaluado el efecto de la metformina sobre el curso del embarazo, las consecuencias para el neonato o su influencia en la prevención de la DG o la HTAE.^(43,44,45,46,47) Los resultados son consistentes en algunos aspectos y divergentes en otros.^(48,49,50,51)

Glueck y otros⁽⁴⁶⁾ estudiaron 72 embarazadas con SOP que recibieron 2 500 mg/día de metformina antes y durante el embarazo. Constataron menor frecuencia de aborto espontáneo del primer trimestre ($p < 0,0001$) y DG ($p = 0,025$). No se reportó acidosis láctica, ni hipoglucemia materna o neonatal. La frecuencia de pérdida fetal ≥ 13 semanas, las malformaciones congénitas, las alteraciones del peso y la talla del recién nacido, así como el peso, la talla y el desarrollo psicomotor a los 3 y 6 meses de vida fueron similares a las estadísticas poblacionales.

Este mismo grupo evaluó el efecto de la metformina en la reducción del riesgo de DG en 33 mujeres con SOP sin diabetes que tomaron 2 550 mg/día de metformina durante el embarazo (28 de ellas durante toda la gestación). Por otra parte, 39 mujeres con SOP que

tenían 72 embarazos previos en los que no habían tomado metformina eran similares al grupo de estudio en cuanto a edad, peso corporal y frecuencia de RI. En las que usaron metformina solo el 3 % tuvo DG y en el grupo sin metformina se presentó en el 31 % (OR 0,093; CI 95 %: 0,011-0,795).⁽⁴⁷⁾

Mohammed⁽⁴⁸⁾ estudió 100 mujeres con SOP y antecedentes de aborto recurrente que habían tenido tratamiento con metformina para lograr la fertilidad. A un grupo se les suspendió el fármaco una vez que se confirmó el embarazo y el otro mantuvo una dosis de 500-1000 mg/día durante toda la gestación. Las que mantuvieron el tratamiento con metformina tuvieron menos incidencia de aborto, DG, crecimiento intrauterino retardado y parto pretérmino.

Un ensayo multicéntrico, controlado y a doble ciego PregMet2 realizado en 14 sitios clínicos de Noruega, Suecia e Irlanda estudió a 487 mujeres con SOP embarazadas. Se asignaron a dos grupos de tratamiento (metformina 2000 mg/día vs. placebo) desde el primer trimestre hasta el final del embarazo. Este estudio reportó que la metformina reduce la incidencia de aborto tardío y parto pretérmino, pero no previene la DG, ni la HTAE.⁽⁴⁹⁾

Zeng y otros⁽⁵⁰⁾ realizaron un metaanálisis con la información de 13 estudios (5 ensayos clínicos y 8 cohortes) en los que participaron 1 606 mujeres con SOP embarazadas con y sin tratamiento con metformina. Demostraron que la metformina disminuye el riesgo de aborto temprano (OR 0,19; IC 95 % 0,12-0,28), de parto pretérmino (OR 0,37, CI 95 % 0,20-0,68) y la frecuencia de HTAE ($p < 0,00001$). El riesgo de DG tuvo una tendencia a la disminución (OR 0,02, IC 95 % 0,14-0,87) cuando se empleó durante todo el embarazo, pero con gran heterogeneidad entre los estudios.

Feng y otros⁽⁵¹⁾ analizaron cinco estudios (502 mujeres con SOP tratadas con metformina en el embarazo y 427 controles que la usaron para lograr la concepción y suspendieron su uso al confirmarse la gestación. En el grupo de estudio fue significativamente menor la incidencia de aborto (RR 0,32; IC 95 % 0,19-0,56), el parto pretérmino (RR 0,40; IC 95 % 0,18-0,91), pero no se observaron diferencias entre los grupos para la DG o la preeclampsia. No obstante, existen preocupaciones sobre la seguridad de la metformina empleada en el embarazo a largo plazo, que no han podido esclarecerse consistentemente. Se ha señalado que los hijos de mujeres tratadas con el fármaco durante la gestación pueden presentar sobrepeso u obesidad en la primera infancia.^(52,53) En animales se han reportado alteraciones

en el sistema reproductor de la descendencia.⁽⁵⁴⁾ Un análisis del Registro Europeo de anomalías congénitas señaló ligero incremento en la incidencia de estenosis de la válvula pulmonar en hijos de mujeres que usaron metformina en el embarazo.⁽⁵⁵⁾

Conclusiones

Los promisorios resultados antes comentados, unido al reconocimiento de que el tratamiento con metformina es más fácil, más económico y menos “inquietante” que la insulina, y la prescripción y la adherencia pudieran ser más simples han contribuido a que en la práctica clínica se emplee la metformina durante el embarazo con una frecuencia cada vez mayor.

El posicionamiento actual de la comunidad científica acepta la metformina como una alternativa válida de tratamiento durante el embarazo en la que los beneficios superan los riesgos y reconoce sus bondades en cuanto a eficacia, conveniencia y costo. Sin embargo, recomienda poner cuidado en la observación de su seguridad a largo plazo e incrementar la evidencia sobre su empleo en el embarazo.

Agradecimientos

El colectivo de autores agradece especialmente a Geydis Lorena Álvarez Castellanos por su colaboración en la realización de este trabajo.

Referencias bibliográficas

1. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, *et al.* Polycystic ovary syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>
2. Mohd M, Maqbool M, Dar MA, Mushtaq I. Polycystic Ovary Syndrome, a modern epidemic: An overview. JDDT. 2019 [acceso: 28/12/2021];9(3):641-4. Disponible en: <http://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/2661>

3. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod.* 2016;31(11):2619-31. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew243>
4. Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, Silva VA, Peres TM, Candido AL, *et al.* Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *Faculty Rev.* 2019;8:565. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.15318.1>
5. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med (Lond).* 2015;15(Suppl 6):s72-6. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-6-s72>
6. Pasquali R. Contemporary approaches to the management of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2018;9(4):123-34. DOI: <https://doi.org/10.1177/2042018818756790>
7. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review (AES): guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-Part 1. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1291-300. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSC>
8. Tay CT, Joham AE, Hiam DS, Gadalla MA, Pundir J, Thangaratnam S. Pharmacological and surgical treatment of nonreproductive outcomes in polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(5):535-53. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.13753>
9. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, *et al.* International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reprod.* 2018;33(9):1602-18. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>
10. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36(5):487-525. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1018>

11. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo, Série, Orientações e Recomendações. FEBRASGO. 2018 [acceso: 28/12/2021]; 103. Disponible en: <https://www.passeidireto.com/arquivo/78562027/sindrom-dos-ovarios-policisticos-febrasgo>
12. Milewicz A, Kudła M, Spaczyński RZ, Dębski R, Męczekalski B, Wielgoś M, *et al.* The polycystic ovary syndrome: a position statement from the Polish Society of Endocrinology, the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, and the Polish Society of Gynaecological Endocrinology. *Endokrynol Pol.* 2018;69(4):328-36. DOI: <https://doi.org/10.5603/EP.2018.0046>
13. Salzberg S, Alvariñas J, López G, Gorbán S, Linari MA, Falcón E, *et al.* Guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional. ALAD. 2016. [acceso: 28/12/2021];6:155-69. Disponible en: <https://www.revistaalad.com/abstract.php?id=343>
14. Webber J, Charlton M, Johns N. NICE guideline: Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period (NG3). *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2015 [acceso: 28/12/2021];15:107-11. Disponible en: <https://www.bjd-abcd.com/index.php/bjd/article/view/80/172>
15. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S94-8. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-S015>
16. Cruz J, Piloto M. Segundo Consenso Cubano de Diabetes y Embarazo. *Rev Cubana Endocrinol.* 2018 [acceso: 28/12/2021];29(1). Disponible en: <http://www.revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/97/86>
17. Castro MG, Castillo V, Ochoa A, Godínez SA. La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. *Med Int Méx.* 2014 [acceso: 28/12/2021];30:562-74. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=52514>
18. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, *et al.* Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(2):81-98. DOI: <https://doi.org/10.2165/11534750-000000000-00000>
19. Minamii T, Nogami M, Ogawa W. Mechanisms of metformin action: In and out of the gut. *J Diabetes Investig.* 2018;9(4):701-3. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdi.12864>

-
20. Li M, Li X, Zhang H, Lu Y. Molecular Mechanisms of Metformin for Diabetes and Cancer Treatment. *Front Physiol.* 2018;9:1039. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01039>
21. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk J, *et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest.* 2001;108(8):1167-74. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI13505>
22. 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 31;(9372):1894-901. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13493-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13493-9)
23. Sam S, Ehrmann DA. Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Diabetologia.* 2017;60(9):1656-61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4306-3>
24. Artani M, Iftikhar MF, Khan S. Effects of Metformin on Symptoms of Polycystic Ovarian Syndrome Among Women of Reproductive Age. *Cureus.* 2018;10(8):e3203. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.3203>
25. Glinborg D, Andersen M. Management of endocrine disease: Morbidity in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):R53-R65. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0373>
26. Orio F, Muscogiuri G, Nese C, Palomba S, Savastano S, Tafuri D, *et al.* Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk: an uptodate in the management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;207:214-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.08.026>
27. Franik G, Bizoń A, Włoch S, Pluta D, Blukacz Ł, Milnerowicz H, Madej P. The effect of abdominal obesity in patients with polycystic ovary syndrome on metabolic parameters. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 [acceso: 28/12/2021];21(21):4755-61. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/article/13713>
28. Lopez E; Mamani Y, Lamas GR, Herrera M, Lazo L. Metformina en el tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos. Un ensayo clínico aleatorizado. *Rev Cient Cienc Méd.* 2017 [acceso: 28/12/2021];20(2):45-52. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332017000200008&lng=es
-

29. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligoamenorrhoea and subfertility. Cochrane Systematic Review. 2017. [acceso: 28/12/2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003053.pub6>
30. Khomami M, Boyle JA, Tay CT, Vanky E, Teede HJ, Joham AE, *et al.* Polycystic ovary syndrome and adverse pregnancy outcomes: Current state of knowledge, challenges and potential implications for practice. Clin Endocrinol. 2018 [acceso: 28/12/2021];88(6):761-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cen.13579>
31. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2015;21(5):575-92. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv029>
32. Nguyen L, Chan SY, Teo AK. Metformin from mother to unborn child. Are there unwarranted effects? E Bio Medicine. 2018;35:394-404. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.08.047>
33. Liu W; Yang M. The pros and cons of application of metformin in the pregnant women with polycystic ovary syndrome. Chinese J Endocrinol Metabol. 2018 [acceso: 28/12/2021];34(10):809-13. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-710008>
34. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. MiG Trial Investigators. Metformin *versus* insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med. 2008;358(19):2003-15. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707193>
35. Vigil P, Olmedo J. Diabetes gestacional: conceptos actuales. Ginecol Obstet Mex. 2017 [acceso: 28/12/2021];85(6):380-90. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000600380&lng=es
36. Koning SH, Hoogenberg K, Lutgers HL, van den Berg PP, Wolffenbuttel BH. Gestational Diabetes Mellitus: current knowledge and unmet needs. J Diabetes. 2016;8(6):770-81. DOI: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12422>

-
37. Balsells M, García A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h102. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.h102>
38. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):656-69. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu022>
39. Singh N, Madhu M, Vanamail P, Malik N, Kumar S. Efficacy of metformin in improving glycaemic control & perinatal outcome in gestational diabetes mellitus: A non-randomized study. *Indian J Med Res*. 2017;145(5):623-8. DOI: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1358_15
40. Scherneck S, Schlinke N, Beck E, Grupe K, Weber C, Schaefer C. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A prospective cohort study. *Reprod Toxicol*. 2018;81:79-83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.07.004>
41. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs. insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(5):e64585. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064585>
42. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariasen A, Donovan L. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2017;34(1):27-36. DOI: <https://doi.org/10.1111/dme.13150>
43. Bidhendi R, Behboudi S, Amiri M, Ramezani F. Metformin therapy before conception *versus* throughout the pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systemic review, meta-analysis and meta-regression. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:58. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0453-7>
44. Nawaz FH, Khalid R, Naru T, Rizvi J. Does continuous use of metformin throughout pregnancy improve pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome? *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34(5):832-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00856.x>
45. Shetelig T, Stridsklev S, Carlsen SM, Salvesen Ø, Vanky E. Cervical Length and Androgens in Pregnant Women With Polycystic Ovary Syndrome: Has Metformin Any
-

Effect? J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(6):2325-31. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3498>

46. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. Hum Reprod. 2002;17(11):2858-64. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/17.11.2858>

47. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2002;77(3):520-5. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)03202-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)03202-2)

48. Mohammed IF. Role of Metformin on Recurrent Miscarriage and Other Pregnancy Complications in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. Iraqi J Embryo and Infertil Res. 2017 [acceso: 28/12/2021];7(Special Issue):1-6. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/326152850_Role_of_Metformin_on_Recurrent_Miscarriage_and_Other_Pregnancy_Complications_in_Women_with_Polycystic_Ovarian_Syndrome

49. Løvvik TS, Carlsen SM, Salvesen Ø, Steffensen B, Bixo M, Gómez F, *et al.* Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(4):256-66. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30002-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30002-6)

50. Zeng XL, Zhang YF, Tian Q, Xue Y, An RF. Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(36):e4526. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004526>

51. Feng L, Lin XF, Wan ZH, Hu D, Du YK. Efficacy of metformin on pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Gynecol Endocrinol. 2015;31(11):833-9. DOI: <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1041906>

52. Engen LG, Stridsklev S, Júlíusson PB, Salvesen Ø, Roelants M, Carlsen SM, *et al.* Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age: Follow-Up of Two RCTs. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(4):1612-21. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02419>

53. Tarry JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin *versus* insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-

analysis. PLoS Med. 2019;16(8):e1002848. DOI:
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002848>

54. Tartarin P, Moison D, Guibert E, Dupont J, Habert R, Rouiller V, *et al.* Metformin exposure affects human and mouse fetal testicular cells. Hum Reprod. 2012;27(11):3304-14. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/des264>

55. Tartarin P, Moison D, Guibert E, Dupont J, Habert R, Rouiller V, *et al.* Metformin exposure affects human and mouse fetal testicular cells. Hum Reprod. 2012;27(11):3304-14. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/des264>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.