Artículo de investigación

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

Metformin treatment during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome

Gilda Monteagudo Peña[1*] https://orcid.org/0000-0008-2906-8355
Geydis Lorena Álvarez Castellanos[1] https://orcid.org/0009-0002-3815-0675
Jeddú Cruz Hernández[1] http://orcid.org/0000-0003-4766-0412
Gisel Ovies Carballo[1] https://orcid.org/0000-0002-0027-2044
Manuel Gómez Alzugaray[1] https://orcid.org/0000-0003-2590-4367
Maité Cabrera Gámez[1] https://orcid.org/000-0001-8095-8574

[1] Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Instituto de Endocrinología. La Habana, Cuba.

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

RESUMEN

Introducción: El empleo de metformina durante el embarazo ha demostrado beneficios sobre algunos resultados gestacionales en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, pero persiste la preocupación sobre su seguridad a largo plazo en el producto de la concepción.

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Objetivo: Determinar la relación del tratamiento con metformina durante el embarazo y los resultados gestacionales en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 51 mujeres, que lograron 62 embarazos, de los cuales se estudiaron 34 hijos. Se compararon dos grupos: con/sin tratamiento con metformina durante el embarazo; mediante estadística descriptiva y pruebas de hipótesis.

Resultados: En 21 embarazos (33,87 %) se empleó metformina. Los grupos fueron similares, excepto en antecedentes de resistencia a la insulina que fue mayor, en el que tomó metformina (100 % vs 60,98 %, p = 0,001). La forma de uso más frecuente de metformina en los embarazos fue 1500 mg/día hasta las 22 semanas o más y no se reportaron efectos adversos. Del grupo sin metformina, 29,26 % tuvo aborto temprano vs 0 % entre las que tomaron el medicamento (p = 0,002). De siete que tuvieron un primer aborto sin metformina y luego se empleó esta, seis lograron embarazos a término. Un hijo de cada grupo tuvo malformación con solución espontánea en el primer año de vida: estenosis pulmonar y comunicación interauricular, respectivamente.

Conclusiones: La metformina a dosis de 1500 mg/día, por al menos 22 semanas durante la gestación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, no tiene efectos adversos en la madre y se asocia a menor frecuencia de abortos tempranos.

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

ABSTRACT

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Introduction: The use of metformin during pregnancy has shown benefits on some gestational outcomes in women with polycystic ovary syndrome, but concerns remain about its long-term safety in the product of conception.

Objective: To determine the relationship between metformin treatment during pregnancy and gestational outcomes in women with polycystic ovary syndrome.

Methods: A retrospective cohort study was conducted involving 51 women who achieved 62 pregnancies, of which 34 children were studied. Two groups were compared: with/without metformin treatment during pregnancy; using descriptive statistics and hypothesis testing.

Results: Metformin was used in 21 pregnancies (33.87%). The groups were similar, except for a higher history of insulin resistance in the group that took metformin (100% vs 60.98%, p = 0.001). The most frequent form of metformin use in pregnancies was 1500 mg/day until 22 weeks or more, and no adverse effects were reported. Of the group without metformin, 29.26% had early miscarriage vs 0% among those who took the medication (p = 0.002). Of the seven who had a first miscarriage without metformin and then used it, six achieved full-term pregnancies. One child in each group had a malformation that resolved spontaneously in the first year of life: pulmonary stenosis and atrial septal defect, respectively.

Conclusions: Metformin at a dose of 1500 mg/day for at least 22 weeks during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome has no adverse effects on the mother and is associated with a lower frequency of early miscarriages.

Keywords: metformin; pregnancy; polycystic ovary syndrome; miscarriage.

Recibido: 13/08/2024

Aceptado: 22/01/2025

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Introducción

La resistencia a la insulina (RI) tiene un rol importante en la patogenia del síndrome de ovario poliquístico (SOP) y las complicaciones que se le asocian; por ello, los sensibilizadores a la insulina son de las opciones terapéuticas más empleadas en mujeres que padecen el síndrome.[1,2,3] Entre estos, es la metformina sobre la que existe mayor evidencia de empleo durante la gestación, por lo que se recomienda como la primera línea de tratamiento farmacológico preconcepcional en las mujeres que desean fertilidad y tienen alguna de las siguientes condiciones: RI, obesidad, disglucemia o antecedentes de aborto, resistencia a la inducción de ovulación, síndrome de hiperestimulación ovárica o diabetes gestacional.[3-6]

En cuanto al embarazo, múltiples estudios demuestran la seguridad, eficacia y beneficios de la metformina en la reducción del riesgo de aborto, diabetes gestacional, hipertensión del embarazo, bajo peso fetal y macrosomía, por lo que su empleo durante la gestación ha aumentado en todo el mundo y las guías actuales recomiendan su uso.[6,7,8,9,10,11,12] En Cuba, tanto el Segundo Consenso de Diabetes y Embarazo de 2017[13] como la Guía Consensada por la Sociedad Cubana de Endocrinología para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de ovario poliquístico de 2022[14] asumen esta recomendación. No obstante, en la práctica asistencial se identifica que siguen existiendo preocupaciones sobre su seguridad.

El objetivo del estudio fue determinar la relación del tratamiento con metformina durante el embarazo y los resultados gestacionales en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, de cohorte retrospectiva, con datos obtenidos de historias clínicas (HC) y entrevista telefónica a las pacientes con SOP atendidas en el INEN, que lograron embarazo en la última década (se eligió este período por corresponder a la etapa en que el fármaco comenzó a recomendarse como seguro en el embarazo y se ha empleado con más frecuencia).

Criterios de inclusión: Diagnóstico de SOP por criterios de Rotterdam, que se tratara de un embarazo único intrauterino diagnosticado por ecografía y la edad entre 20 y 39 años al momento del embarazo.

Criterios de exclusión: Diagnóstico previo de diabetes *mellitus* (DM), hipertensión arterial, otra causa de aborto diferente al SOP, enfermedades genéticas y otras que causan malformaciones, antecedente de malformaciones fetales en embarazos previos, la exposición en el embarazo o en los tres meses previos a otros fármacos con posible efecto teratogénico, radiaciones, agentes físicos o químicos tóxicos y la imposibilidad de obtener la información necesaria para el estudio.

Se identificaron 239 mujeres con SOP, que habían logrado embarazo en el período del estudio. Se revisaron las HC y se excluyeron 188; las razones para la exclusión fueron: coexistencia de comorbilidades: diabetes *mellitus* pregestacional, hiperprolactinemia, hipotiroidismo (n = 46), embarazo ectópico (n = 5), embarazo gemelar (n = 2), falta de datos sobre el embarazo en la historia clínica e imposibilidad de localizar a las mujeres para completarlos (n = 135). La muestra definitiva quedó constituida por 51 mujeres, que habían logrado 62 embarazos (ocho tuvieron dos gestaciones y en dos se recogieron datos sobre tres) y se logró obtener información de 34 niños (de 44 embarazos en que no ocurrió aborto), en

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

dos partos pretérmino el producto no sobrevivió y en los restantes no se pudo localizar a las madres.

Se obtuvo información sobre el tratamiento con metformina (empleo previo o durante la concepción, dosis, tiempo de uso, causa de descontinuación), variables relacionadas con la seguridad materna (eventos adversos, ganancia de peso durante el embarazo, presencia de hipo o hiperglucemia), relacionadas con la seguridad fetal (peso al nacer, malformaciones congénitas, hipoglucemia neonatal, desarrollo psicomotor en el primer año de vida, obesidad u otras enfermedades en el momento del estudio), resultados gestacionales desfavorables (aborto temprano o tardío, parto pretérmino, diabetes gestacional, hipertensión del embarazo) y otras variables con posible efecto confusor (edad, índice de masa corporal, niveles de glucemia, insulinemia y testosterona sérica al momento de la concepción, color de la piel, antecedentes de diabetes gestacional o hipertensión arterial en embarazos previos, resistencia al tratamiento inductor de ovulación, síndrome de hiperestimulación ovárica y otros tratamientos concomitantes durante el embarazo en estudio).

Para los análisis se conformaron dos grupos: mujeres que habían tenido tratamiento con metformina durante el embarazo y mujeres que no tuvieron tratamiento con metformina durante el embarazo (que se empleó como de comparación). Para las variables relacionadas con la gestación y el producto de la concepción, se empleó como unidad de análisis los embarazos. Se emplearon estadísticas descriptivas según grupos de estudio y como prueba de hipótesis para las variables cuantitativas la prueba T de Student y Kruskal Wallis, según se demostrara o no una distribución normal de la variable. Para las cualitativas, la prueba de ji al cuadrado o prueba de probabilidad exacta de Fisher cuando no se cumplían los supuestos para la primera. Los análisis se realizaron con el paquete

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

estadístico Stadistical versión 10. En todos los casos se consideró significación estadística si $p < 0,05$. Durante la ejecución se veló por el cumplimiento de los principios éticos para investigaciones documentales.

Resultados

De los 62 embarazos estudiados, en 21 (33,87 %) se empleó tratamiento con metformina (grupo con metformina) y en 41 (66,13 %), no (grupo sin metformina). Los grupos de estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas al inicio del embarazo en cuanto a la edad, IMC, niveles de glucemia, insulinemia, índice HOMA-IR o testosterona, ni en la frecuencia de hiperinsulinismo o RI ($p > 0,05$). La edad media fue de 28,52 y 28,12 años, respectivamente, siendo mayoritarias las que tenían entre 25 y 35 años (71,43 % vs 65,86 %). El valor medio del IMC estuvo en categoría de sobrepeso tanto en las que tomaron metformina como en las que no emplearon el fármaco (27,21 vs 26,97), lo que se corresponde con la mayor frecuencia de mujeres en esa categoría en ambos grupos; aunque en aquellas con metformina fue ligeramente menor la proporción de mujeres en normopeso (21,05 % vs 37,50 %). La insulinemia en ayunas tuvo una mediana superior al punto de corte de normalidad en ambos grupos (12,3 uU/mL vs 12,1 uU/mL); así como el índice HOMA-IR (2,82 vs 2,52). La frecuencia de hiperinsulinismo en ayunas y RI al inicio del embarazo fue ligeramente superior en el grupo con metformina (63,16 % vs 50,00 % y 52,63 % vs 46,88 %, respectivamente) pero, como ya se dijo, la diferencia no resultó estadísticamente significativa. En ambos grupos predominaron las de piel blanca, aunque en las que usaron metformina hubo ligeramente más mestizas (38,10 % vs 12,20 %, $p = 0,047$).

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

En cuanto a las características del SOP, en ambos grupos predominaron los fenotipos clásico y normoandrogénico (52,38 % vs 46,34 % y 42,86 % vs 39,02 %, respectivamente), sin diferencias significativas en la distribución de frecuencias de estos (p = 0,608) o el antecedente familiar de diabetes *mellitus* (p = 0,376). En las que usaron metformina fue ligeramente mayor el antecedente personal de sobrepeso u obesidad (66,67 % vs 58,54 %, p = 0,052) y significativamente mayor el de RI (100 % vs 60,98 %, p = 0,001), diabetes gestacional o SHEO (19,05 % vs 0,00 %, en ambos p = 0,004). En este grupo fue también mayor la frecuencia de la que tuvieron tratamiento con metformina previo al embarazo (100 % vs 34,15 %, $p < 0{,}000$) y menor la proporción de las que lograron el embarazo sin tratamiento (4,76 % vs 41,46 %, p = 0,002). La dosis de metformina previa al embarazo fue de 1500 mg/día en todas las pacientes, excepto en una del grupo sin metformina en que empleó 500 mg/día, dos de este mismo grupo que emplearon 750 mg/día y una de cada grupo que usó 1000 mg/día. El tiempo de tratamiento previo fue entre 1-43 meses en el grupo con metformina en el embarazo y 2-46 en el que no la tomó en la gestación, con una media de 10 y 21 meses, respectivamente.

La dosis de metformina empleada durante los embarazos fue de 1500 mg/día, excepto en cuatro mujeres: una usó 500 mg/día y dos 1000 mg/día. La mayoría (90,48 %) mantuvo el tratamiento previo al embarazo, solo en dos se reinició en la segunda semana de gestación. La duración del tratamiento fue variable, pero predominaron las que lo emplearon por 22 semanas o más (80,96 %), tres la usaron todo el embarazo. La principal causa de interrupción fue por indicación del médico de atención primaria (52,38 %) (tabla 1).

En nueve embarazos, siete del grupo con metformina y dos sin metformina, se emplearon otros medicamentos: metildopa (tres y una, respectivamente), insulina (dos y una) o progesterona (dos del grupo con metformina). En ninguno de los

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

casos, ni cuando se empleó metformina sola o asociada a otro tratamiento, se reportaron efectos adversos.

Tabla 1- Características del tratamiento con metformina empleado en mujeres con SOP durante el embarazo, en el INEN (n = 21)

VARIABLES	N (%)
Dosis (mg/día)	
500	1 (4,76)
1000	3 (14,29)
1500	17 (80,95)
Semana gestacional de inicio	
Semana cero (desde antes de la gestación)	19 (90,48)
Semana 6 - 8 (al confirmar el embarazo)	2 (9,52)
Tiempo de tratamiento	
Hasta las12 semanas	1 (4,76)
Hasta las 14 semanas	1 (4,76)
Hasta las 18 semanas	1 (4,76)
Hasta las 20 semanas	1 (4,76)
Hasta las 22 semanas	4 (19,05)
Hasta las 24 semanas	2 (9,52)
Hasta las 26 semanas	3 (14,29)
Hasta las 30 semanas	1 (4,76)
Hasta las 32 semanas	4 (19,05)
Todo el embarazo	3 (14,29)
Causas de interrupción del tratamiento	
Por indicación del médico del área	11 (52,38)
Decisión personal	6 (28,58)
Mal control glucémico de la diabetes gestacional	2 (9,52)
No disponibilidad del medicamento	2 (9,52)

N: Número de sujetos con la condición.

Referente a los resultados gestacionales, se observó diferencia significativa en la frecuencia de aborto temprano, que fue de un 29,26 % en el grupo sin metformina

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

y cero en las que tomaron el fármaco (p = 0,002), a pesar de que un 33,33 % de las integrantes de este grupo tenía amenaza de aborto. La frecuencia de aborto tardío, parto pretérmino, diabetes gestacional, hipertensión del embarazo, preeclampsia y eclampsia no fue significativamente diferente; no obstante, hubo ligeramente más abortos tardíos, diabetes gestacional e hipertensión del embarazo en el grupo con metformina, mientras que los cuatro partos pretérmino y la eclampsia corresponden al grupo sin metformina (tabla 2). En tres que terminaron en aborto tardío (dos del grupo con metformina y uno del que no) se diagnosticó embarazo anembriónico.

Tabla 2- Resultados gestacionales según grupos de estudio

Variables	**Con metformina** (n = 21) N (%)	**Sin metformina** (n = 41) N (%)	**Valor *p****
Aborto temprano			
Sí	0 (0,00)	12 (29,26)	0,002
Amenaza	7 (33,33)	7 (17,07)	0,198
Aborto tardío			
Sí	3 (14,29)	3 (7,32)	0,570
Amenaza	0 (0,00)	2 (4,88)	0,294
Parto pretérmino			
Sí	0 (0,00)	4 (9,76)	0,097
Amenaza	2 (9,52)	3 (7,32)	0,646
Complicaciones del embarazo (n = 41)			
Diabetes gestacional	5/18 (27,78)	4/23 (17,39)	0,336
Hipertensión del embarazo	6/18 (33,33)	6/23 (26,09)	0,400
Preeclampsia	2/18 (14,29)	2/23 (8,70)	0,613
Eclampsia	0 (0,00)	1/23 (4,35)	0,541

*Prueba de probabilidad exacta de Fisher, N: Número de sujetos con la condición.

Los resultados particulares de las mujeres que lograron más de un embarazo se muestran en la tabla 3. Aunque es un número pequeño y los resultados son

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

variables, se observa que de las nueve que tuvieron un primer embarazo en el cual no tomaron metformina y este terminó en aborto, cuando se empleó el fármaco en las siguientes gestaciones el resultado sucesivo fue mejor (seis lograron embarazo a término y una tuvo un aborto tardío por causa probablemente no relacionada al SOP o la resistencia a la insulina, embarazo anembriónico). Las dos mujeres que tuvieron embarazos sucesivos y no usaron metformina en ninguno de ellos, en una la segunda gestación terminó en parto pretérmino y la otra tuvo un segundo aborto y luego un embarazo a término.

Tabla 3- Resultados gestacionales según recibieran o no tratamiento con metformina durante el embarazo en mujeres que lograron más de un embarazo

Paciente	Embarazo	Tratamiento con metformina	Resultado gestacional
LG	1	No	Parto a término
	2	Sí	Parto a término
RB	1	No	Aborto temprano
	2	Sí	Parto a término
MS	1	No	Aborto temprano
	2	Sí	Parto a término
DM	1	No	Aborto temprano
	2	No	Parto pretérmino con hijo vivo
YM	1	No	Aborto temprano
	2	Sí	Parto a término
CR	1	No	Aborto temprano
	2	Sí	Parto a término
YV	1	No	Aborto temprano
	2	Sí	Aborto tardío (anembriónico)
GM	1	No	Aborto temprano
	2	No	Aborto temprano
	3	No	Parto a término
DL	1	No	Aborto temprano

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

	2	Sí	Parto a término
	3	Sí	Parto a término

Relativo a los hijos, en aquellos que se pudo obtener información (18 vs 16), se observaron diferencias significativas solo en la edad actual, mayor en el grupo sin metformina. El peso al nacer fue similar en ambos grupos. La frecuencia de complicaciones del neonato fue baja y sin diferencias entre grupos. La macrosomía, bajo peso al nacer y alteraciones del desarrollo psicomotor fueron mínimamente más en el grupo sin metformina (p = 0,576). Dos (uno de cada grupo) tuvieron malformaciones: Estenosis pulmonar y comunicación interauricular, respectivamente; que resolvieron en el primer año de vida sin necesidad de tratamiento. La obesidad se refirió en el 16,67 % vs 18,75 % y fue independiente de la edad (tabla 4).

Tabla 4- Características de los hijos, según grupos de estudio

Variables	**Con metformina (n = 18)**	**Sin metformina (n = 16)**	**Valor *p***
Peso al nacer (libras. onzas)			
Mediana	7,1	7,55	0,2273*
mínimo- máximo	5,3- 10	3-10,2	
Edad actual (años. meses)			
Mediana	2,7	4,5	0,0041*
mínimo- máximo	1-9	3-9	
Complicaciones en el producto de la concepción: N (%) **			
Macrosomía	3 (16,67)	3 (18,75)	0,576
Bajo peso al nacer	0 (0,00)	2 (12,5)	
Hipoglucemia neonatal	1 (5,56)	0 (0,00)	0,529
Malformaciones	1 (5,56)	1 (6,25)	0,727

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Alteraciones del desarrollo psicomotor	2 (11,11)	3 (18,75)	0,441
Obesidad en la infancia	3 (16,67)	3 (18,75)	0,540

N: Número de sujetos con la condición, *prueba Kruskal Wallis, **Prueba de probabilidad exacta de Fisher.

El análisis de la relación entre el aborto temprano y las variables identificadas como factores de riesgo no mostró asociación significativa con ninguna de las otras variables de interés estudiadas: La edad de la madre al momento de la concepción (p = 0,062), el antecedente personal de obesidad (p = 0,818), el IMC previo al embarazo (p = 0,781); el antecedente personal de RI (p = 0,491), el índice HOMA ≥ 2,6 (p = 0,853), la insulinemia en ayunas ≥ 12 uU/mL (p = 0,531) y el tratamiento previo con metformina (p = 0,107).

La diabetes gestacional solo se relacionó de forma directa y significativa con la edad de la madre al momento de la concepción (p = 0,029). El resto de las variables estudiadas: El antecedente personal de obesidad (p = 0,313), el IMC previo al embarazo (p = 0,544); el antecedente personal de RI (p = 0,650), el índice HOMA ≥ 2,6 (p = 0,534), la insulinemia en ayunas ≥ 12 uU/mL (p = 0,534), el tratamiento previo con metformina (p = 0,522) y el tiempo de tratamiento con metformina durante el embarazo (p = 0,722) no mostraron asociación significativa (Prueba de probabilidad exacta de Fisher).

Discusión

La investigación de la seguridad y beneficios del tratamiento con metformina en el embarazo constituye una cuestión de gran interés actual sobre la cual no se encontraron reportes nacionales.

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Sobre las características del grupo de estudio, en primer lugar, resultó coherente que fueran más las mujeres que no usaron metformina durante el embarazo que las que emplearon el fármaco. Esta afirmación se basa en que, a pesar de que el tratamiento se recomienda desde hace varios años por las más importantes guías internacionales y fue aprobado en el país desde 2017, sigue existiendo cierta resistencia para su uso, por lo cual se asume que este resultado podría ser una evidencia indirecta de dicho supuesto.

Las mujeres estudiadas tienen una edad similar a las de otros estudios;[15,16,17] sin embargo, la frecuencia de sobrepeso u obesidad y alteraciones en las variables indicativas de RI (insulinemia e índice HOMA) es superior a la encontrada en un estudio realizado en fecha reciente en este mismo contexto, que incluyó 400 mujeres con SOP con y sin deseo de fertilidad, en el que se reportó una frecuencia de sobrepeso en un 29,50 % de las participantes, de obesidad en un 31,50 % y la frecuencia de RI fue alta solo en las que tenían obesidad.[18] El peor perfil metabólico que se observa en estas mujeres se pudiera explicar por las múltiples interrelaciones patogénicas que existen entre la obesidad, la RI y el aumento del riesgo para alteraciones reproductivas que llevan a infertilidad.[19,20,21]

Concerniente a las características del SOP, puesto que la asignación al grupo de tratamiento no fue aleatoria, ya que se trata de un estudio retrospectivo documental, es un resultado esperado que entre las mujeres que recibieron metformina durante el embarazo fuera mayor la proporción de las que tenían antecedente personal de sobrepeso u obesidad, RI, diabetes gestacional, SHEO o el uso de metformina previo al embarazo; puesto que estas constituyen las indicaciones que se recomiendan en las guías para el tratamiento con este fármaco, previo y durante el embarazo.[14,22,23,24] Que fueran menos las que lograron el embarazo sin tratamiento, también, es un resultado esperado, dado el perfil

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

metabólico más adverso de estas pacientes resulta coherente que la posibilidad de ovulación espontánea sea menor.

Acerca del tratamiento empleado para el logro del embarazo, una reciente revisión sistemática de la Cochrane Library,[25] que incluyó 48 estudios (4451 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 clomifeno vs metformina más 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. Estos resultados se confirman en otros estudios[26,27,28,29] y son consistentes con las modalidades empleadas en este estudio.

La dosis de metformina que se usan para el tratamiento previo o durante el embarazo en este estudio son difíciles de comparar con otros, porque suele ser muy variable en cada uno de ellos y en las guías no existe una recomendación generalizable, se aconseja adecuar a las características individuales de cada paciente, de modo que tampoco existe un referente para determinar su correspondencia con una norma. No obstante, la dosis de 1500 mg/día y el tratamiento por más de seis meses antes de la concepción, que fue lo usual en las pacientes de este estudio, se corresponde con lo que indica la "Guía consensada por la Sociedad Cubana de Endocrinología" para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de ovario poliquístico.[14]

En cuanto al tiempo de tratamiento con metformina durante el embarazo en las mujeres de este estudio, en todos los casos el inicio corresponde a las primeras semanas de la gestación. Su duración, puesto que se trata de una investigación

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

retrospectiva, sin un protocolo preestablecido, fue variable, lo que dificulta la posibilidad de análisis comparativos. El uso hasta la semana 22 del embarazo, que recomienda el "Segundo Consenso de Diabetes y Embarazo",[13] no fue lo más frecuente, aunque debe considerarse que algunas de estas mujeres se atendieron antes de esa fecha. El hecho de que la suspensión por el médico del área fuera la causa principal de interrupción del tratamiento lleva a los autores a opinar que, tal vez, este resultado pudiera depender de que aún persiste incertidumbre sobre la seguridad del tratamiento con metformina durante la gestación en este sector de los profesionales que atienden embarazadas en nuestro medio.

Demostrar la utilidad potencial del empleo de la metformina durante el embarazo para mejorar los resultados gestacionales es uno de los propósitos más importantes de la mayoría de los estudios que abordan este tema, incluido el presente. Los resultados obtenidos en este estudio, en general, se corresponden con la evidencia previa, que es bastante uniforme en cuanto al reporte de disminución del riesgo de aborto o parto pretérmino y contradictoria, pero mayoritariamente concordante en demostrar un menor efecto sobre la prevención de la diabetes gestacional, la hipertensión del embarazo y otras alteraciones en la madre o el producto de la concepción.[16,30,31,32]

Existe amplia cantidad de estudios que demuestran lo anteriormente dicho sobre resultados del empleo de la metformina durante el embarazo. En 2019 se publican los resultados del PregMet2, tercer ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, realizado en 14 hospitales de Noruega, Suecia e Islandia, que se considera el más importante de los realizados con este fin. Incluyó 487 mujeres asignadas aleatoriamente a recibir metformina 1000 mg dos veces al día (n = 244) o placebo (n = 243), desde la semana 2 de la gestación hasta el parto. El aborto tardío y parto prematuro ocurrió en un 5 % de las mujeres que tomaron

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

metformina y un 10 % del grupo de placebo (odds ratio [OR] 0,50, intervalo de confianza (IC) del 95 % 0,22-1,08; *p* = 0,08) y no hubo diferencias significativas para la incidencia de diabetes gestacional (OR 1,09, IC del 95 % 0,69-1,66; *p* = 0,75), ni eventos adversos graves en las madres o los hijos.[33]

Zhao y otros realizan un metaanálisis de 17 estudios (2899 pacientes) para evaluar la eficacia y seguridad de la metformina en mujeres embarazadas con SOP y reportan que, comparada con placebo, redujo significativamente la incidencia de parto prematuro (tasa acumulada 3,86 % vs 9,19 %, riesgo relativo (RR) 0,42, IC del 95 % 0,25-0,71; *p* = 0,001), aborto espontáneo temprano (tasa acumulada 6,58 % vs 18,35 %, RR 0,40 IC 95 % 0,20-0,78; *p* = 0,007), diabetes gestacional (tasa acumulada 12,86 % vs 22,91 %, RR 0,48 IC 95 % 0,26-0,89; *p* = 0,02) y preeclampsia (tasa acumulada 4,95 % vs 7,72 %, RR 0,61, IC 95 %, 0,40-0,93]; *p* = 0,02).[34]

Cao y otros[35] analizaron seis ensayos controlados aleatorizados (n = 1229) y señalan que el uso de metformina se asoció con menor riesgo de parto prematuro (RR 0,45; IC del 95 % 0,25-0,80; **p** = 0,007), pero no tuvo efecto sobre la incidencia de diabetes gestacional (RR 1,87; IC 95 % 0,58-1,87; **p** = 0,89), aborto espontáneo (RR 0,85; IC 95 % 0,45-1,60; **p** = 0,62) y preeclampsia (RR 1,18; IC del 95 % 0,43-3,21; **p** = 0,75).

Un estudio de cohorte poblacional en Suecia, con una muestra de 1 016 805 mujeres, demostró que el embarazo en mujeres con SOP sin metformina se asocia con mayor riesgo de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro, bajo peso al nacer y tamaño grande para la edad gestacional. La obesidad fue más común en los niños nacidos de madres con SOP sin metformina (HR = 1,61, 1,44-1,81) y aquellos con metformina sin SOP (HR = 1,67, 1,05-2,65). El uso de metformina en mujeres con SOP durante el embarazo no se asoció con eventos adversos y redujo estos riesgos en las madres y sus hijos.[36]

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

En cuanto al perfil de seguridad del tratamiento con metformina durante el embarazo para el producto de la concepción se han obtenido resultados contradictorios. Entre las preocupaciones reconocidas, se reporta que pueden presentar sobrepeso u obesidad en la primera infancia.[17,37] En este estudio se investigó este particular, pero no se presentó, lo que concuerda con lo reportado en otros estudios ya comentados.[36]

En este estudio se reportó estenosis funcional de la válvula pulmonar en una niña del grupo que tomó metformina durante el embarazo. Este dato, aunque no fue exclusivo del grupo que usó el medicamento, pues un niño del grupo sin metformina también tuvo una malformación cardiovascular, suscita preocupación puesto que existe un estudio previo que señala un ligero incremento en la incidencia de estenosis de la válvula pulmonar en hijos de madres que usaron metformina durante el embarazo. Este dato proviene de un estudio que analizó 11 registros europeos de anomalías congénitas en nacidos vivos, muertes fetales e interrupciones por anomalías (N = 50 167) e identifica que 168 (0,33 %) se habían expuesto a metformina durante el primer trimestre del embarazo, 141 tenían anomalías no genéticas y 27 genéticas. La comparación con los que no habían estado expuestos al fármaco y tenían anomalías no genéticas no demostró mayor riesgo global de malformaciones [OR ajustado 0,84 (IC95 % 0,55-1,30)], pero para la estenosis pulmonar el OR fue 3,54 (IC95 % 1,05-12,00).[38] Aunque los autores concluyen que esta asociación no es mayor que lo que se podría esperar por casualidad y el resultado no se confirma en otras investigaciones con grandes muestras, como el estudio poblacional en Suecia, que incluyó 1 016 805 niños[36] o en un metaanálisis realizado por Abolhassani y otros,[39] que compila dos ensayos clínicos aleatorios (57 niños expuestos, 52 controles) y cinco cohortes (472 expuestos, 1892 controles), los que concluyen que la exposición a metformina

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

durante el primer trimestre del embarazo en mujeres con SOP no aumenta el riesgo de malformaciones congénitas mayores, se reconoce que se necesitan más estudios para definir los problemas de seguridad residuales.

Lo anterior se sustenta, además, en que estudios sobre medidas antropométricas en niños nacidos de embarazos en que se empleó metformina y se comparó con un grupo que recibió placebo reportan mayor circunferencia cefálica en los primeros.[35,40] Estas y otras preocupaciones llevan a la aceptación general de que la evidencia acumulada hasta el momento no es suficiente, se requiere realizar estudios de seguimiento más prolongados para determinar las consecuencias a largo plazo de la exposición intrauterina a metformina.

Grindheim y otros, para probar la hipótesis de que los efectos a largo plazo de la exposición a metformina y/o el SOP materno pueden estar mediados por adaptaciones circulatorias en la vida fetal, realizaron ultrasonido a las 32 semanas de gestación a 30 mujeres con SOP y metformina y 28 con placebo que participaron en el estudio PregMet2 y las compararon con una población de referencia de bajo riesgo (N = 160). Concluyen que la metformina durante el embarazo no afecta el flujo sanguíneo del hígado fetal, pero el estado de SOP materno se asoció con una reducción del flujo sanguíneo venoso total del hígado, lo que los autores proponen como una posible explicación para la alteración del crecimiento y el metabolismo en etapas posteriores de la vida.[41]

Sobre los factores de riesgo para eventos gestacionales adversos, fue un hallazgo no esperado de este estudio que no existiera asociación entre ninguna de las variables evaluadas, excepto la edad, que se relacionó con la diabetes gestacional. Esto pudiera depender del escaso número de la muestra específica para estos análisis (n = 12 para aborto temprano y n = 9 para diabetes gestacional), que le resta potencia y lleva a los autores a considerar que es un aspecto que deberá

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

estudiarse con mayor intención en estudios posteriores. En este sentido, además, se han señalado otros factores asociados a eventos gestacionales adversos en mujeres con SOP que no fue posible evaluar en este estudio y pueden estar subyaciendo. Entre los más reconocidos sobresalen: el SOP en sí mismo, la RI, la obesidad y la ganancia excesiva de peso en el embarazo, entre otros,[42,43,44,45,46] así como la influencia de factores genéticos u hormonales,[47] de los que adquiere relevancia creciente la hormona antimulleriana.[48]

En conclusión, la metformina a dosis de 1500 mg/día, por al menos 22 semanas durante la gestación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, no tiene efectos adversos en la madre y se asocia a menor frecuencia de abortos tempranos.

Limitaciones del estudio

Este estudio tiene limitaciones que derivan de la gran caída muestral, el tamaño de muestra pequeño y la falta de información actual sobre algunos de los niños nacidos de estos embarazos, lo que limita el alcance de los resultados. No obstante, es una primera aproximación al tema en nuestro medio y aporta resultados, que tienen utilidad como evidencia de la seguridad de la metformina en el embarazo en cuanto a efectos adversos maternos, así como de sus beneficios en la disminución del riesgo de aborto.

Referencias bibliográficas

1. Barba EJ. Síndrome de ovario poliquístico. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2019 [acceso 24/09/2021];66(2):107-23. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgibin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89321

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

2. 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. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-565. DOI: https://doi.org/10.12688/f1000research.15318.1

3. 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

4. Carmona Ruiz IO, Saucedo de la Llata E, Moraga-Sánchez MR. PCOS y fertilidad: una revisión de la evidencia actual. Rev. Iberoam. Fert Rep Hum. 2019 [acceso 24/09/2021];36:3-14. Disponible en: http://www.revistafertilidad.org/rif-articulos/-pcos-y-fertilidad--una-revisi-oacute-n-de-la-evidencia-actual--/285

5. Sharpe A, Morley LC, Tang T, Norman RJ, Balen AH. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2019;12(12):CD013505. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD013505

6. 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

7. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin 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

8. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo, Série, Orientações e

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Recomendações FEBRASGO. 2018 [acceso 24/12/2021];(4):103. Disponible en: https://www.passeidireto.com/arquivo/78562027/sindrom-dos-ovarios-policisticos-febrasgo

9. 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

10. Salzberg S, Alvariñas J, López G, Gorbán de Lapertosa S, Linari MA, Falcón E, *et al*. Guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional. ALAD 2016. Rev ALAD. 2016 [acceso 24/12/2021];6:155-69. Disponible en: https://www.revistaalad.com/abstract.php?id=343

11. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy. Diabetes Care 2016;39(Suppl 1):S94-8. DOI: https://doi.org/10.2337/dc16-S015

12. Sciacca L, Bianchi C, Burlina S, Formoso G, Manicardi E, Sculli MA, Resi V. Position paper of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), and the Italian Study Group of Diabetes in pregnancy: Metformin use in pregnancy. Acta Diabetol. 2023;60(10):1421-37. DOI: https://doi.org/10.1007/s00592-023-02137-5

13. Cruz J, Piloto M. Segundo Consenso Cubano de Diabetes y Embarazo. Rev Cubana Endocrinol. 2018 [acceso 24/12/2019];29(1). Disponible en: http://www.revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/97/86

14. Monteagudo G, Ovies G, Gómez M, Cabrera M, Rodríguez K, Grupo para el Consenso de la Sociedad Cubana de Endocrinología. Guía consensada por la Sociedad Cubana de Endocrinología para el diagnóstico y tratamiento del síndrome

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

de ovario poliquístico. Revista Cubana de Endocrinologia. 2023 [acceso 24/08/2023];33(2). Disponible en: https://revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/346

15. 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

16. Løvvik TS, Carlsen SM, Salvesen Ø, Steffensen B, Bixo M, Gómez-Real 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

17. Tarry-Adkins 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

18. Monteagudo G, Carnero MA. Sobrepeso y obesidad en mujeres con síndrome de ovario poliquístico: frecuencia y alteraciones asociadas. Trabajo presentado en la Jornada de Temas Terminados del INEN; 2021 (en prensa).

19. Brennan KM, Kroener LL, Chazenbalk GD, Dumesic DA. Polycystic Ovary Syndrome: Impact of Lipotoxicity on Metabolic and Reproductive Health. Obstet Gynecol Surv. 2019;74(4):223-31. DOI: https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000661

20. Bou L, Shi H, Carr BR, Word RA, Bukulmez O. Effect of Body Weight on Metabolic Hormones and Fatty Acid Metabolism in Follicular Fluid of Women Undergoing In

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Vitro Fertilization: A Pilot Study. Reprod Sci. 2019;26(3):404-11. DOI: https://doi.org/10.1177/1933719118776787

21. Zeng X, Xie Y, Liu Y, Long S, Mo Z. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. Clin Chim Acta. 2020;502:214-21. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.003

22. Suarez BH, Borja PE, Vela MA, Ontaneda CF. Diagnóstico y manejo del síndrome de ovario poliquístico. Recimundo. 2019;3(3):970-1004. DOI: https://doi.org/10.26820/recimundo/3

23. Notaro ALG, Neto FTL. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. J Assist Reprod Genet. 2022;39(3):573-579. DOI: https://doi.org/10.1007/s10815-022-02429-9

24. Ruiz R, Serrano VK, Solis PG, Montes GA. Síntomas y tratamiento de pacientes diagnosticadas con síndrome de ovario poliquístico. RECIAMUC. 2021;4(4):125-33. DOI: https://doi.org/10.26820/reciamuc/4

25. 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 24/07/2019]. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003053.pub6

26. Magzoub R, Kheirelseid EAH, Perks C, Lewis S. Does metformin improve reproduction outcomes for non-obese, infertile women with polycystic ovary syndrome? Meta-analysis and systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022;271:38-62. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.01.025

27. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome.

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Cochrane Database Syst Rev. 2020;12(12):CD006105. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD006105.pub4

28. Li R, Mai T, Zheng S, Zhang Y. Effect of metformin and exenatide on pregnancy rate and pregnancy outcomes in overweight or obese infertility PCOS women: long-term follow-up of an RCT. Arch Gynecol Obstet. 2022;306(5):1711-1721. DOI: https://doi.org/10.1007/s00404-022-06700-3

29. Notaro ALG, Neto FTL. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. J Assist Reprod Genet. 2022;39(3):573-9. DOI: https://doi.org/10.1007/s10815-022-02429-9

30. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith 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

31. 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

32. Tosti G, Barberio A, Tartaglione L, Rizzi A, Di Leo M, Viti L, *et al*. Lights and shadows on the use of metformin in pregnancy: from the preconception phase to breastfeeding and beyond. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1176623. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1176623

33. Løvvik TS, Carlsen SM, Salvesen Ø, Steffensen B, Bixo M, Gómez-Real 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

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

34. Zhao Q, He J. Efficacy and safety of metformin in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. Gynecol Endocrinol. 2022;38(7):558-68. DOI: https://doi.org/10.1080/09513590.2022.2080194

35. Cao Q, Hu Y, Fu J, Huang X, Wu L, Zhang J, Huang W. Gestational metformin administration in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized control studies. J Obstet Gynaecol Res. 2021;47(12):4148-57. DOI: https://doi.org/10.1111/jog.15044

36. Fornes R, Simin J, Nguyen MH, Cruz G, Crisosto N, van der Schaaf M, *et al.* Pregnancy, perinatal and childhood outcomes in women with and without polycystic ovary syndrome and metformin during pregnancy: a nationwide population-based study. Reprod Biol Endocrinol. 2022;20(1):30. DOI: https://doi.org/10.1186/s12958-022-00905-6

37. 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

38. Given JE, Loane M, Garne E, Addor MC, Bakker M, Bertaut-Nativel B, *et al*. Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study. BMJ. 2018;361:k2477. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.k2477

39. Abolhassani N, Winterfeld U, Kaplan YC, Jaques C, Minder Wyssmann B, Del Giovane C, *et al*. Major malformations risk following early pregnancy exposure to metformin: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open Diabetes Res Care. 2023;11(1):e002919. DOI: https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2022-002919

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

40. Nilsen GØ, Simpson MR, Hanem LGE, Løvvik TS, Ødegård R, Stokkeland LMT, *et al.* Anthropometrics of neonates born to mothers with PCOS with metformin or placebo exposure in utero. Acta Obstet Gynecol Scand. 2023. DOI: https://doi.org/10.1111/aogs.14637

41. Grindheim S, Ebbing C, Karlsen HO, Skulstad SM, Real FG, Lønnebotn M, *et al*. Metformin exposure, maternal PCOS status and fetal venous liver circulation: A randomized, placebo-controlled study. PLoS One. 2022;17(1):e0262987. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262987

42. Molin J, Vanky E, Løvvik TS, Dehlin E, Bixo M. Gestational weight gain, appetite regulating hormones, and metformin treatment in polycystic ovary syndrome: A longitudinal, placebo-controlled study. BJOG. 2022;129(7):1112-21. DOI: https://doi.org/10.1111/1471-0528.17042

43. Mills G, Badeghiesh A, Suarthana E, Baghlaf H, Dahan MH. Polycystic ovary syndrome as an independent risk factor for gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study on 9.1 million pregnancies. Hum Reprod. 2020;35(7):1666-74. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/deaa099

44. Chen X, Gissler M, Lavebratt C. Association of maternal polycystic ovary syndrome and diabetes with preterm birth and offspring birth size: a population-based cohort study. Hum Reprod. 2022;37(6):1311-23. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/deac050

45. Zhang L, Zheng W, Liu C, Liang X, Zhang L, Tian Z, *et al*. Associations between pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Diabetol Metab Syndr. 2020;12:88. DOI: https://doi.org/10.1186/s13098-020-00595-3

46. Farland LV, Stern JE, Liu CL, Cabral HJ, Coddington CC, Diop H, *et al*. Polycystic ovary syndrome and risk of adverse pregnancy outcomes: a registry linkage study

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

from Massachusetts. Hum Reprod. 2022;37(11):2690-99. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/deac210

47. Alkhuriji AF, Al Omar SY, Babay ZA, El-Khadragy MF, Mansour LA, Alharbi WG, *et al*. Association of IL-1β, IL-6, TNF-α, and TGFβ1 Gene Polymorphisms with Recurrent Spontaneous Abortion in Polycystic Ovary Syndrome. Dis Markers. 2020;2020:6076274. DOI: https://doi.org/10.1155/2020/6076274

48. Vitale SG, Riemma G, Cianci A. Antimüllerian hormone in polycystic ovarian syndrome: from a key role in the pathogenesis to a sentinel for pre-term birth prediction. Fertil Steril. 2020;113(2):335-6. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.10.036

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Gilda Monteagudo Peña, Geydis Lorena Álvarez Castellanos, Jeddú Cruz Hernández, Gisel Ovies Carballo, Manuel Gómez Alzugaray, Maité Cabrera Gámez.

Análisis formal: Gilda Monteagudo Peña, Geydis Lorena Álvarez Castellanos, Jeddú Cruz Hernández, Gisel Ovies Carballo, Manuel Gómez Alzugaray, Maité Cabrera Gámez.

Investigación: Gilda Monteagudo Peña, Geydis Lorena Álvarez Castellanos, Jeddú Cruz Hernández, Gisel Ovies Carballo, Manuel Gómez Alzugaray, Maité Cabrera Gámez.

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Metodología: Gilda Monteagudo Peña, Geydis Lorena Álvarez Castellanos, Jeddú Cruz Hernández, Gisel Ovies Carballo, Manuel Gómez Alzugaray, Maité Cabrera Gámez.

Administración del proyecto: Gilda Monteagudo Peña.

Supervisión: Gilda Monteagudo Peña.

Redacción del borrador original: Gilda Monteagudo Peña.

Redacción – revisión y edición: Gilda Monteagudo Peña, Geydis Lorena Álvarez Castellanos, Jeddú Cruz Hernández, Gisel Ovies Carballo, Manuel Gómez Alzugaray, Maité Cabrera Gámez.

Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES