

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Prepregnancy metformin use associated with lower risk of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum”

(El uso de metformina antes del embarazo se asocia con un menor riesgo de náuseas y vómitos graves durante el embarazo e hiperémesis gravídica.)

Nombre revisores: Paula Fernández Acin y Ana Ríaza Fernández. Hospital Universitario Infanta Elena

1. - Artículo Original:

Sharma N, MacGibbon KW, Brecht-Doscher A, Cortessis VK, Fejzo MS. Prepregnancy metformin use associated with lower risk of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol. 2025. doi:10.1016/j.ajog.2025.06.055

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

Las náuseas y vómitos en el embarazo constituyen uno de los síntomas más frecuentes de la gestación, con una prevalencia estimada en torno al 70%. Aunque en la mayoría de las mujeres los síntomas son leves y autolimitados, en un porcentaje significativo pueden alcanzar una intensidad incapacitante. La forma más grave, denominada hiperemesis gravídica (HG), se caracteriza por vómitos persistentes que conllevan deshidratación,

desequilibrio electrolítico, pérdida de peso y necesidad de hospitalización. Se estima en un 89% el riesgo de recurrencia en gestaciones posteriores.

Estudios recientes han identificado un vínculo genético y fisiopatológico entre la HG y la hormona GDF15 (growth differentiation factor 15). En mujeres con niveles bajos de GDF15 antes del embarazo, el rápido aumento de esta hormona producido por la placenta en el primer trimestre puede generar una respuesta exacerbada de náuseas y vómitos. La metformina, un fármaco económico, seguro y ampliamente utilizado en el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y en la diabetes mellitus tipo 2, se ha visto que incrementa los niveles de GDF15. De ahí surge la hipótesis de que su uso pregestacional podría “desensibilizar” a la paciente frente al ascenso hormonal en el embarazo y, con ello, reducir el riesgo de HG.

El objetivo del estudio fue evaluar si el uso diario de metformina durante el mes previo a la concepción se asocia con una menor incidencia de náuseas y vómitos graves y de HG en embarazos posteriores.

2.2 Metodología

Es un estudio retrospectivo mediante cuestionarios online difundidos por la Hyperemesis Education and Research Foundation. El periodo de inclusión abarcó desde enero de 2023 hasta septiembre de 2024.

La población analizada estuvo compuesta por 5.590 mujeres con al menos un embarazo previo y datos completos. Se recogió información detallada sobre fármacos consumidos en los 30 días previos al embarazo, incluyendo

metformina, tabaco, cannabis e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

La variable principal de resultado fue la intensidad de las náuseas y vómitos en el embarazo, categorizada en cinco niveles que incluían desde ausencia de síntomas hasta HG confirmada. Para el análisis estadístico, se emplearon modelos de regresión logística multivariante ajustados por edad materna, tabaquismo y consumo concomitante de otros fármacos.

2.3 Resultados

El análisis mostró que el uso de metformina previo al primer embarazo se asoció con una reducción del 71% en la frecuencia de HG (riesgo relativo ajustado 0.29; IC 95%: 0.12–0.71; $p=0.007$) y con un 75% menos riesgo de presentar náuseas y vómitos severos.

De forma consistente, en las mujeres que cursaban un segundo embarazo, la administración de metformina antes de la concepción redujo en un 82% el riesgo de recurrencia de HG, incluso tras ajustar con el riesgo de recurrencia del 86% identificado en este estudio (aOR 0.18; IC 95%: 0.06–0.59; $p=0.005$).

Respecto a otros factores, se observó que el tabaquismo también se asoció con un efecto protector (aRR 0.51). En contraste, el consumo de cannabis (aOR 3.48) y el uso de ISRS (aOR 1.84–2.41) aumentaron de manera significativa la probabilidad de desarrollar HG.

En conjunto, los hallazgos apoyan la hipótesis de que ciertos factores farmacológicos y conductuales previos al embarazo influyen de manera determinante en la susceptibilidad a HG.

3.- Comentario:

Este estudio constituye la primera evidencia sólida que vincula el uso de metformina en el periodo pregestacional con una disminución sustancial del riesgo de HG y de náuseas y vómitos severos. El hallazgo no solo aporta una posible estrategia preventiva en una condición que carece de medidas eficaces, sino que también refuerza el papel de GDF15 como mediador clave en la fisiopatología de la HG.

Entre sus fortalezas destacan el tamaño muestral amplio, la inclusión de mujeres con uno o más embarazos y la consistencia de los resultados en ambos escenarios (primer embarazo y recurrencia). Sin embargo, el estudio presenta limitaciones propias de su diseño retrospectivo y basado en encuestas online, como el posible sesgo de selección, la falta de verificación objetiva de exposición y resultado, y la ausencia de información detallada sobre la dosis y duración de la metformina administrada.

Las implicaciones clínicas son relevantes: en mujeres con antecedentes de HG, el uso de metformina previo a un embarazo podría considerarse como una intervención preventiva de bajo coste y con un perfil de seguridad ya bien establecido en obstetricia. No obstante, estos datos deben interpretarse con cautela y ser confirmados por ensayos clínicos

prospectivos y controlados, que permitan establecer protocolos claros sobre indicación, dosis y duración del tratamiento.