



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

COMPARACIÓN DEL PESO DEL RECIÉN NACIDO DE
PACIENTES CON DIABETES GESTACIONAL EN
TRATAMIENTO CON DIETA/EJERCICIO/METFORMINA VS.
DIETA Y EJERCICIO.

T E S I S
Que para obtener el Título de
ESPECIALIDAD EN
MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA
Jorge Alberto Cerrato Ferrufino

Dra. Sandra Acevedo Gallegos
Profesora titular del curso en medicina materno fetal
Directora de tesis

México D.F. 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS

Título de Tesis

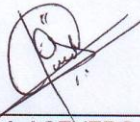
**COMPARACIÓN DEL PESO DEL RECIEN NACIDO DE PACIENTES
CON DIABETES GESTACIONAL EN TRATAMIENTO CON
DIETA/EJERCICIO/METFORMINA VS. DIETA Y EJERCICIO**



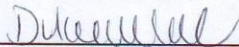
DR. ENRIQUE ALFONSO GÓMEZ SÁNCHEZ
Director de Educación en Ciencias de la Salud



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
Profesora Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
Directora de Tesis



DRA. DULCE MARIA CAMARENA CABRERA
Asesor Metodológico

Índice de Contenido

Introducción.....	4
Prefacio	6
Prólogo.....	7
Planteamiento del Problema	10
Marco teórico y Antecedentes	11
Objetivos	27
Objetivo principal	27
Objetivos específicos	27
Hipótesis de trabajo.....	27
Justificación.....	28
Alcance	28
Métodos y Técnicas	29
Criterios de inclusión	30
Criterios de no inclusión	30
Criterios de exclusión.....	30
Variables	30
Variable independiente	30
Variable dependiente	30
Operacionalización de las variables	31
Métodos, Técnicas e Instrumento de Recolección de Información	33
Método de recolección de datos	33
Procedimiento para la recolección de datos	33
Instrumentos de recolección de datos.....	33
Análisis estadístico	33
Aspectos Éticos.....	34
Resultados , análisis y discusión	35
Análisis y Discusión.....	36
Conclusiones.....	39
Anexos	41
Anexo 2	42
Referencias	46

Introducción

La Diabetes Gestacional (DG) se presenta con incidencia variable de 1-14% de todos los embarazos, dependiendo de factores regionales, culturales y dietéticos, relacionándose de forma estrecha con obesidad preconcepcional que a su vez se correlaciona con la capacidad adquisitiva y consumo rutinario elevado de alimentos; lo que define las tendencias incrementales observadas hace décadas en Estados Unidos de América (EUA) y Europa, así como más recientemente en países de América Latina, como México con autores que reportan en este país conllevando esta condición mayor riesgo de morbilidad materno-neonatal y clasificándose como embarazo de alto riesgo, entre las complicaciones están las relacionadas con las asociadas al control metabólico de glicemia, que tiene como objetivo mantener euglicemia y que se logra aplicando de forma individualizada en orden jerárquico dieta/ejercicios, insulino terapia, y más recientemente hipoglicemiantes orales como Gliburida y Metformina, que en la última década han generado reportes con resultados variables, con evidencia cada vez más de acuerdo con la utilidad similar a insulina de estos fármacos, aunque aún no hay acuerdo general o un estándar de utilización de estos, su uso se extiende cada vez más(1,2,3).

En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), cuando se hace un nuevo diagnóstico de DG, el primer objetivo en el manejo es obtener control glicémico con manejo conservador basado en dieta y ejercicios, de lo contrario se inicia con un hipoglicemiante oral y posteriormente insulina; actualmente la controversia ha girado alrededor del hipoglicemiante oral idóneo, es decir uno que no tenga efectos adversos, mayor cumplimiento y eficacia terapéutica, que sea seguro para la madre y el feto y que a su vez influye en el peso materno y fetal. Los recomendados son Gliburida y Metformina, este último un medicamento originalmente muy utilizado en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) e inducción de ovulación; considerándose cumple con las características antes mencionadas; aunque aún no hay acuerdo sobre su uso antes de las 11 semanas de gestación (SG) (1, 2); pero que se ha relacionado en la literatura disponible con mejor control glicémico que gliburida y similar a insulina, así como

menor peso materno y fetal. Entre sus desventajas están los efectos adversos, que podría afectar el cumplimiento terapéutico (3).

Prefacio

Debido los avances y progresos en la práctica médica y en los indicadores del desempeño de los cuidados de atención materno -infantil, los esfuerzos de las instituciones terciarias ya no se centran sobre la prevención de morbilidad en el parto normal o de bajo riesgo, sino que se centran en la reducción de los indicadores a expensas de avances realizados en grupos de riesgo, un ejemplo de esto es la embarazada con diagnóstico de diabetes gestacional, en la que se contempla como parte del resultado perinatal además del monitoreo metabólico el resultado neonatal, con hasta hace menos de una década era controversial respecto a si los hipoglicemiantes orales tenían utilidad clínica en estas pacientes y en la evolución del embarazo; en este estudio que se ubica dentro de la investigación clínica se trata de determinar la utilidad de un hipoglicemiante oral como Metformina comparado con el manejo conservador de dieta y ejercicio sobre el resultado del peso neonatal.

Prólogo

La utilización de hipoglicemiantes orales en un grupo de riesgo como son las embarazadas con diabetes gestacional aún es controversial para algunos autores, en este estudio se ofrece información clínica sobre la utilidad de un hipoglicemiante oral como Metformina en mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional, y se las compara con el manejo conservador estándar de la actualidad como son la dieta y ejercicios; se ofrece información sobre generalidades de la paciente con diabetes gestacional, evolución del embarazo y resultados de determinaciones del monitoreo metabólico así como antropométrico, aunque la vocación principal del estudio es la de comparar el peso neonatal, cumpliéndose la mayor parte de lo propuesto a determinar en este estudio pero con particularidades propias del manejo de esta institución de este grupo de alto riesgo, se ofrecen recomendaciones para la confirmación de las conclusiones encontradas por los autores.

RESUMEN

Introducción: Hay controversia alrededor de la utilidad de Metformina vs Dieta/ejercicios en Diabetes Gestacional especialmente respecto al peso al nacer y el control glicémico.

Objetivo: Comparar el peso al nacer de neonatos hijos de madres con diagnóstico de DG tratadas con dieta/ejercicio/Metformina vs Dieta/ejercicios

Material y Métodos: Estudio longitudinal, observacional, de cohorte, Retrolectivo realizado en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" en 253 Pacientes embarazadas con DG atendidas entre Junio 2013-Junio 2014.

Resultados: Se incluyeron 253 mujeres divididos en grupo de dieta/ejercicios (n=147) y dieta/ejercicio/metformina (n=106). No se encontró diferencia respecto al peso al nacer(p=0.864), se encontró mayor riesgo de presentar HbA1c>6 en el III trimestre en el grupo de Metformina (p=0.002; RR: 1.71; IC95%: 1.17-2.51).

Conclusiones: El peso al nacer de los recién nacidos de mujeres con DG tratadas con dieta/ejercicio/Metformina es similar al de los nacidos de mujeres con DG tratadas con Dieta y Ejercicios, lográndose mejor control glicémico con dieta/ejercicios en el III trimestre.

Palabras clave: Diabetes Gestacional, Hipoglicemiante oral, Metformina, Dieta/ejercicios.

Abstract

Background: There is controversy about the usefulness of metformin vs. Diet /exercise in Gestational Diabetes especially regarding birth weight and glycemic control.

Objective: To compare the birth weight of infants born of mothers diagnosed with DG treated with diet/exercise /Metformin vs Diet /exercises.

Material and Methods: Longitudinal, observational cohort study, retrospective held at the National Institute of Perinatology "Isidro Espinosa de los Reyes" in 253 pregnant patients with DG assisted between June 2013-June 2014.

Results: 253 women divided into group diet/exercise (n =147) and diet/exercise/metformin (n =106) were included. There was no difference regarding

birth weight ($p = 0.864$), increased risk of $HbA1c > 6$ in the third quarter in the metformin group ($p = 0.002$; RR 1.71, 95% CI 1.17-2.51) was found.

Conclusions: The birth weight of newborns of women with DG treated with diet/exercise/metformin is similar to that of DG born to women treated with diet and exercise, achieving better glycemic control with diet/exercise in the third quarter.

Keywords: Gestational Diabetes, Oral hypoglycemic agent, Metformin, Diet/exercises.

Planteamiento del Problema

La DG una patología frecuente a nivel mundial con prevalencia variable entre 1-14%(2). El manejo de la paciente con DG es decisivo para el pronóstico del embarazo y el resultado perinatal, y es motivo de estudio encontrar el manejo más eficaz y con menores efectos adversos. La Metformina es un fármaco originalmente controversial sobre su aplicación en pacientes con diagnóstico de DG, sin embargo recientemente ha habido un resurgimiento del interés en este fármaco para el manejo de la DG, aunque la evidencia aún es en algunos aspectos controversial, aduciéndose que se podría relacionar con menor peso al nacer, mejor control glicémico sin diferencias respecto a morbilidad o resultado perinatal comparado por ejemplo con un programa de dieta/ejercicios.

En el INPer no se cuenta en este momento con estudios que comparen el efecto sobre el control glicémico materno y peso neonatal al nacimiento de la metformina comparado con un programa de dieta y ejercicios

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Existen diferencias en el peso del recién nacido en pacientes embarazadas con diagnóstico de DG manejadas con Dieta/ejercicio/Metformina vs. dieta y ejercicios en el INPer en pacientes con adecuado control metabólico?

Marco teórico y Antecedentes

Se define a la diabetes mellitus gestacional (DMG) como la que inicia o es reconocida durante el embarazo(2, 4, 5).

Todas las mujeres embarazadas desarrollan algún tipo de alteración en la cual probablemente involucra la transferencia de entrega de energía para el feto. La resistencia a insulina se cree que ocurre en respuesta a las hormonas placentarias. El papel de las hormonas placentarias se correlaciona con el empeoramiento observado de la DMG a través del embarazo (por aumento del tamaño placentario), el aumento de riesgo de DMG en el embarazo múltiple (mayor peso total placentario), y la rápida resolución de la DMG con el parto de la placenta (2, 4). La resistencia a la insulina puede progresar a DMG revelando anomalías genéticas o mediadas por mecanismos autoinmunes en la función pancreática de las células beta y/o empeoramiento de la resistencia crónica a la insulina. La mujer embarazada con disfunción de las células beta del tipo autoinmune puede escalar más rápidamente respecto a los niveles de glucosa que la mujer con resistencia crónica a la insulina(2, 4).

Prevalencia

La prevalencia varía ampliamente dependiendo de la población estudiada, aunque la prevalencia global estimada en Estados Unidos varía entre 2-10% (1, 2, 4, 6), esta prevalencia está aumentando a la misma velocidad que el aumento de la obesidad en la población. La prevalencia también aumentará de acuerdo a las nuevas recomendaciones de tamizaje, una vez que éstas sean incorporadas en la práctica clínica. Un tercio de estas mujeres tendrán recurrencia de la DMG en un embarazo subsecuente. Los factores de riesgo de recurrencia son ganancia de peso entre embarazos, mayor edad materna y mayor paridad(2).

Tamizaje para DMG

Muchas mujeres padecen diabetes pero que no han sido diagnosticadas antes del embarazo, en las mujeres que tienen alto riesgo de sufrir diabetes pre existente; que incluye antecedente familiar de diabetes del tipo II, hijos macrosómicos, síndrome de ovario poliquístico, obesidad severa o glucosuria; deben ser sometidas a prueba de tolerancia de glucosa al inicio de la atención prenatal(2, 5).

Tabla 1. Criterios para el tamizaje selectivo de mujeres con bajo riesgo por diabetes gestacional

Criterios
<i>Puede escoger no someter a tamizaje una mujer de bajo riesgo si esta completo de los siguientes criterios:</i>
1. Menor de 25 años
2. No es miembro de grupos étnicos que tienen riesgo aumentado de desarrollar diabetes del tipo II (descendencia de origen hispano, africano, nativo americano, sureste asiático, o de las islas del pacífico)
3. Peso normal antes del embarazo.
4. Sin antecedentes de anormalidad en la tolerancia a la glucosa.
5. Sin antecedente positivo de resultado obstétrico adverso, usualmente asociado con diabetes mellitus gestacional.
6. Sin antecedente de parientes en primer grado de consanguinidad con antecedente conocido de diabetes mellitus.

Datos procedentes de: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2010. Diabetes Care 2010; 33(Suppl 1): S11-61

Respecto a las pacientes que no tienen alto riesgo, hay un debate acerca de la necesidad de tamizaje universal. Aunque hay consenso respecto a que el tratamiento de la DMG es beneficiosa, hay revisiones sistemáticas con evidencia disponible que no han encontrado evidencia suficiente como para apoyar el tamizaje de la DMG. No obstante la falta de fuerte evidencia para llevar a cabo o recomendar el tamizaje universal, éste se realiza de forma rutinaria en la práctica obstétrica de los Estados Unidos de América entre las 24-28 semanas de gestación(2). El tamizaje antes de las 24 semanas puede pasar por alto casos de diabetes gestacional, en donde el tamizaje tardío en el embarazo puede retardar el tratamiento (aunque los beneficios de el tratamiento temprano no han sido documentados) (2).

El tamizaje selectivo utiliza ciertos criterios (Tabla 1) para evitar someter al tamizaje a mujeres de bajo riesgo. Exime del tamizaje un pequeño porcentaje de

la población (3.5%). Debido a que la intolerancia a la glucosa se desarrollan de forma continua, no hay un punto de corte o valor que identifique a todas las personas con DMG, ya sea si se escoge el tamizaje selectivo o el universal(2).

Tabla 2. Comparación de pruebas de tolerancia a la glucosa utilizadas para diagnóstico y monitoreo de DMG

Prueba o criterio	Carga de glucosa	En ayunas	Tiempo para medición	Valor límite	# de resultados anormales para considerarlo (+)
O´Sullivan	50	No	Una hora	>140 o >130	1
IA DPSG	75	Si	Ayunas Una hora	≥92 ≥180	1
OMS	75	Se	Dos horas Ayuno	≥ 153 >126	1
Grupo Nacional de Datos de Diabetes	100	Si	Dos horas Ayuno	>140 ≥105	2
Criterio de Carpenter/Coustan	100	Si	Una hora	≥ 190	2
			Dos horas	≥ 165	
			Tres horas	≥ 145	
			Ayuno	≥95	
			Una hora	≥ 180	
			Dos horas	≥ 155	
			Tres horas	≥ 140	

Tomado de. Evensen AE. Update on gestational diabetes mellitus. Prim Care 2012;39(1):83-94.

En el año 2010, el *Grupo de Estudio del Embarazo y la Asociación Internacional de Diabetes* recomendaron abandonar el proceso de tamizaje de dos pasos de adoptar una prueba de tolerancia de glucosa de 75 g con evaluación a las dos horas para todas las mujeres. Este método podría permitir el tamizaje y diagnóstico con una sola prueba de tolerancia; los puntos de corte recomendados por estas asociaciones son diferentes de los recomendados por la OMS. El grupo de estudio desde el embarazo reportó que los nuevos límites fueron escogidos basándose en el estudio de *Hiperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO) pero reconoció que no se ha realizado ningún estudio químico para documentar los beneficios para las madres o infantes si se adoptara este método de tamizaje. En la Tabla 2 se comparan los métodos de prueba y punto de corte para tamizaje y diagnóstico de diabetes mellitus gestacional. Sin importar la elección de la prueba, se recomiendan las muestras de sangre venosa sobre la muestra de sangre capilar; estas últimas sobreestiman el nivel de glucosa en

sangre comparado con las muestras procedentes de sangre venosa. No se recomienda el uso de alimentos u otros recursos como sustitutos de la solución estándar de glucosa (2).

Riesgo materno, fetal y neonatal de DMG

Los riesgos son numerosos para ambos la madre y el infante (tabla 3), no es claro en qué proporción contribuyen al riesgo las otras condiciones que coexisten con la diabetes gestacional; tal como obesidad o edad materna añosa; a los riesgos la diabetes gestacional por sí misma (2).

El estudio HAPO encontró una relación lineal entre complicaciones como Macrosomía fetal y la necesidad primaria de parto por cesárea con intolerancia a la glucosa. Esta relación lineal se observó aún con niveles de intolerancia que no cumplían los criterios de diabetes gestacional(2). La elevación de los niveles maternos de glucosa claramente resultan en aumento del riesgo; la glucosa cruza la placenta pero la insulina no, y el feto produce su propia insulina en respuesta a la introducción de glucosa en la circulación placentaria. La insulina del feto permite el almacenamiento del exceso de glucosa como depósito de grasa fetal. En adición, la insulina del feto actúa como factor de crecimiento, causando Macrosomía. Esta a su vez aumenta el riesgo de necesidad de parto instrumental e incidencia de distocia del hombro. Estas complicaciones aumentan el riesgo de trauma materno y fetal, incluyendo lesión a los órganos internos maternos, hemorragia materna e infección, laceración perineal, lesión de plexo braquial y cefalohematoma. Otros de riesgo son menos obvios relacionados con la hiperglicemia en proporción incrementada en embarazos complicados con diabetes gestacional como por ejemplo preeclampsia, cardiomiopatía fetal, retardo de la madurez pulmonar del efecto, y desarrollo psicomotor anormal. Hay dos potenciales riesgos de iatrogenia al manejar embarazos complicados con diabetes gestacional como son el síndrome de dificultad respiratorio y los neonatos pequeños para la edad gestacional. La disminución agresiva de los niveles de

glucosa materna durante el embarazo aumenta el riesgo del diagnóstico de pequeño para edad gestacional. El trabajo de parto antes de los 38-39 semanas aumenta el ya elevado riesgo de inmadurez pulmonar neonatal en infantes con madres con diagnóstico de DMG (2).

Tabla 3. Complicaciones maternas, fetales y neonatales de DMG

Maternas

1. Hipertensión gestacional I. preeclampsia
2. Polihidramnios
3. Aumento en las tasas de inducción (parto instrumental, corioamnionitis, taquisistolia, rotura uterina, prolapso del cordón y hemorragia)
4. Indicación de parto por cesárea
5. Trauma materno por parto instrumental
6. Labor de pre término

Fetales

1. Macrosomía: peso al nacer que excede los 4000 a 4500 g
2. Distocia de hombros
3. Parto de pre término
4. Cardiomiopatía fetal
5. Óbito
6. Malformaciones congénitas (si la diabetes no fue diagnosticada antes del embarazo)
7. Riesgos de parto instrumental (displasia de hombro, lesión de plexo braquial, y trauma al nacer)

Neonatal

1. Síndrome de dificultad respiratoria e inmadurez pulmonar
 2. Cardiomiopatía
 3. Pequeño para la edad gestacional
 4. Riesgo aumentado de por vida de presentar diabetes mellitus y obesidad
 5. Cambios en el neurodesarrollo incluyendo habilidades motoras y de atención
 6. Hiperbilirrubinemia
 7. Hipocalcemia e hipomagnesemia
 8. Hipoglicemia
 9. Eritremia (aumento de los glóbulos rojos)
 10. Alimentación pobre
-

Evensen AE. Update on gestational diabetes mellitus. Prim Care 2012;39(1):83-94.

Manejo ante parto de la DMG

Aunque hay debate aún acerca del método ideal de tamizaje de DMG, si hay acuerdo de que una vez diagnosticada, la paciente con esta patología debe ser tratada con dieta y, si es necesario medicamento(2). Diversos autores de revisiones sistemáticas concuerdan sobre los beneficios de tratar la DMG con dieta e insulina (agregada a la dieta si es necesario) encontrando que el tratamiento reduce el riesgo de distocia de hombros, preeclampsia y macrosomía.

El tratamiento más intensivo fue más efectivo para reducir el riesgo de distocia de hombros. El tratamiento de DMG no tiene efectos sobre las tasas de infantes pequeños para la edad gestacional y mortalidad perinatal o neonatal(2).

Los tres objetivos primarios en el manejo antenatal de la DMG son prevenir la Macrosomía, evitar la cetosis, y detectar complicaciones del embarazo como hipertensión, restricción de crecimiento intrauterino y distrés fetal. No obstante de que hay acuerdos sobre la consecución de dichos objetivos, no hay evidencia que apoya recomendaciones específicas de manejo. La dieta, el ejercicio, medicamentos orales hipoglicemiantes e insulina pueden ser utilizados para tratar la DG (2).

Los objetivos de la terapia dietética en estas pacientes se dirige a evitar la cetosis, obtener niveles normales de glucosa en sangre, conseguir nutrición apropiada y ganancia de peso apropiada. La Asociación Americana de Diabetes recomienda consejería nutricional, preferiblemente con un dietista registrado. La consejería debe ser individualizada de ejercicio y adaptada al medio cultural. El nivel y distribución de los carbohidratos debe basarse sobre parámetros de evolución clínica (ejemplo: hambre, nivel de glucosa en sangre, ganancia de peso, y aunque raramente utilizado niveles de cetonas), debiendo proveerse un mínimo de 175 g de carbohidratos al día con los carbohidratos deben distribuirse a través del día en cinco a siete comidas y golosinas o “snacks”. Los carbohidratos generalmente son menos bien tolerados en el desayuno comparado con otros momentos de comida(2).

El uso de una dieta de bajo índice glicémicos disminuye la necesidad de insulina para mantener la en vigencia. El suplemento con fibra no se sabe si beneficia a estas pacientes. Hay expertos que recomiendan que las mujeres con diabetes gestacional debe ejercitarse regularmente para controlar los niveles de glucosa en sangre, pero no se ha demostrado que haya mejoría en el resultado o evolución clínica en relación con estas recomendaciones(2). La pérdida de peso durante el embarazo no se recomienda, pero la ganancia ideal de peso para pacientes con,DMG aún no ha sido determinada. En un estudio de cohorte se demostró que entre las mujeres con DMG quienes ganaron más peso del recomendado tenían

riesgo aumentado de parto pre término, neonatos macrosómicos y parto por cesárea. Las mujeres con DMG que ganaron menos peso del recomendado tuvieron una tasa aumentada de infantes pequeños para la edad gestacional (2).

Tratamiento con insulina

Tradicionalmente la insulina es utilizada si el manejo dietario no logra mantener los niveles de glucosa en ayunas a menos de 96 mg/decilitros, mediciones aún ahora menores de 130-140 mg/decilitros, y medición a las dos horas menor de 120 mg/decilitros(2). Otro recurso utilizado para determinar la necesidad de insulina es la circunferencia abdominal del feto medida a las 29-33 semanas. Si ésta medida excede el 75th, al agregar insulina al esquema de manejo se disminuirá la incidencia de infantes grandes para la edad gestacional(2).

La insulina no cruza la placenta, Humalog™, es una forma protamina neutral Haegdorn (NPH), y la insulina Lispro™ son utilizadas debido a su acción rápida y seguridad documentada. La Glargina de larga acción y Determir pueden ser más conveniente para usarse pero posiblemente no manejan de forma adecuada la hiperglicemia postprandial (2). En una revisión sistemática y meta análisis de los estudios de cortes disponibles en ese momento para el uso de Glargina en el tratamiento de DMG no se encontraron efectos adversos en el feto; sin embargo no hay estudios prospectivos Disponibles en la literatura académica en este momento sobre Glargina o Detemir (2).

En dos estudios clínicos controlados de tratamiento de DMG con dieta e insulina si ésta fuera necesaria, se demostraron beneficios, incluyendo disminución de la incidencia del sobre crecimiento del feto, distocia de hombro, parto por cesárea, enfermedad hipertensiva y complicaciones perinatales serias definidas como muerte, distocia de hombro, fractura de hueso y parálisis de nervio. La insulina se puede iniciar a dosis de 0.7 U/kg/día según el peso corporal en dosis divididas dos. Dos tercios de la dosis diaria antes del desayuno (dos tercios de NPH y un tercio de insulina regular) y el resto de las dosis antes de la cena, la mitad administrada de insulina regular y la mitad de NPH. También es aceptable utilizar

insulina de acción rápida con cada comida en vez de la insulina regular dos veces al día. Todos los esquemas requieren de monitoreo cercano y ajustes basados en los niveles en sangre de la glucosa, elección de alimentos y niveles de actividad(2).

Tratamiento con hipoglicemiantes orales

El uso de agentes hipoglicemiantes orales en vez de insulina aún es controversial, este tratamiento fue inicialmente rechazado cuando las primeras generaciones de sulfonilureas se encontró que cruzaban la placenta y causaban hiperinsulinemia fetal; también había preocupación de que no fueran capaces de manejar la hiperglicemia postprandial de forma adecuada. Posteriormente la gliburida se encontró en diversos estudios prospectivos aleatorizados de cohorte, que era segura y eficaz (2, 6).

Aún no está claro si el uso de hipoglicemiantes orales durante el primer trimestre del embarazo es seguro, en una revisión sistemática ninguno de los estudios clínicos evaluaron mujeres que necesitaron tratamiento antes de las 11 semanas (1), un estudio del grupo Cochrane intentó revisar la seguridad de los hipoglicemiantes orales en el tratamiento de las mujeres con diabetes e intolerancia a la glucosa diagnosticada antes del embarazo (2). Sin embargo no pudo identificarse ningún estudio clínico bien diseñado para introducirlo al proceso de análisis. El uso de hipoglicemiantes orales diferentes de gliburida y metformina tales como tiazolidinedionas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, meglitinidas y péptidos análogos, no se recomienda en este momento. En la tabla 4 se muestran los medicamentos para DMG y la seguridad de los mismos en la mujer embarazada y lactante (2). Los hipoglicemiantes orales deben ser iniciado sólo si hay voluntad para abandonarlos, la falla de éstos ocurren más a menudo en embarazos complicados con diagnóstico temprano de diabetes gestacional, madre añosa, alta paridad, y altos niveles de glucosa en sangre en ayunas y es más frecuente aún el fracaso en embarazo manejados con metformina con tasa de fracaso de 25-46% comparados con gliburida (16-24%) (2). En un reciente meta-análisis publicado este año por *Su & Wang* se concluye que Metformina no

aumenta el riesgo perinatal de madres ni de neonatos, confirmándose lo del menor peso fetal/neonatal pero mayor incidencia de parto prematuro y concluye que no hay relación entre preeclampsia y metformina, además de menor riesgo de hipoglicemia neonatal (7).

Metformina

La metformina también ha sido evaluada en estudios prospectivos aleatorizados comparada con insulina y gliburida encontrando que no hay diferencia entre estos fármacos respecto a complicaciones perinatales(2). Una revisión sistemática desde el año 2010 y un meta análisis (N=1388) por *Dhulkotia & Ola* en donde se compararon los hipoglicemiantes orales con insulina, no encontró diferencias importantes respecto al control materno glicémico postprandial (RR: 0.80; IC95%: 3.26-4.87),y en ayunas (RR: 1.31; IC95%: 0.81-3.43) o respecto a resultado perinatal (1, 2), en ese mismo meta-análisis tampoco se ha asoció su uso con riesgo de hipoglicemia neonatal, (RR: 1.59; IC95%: 0.70-3.62) aumento del peso al nacer (RR: 56.1; IC95%: -42.62-154.84), incidencia de cesárea (RR: 0.91; IC95%: 0.68-1.22), ó con incidencia de Macrosomía (RR: 1.01; IC95%: 0.61-1.68)(1, 2). Algunos estudios han reportado hallazgos contradictorios respecto a la tasa de preeclampsia y uso de metformina 32% vrs 10% con insulina; $p < 0.02$, aunque otros no (3.7%) (7, 8), estos resultados guardan relación con el meta-análisis de *Su & Wang* publicado este año, en el que los autores evalúan 1420 embarazos en 6 estudios clínicos, reportando que el control glicémico con HbA1c a las 36-37 SG como indicador de control no se encontró diferencia entre metformina e insulina (RR. 0.05; IC95%: -0.11-0.21, $P=0.57$), igualmente para la ganancia materna de peso entre el grupo insulina y metformina (RR. -1.49; IC95%. -2.66-0.31, $P=0.01$), tasa de cesáreas (RR: 0.98; IC95%. 0.74-1.29) ó preeclampsia (RR. 0.73; IC95%. 0.48-1.12), ni desorden hipertensivo inducido por el embarazo (RR. 0.40; IC95%: 0.16-0.99), así como para parto prematuro, grande para edad gestacional, trauma al nacer, defectos congénitos, ni admisión a UCIN, síndrome de dificultad respiratoria o ingreso a fototerapia(7).

Gandhi & Bustani en una serie retrospectiva de mujeres con DG (n=592) en el Reino Unido reportan menor requerimiento de insulina suplementaria en mujeres manejadas con metformina, así como menor incidencia de macrosomía y grande para edad gestacional y menor tasa de cesárea (3). En un reciente estudio publicado este año (2014), *Terti & Laine* determinan las concentraciones de metformina a nivel placentario, rebatiendo lo publicado previamente sobre la concentración a nivel de cordón (4-16%) del fármaco y demostrando que es de 73%, aunque también concluyen que no hay influencia de esta sobre el peso fetal o morbilidad neonatal (9).

Gliburida

La dosis inicial de gliburida es de 1.25-2.5 miligramos/día, que puede aumentarse de forma gradual hasta un máximo de 10 mg dos veces al día. La metformina puede iniciarse a dosis de 500 mg por día y aumentarse hasta un máximo de 2000 mg/día. las formulaciones de larga acción de ambos, gliburida y metformina están disponibles pero no se han utilizado en estudios clínicos para evaluar la eficacia y seguridad (2).

Tabla 4. Seguridad de los medicamentos para diabetes gestacional en el embarazo y la lactancia

Fármaco	Clase en el embarazo	Clase en la lactancia
Insulina	B(regular, lispro, NPH) C (glargine, detemir)	Todas las formas son seguras en la lactancia (Infante no puede absorber la insulina intacta a través de su tracto gastrointestinal)
Gliburida	B/C (depende del fabricante)	No entra en la leche materna, pero no se recomienda por parte del fabricante su uso en la lactancia
Glipizida	C	No entra en la leche materna, pero su uso no se recomienda por parte del fabricante durante la lactancia
Metformina	B	Pequeñas cantidades (<1% dosis ajustada al peso materno entra en la leche materna, pero aún así la lactancia no es recomendada por el fabricante

Tomado de: Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestacional Diabetes Melitus. Diabetes Care 2007; 30(Suppl 2): S251-60.

Momento de evaluación

Dado que el tratamiento es beneficioso y entre más intensivo este se asocia con mejor resultado perinatal, se asume que es necesario el monitoreo frecuente del nivel de glucosa en sangre; encontrándose en los estudios de pruebas de alta frecuencia la paciente se automonitorea siete veces al día en el caso de pacientes con insulina y una vez al día en el caso de pacientes controlados con dieta; que el resultado fetal y materno es mejor que el comparado con los grupos de pacientes con menos monitoreo (2, 5), de tal forma que *Syed & Javed* en 2011 en una revisión sistemática y meta-análisis reporta que el manejo intensivo de la DG (consejería dietética especializada, monitoreo estrecho, terapia dietética) vrs dieta más insulina no influyen en la tasa de óbitos (RR: 0.20; IC95%: 0.03-1.10) y que el control óptimo de la glicemia vrs subóptimo redujo el riesgo de mortalidad perinatal (N=5286; RR. 0.40;IC: 0.25-0.63) así como la consejería preconcepcional (RR: 0.29; IC95%: 0.14-0.60)(5). La frecuencia óptima en el caso de los pacientes con hipoglicemiantes orales es desconocida, estimándose la frecuencia como razonable de 4-6 veces al día (2).

El monitoreo del embarazo se realiza con estudios de laboratorio como ultrasonido y evaluación del bienestar fetal. La paciente debe estar sometida a monitoreo de proteínas en orina iniciándose con la primera medición tomada como línea base (debido al riesgo aumentado de preeclampsia) y hemoglobina glicosilada (HbA1c) un nivel inicial de glucosa en sangre en ayunas de más de 120 mg/decilitros debe considerarse como diabetes mellitus previa no diagnosticada, más que DMG. La diabetes preexistente aumenta el riesgo de muchas malformaciones congénitas especialmente del sistema nervioso central y cardiovascular (2), un ultrasonido que incluye evaluación cuidadosa de las estructuras cardíacas del feto y monitoreo por otras anomalías debe ofrecerse a estas pacientes(2).

La medición de las cetonas en sangre o en orina puede ayudar el manejo de un embarazo complicado con hiperglicemia severa o pérdida de peso, pero no hay evidencias de que este monitoreo mejore la evolución o el resultado clínico en embarazos menos complicados (2).

La ultrasonografía es frecuentemente realizada a inicios del segundo trimestre y repetida para evaluar el crecimiento excesivo o inadecuado; puede realizarse más frecuentemente en pacientes tratados con insulina o con hipoglicemiantes orales. Demostrándose que la medición de circunferencia abdominal del feto por debajo del percentil 90 excluyente forma confiable el riesgo de tener un neonato grande para edad gestacional (2).

En contraste, descartar el diagnóstico de Macrosomía es difícil, estimándose el error de subestimación o sobreestimación del peso fetal en al menos 14%; en los embarazos no complicados con diabetes, a sospecha de Macrosomía no es indicación de hechos de cesárea. Sin embargo en el caso de DMG puede ser diferente. Así pues, una mujer con diabetes tiene riesgo aumentado de distocia de hombro, aún si el feto no es macrosómicos. Si el peso fetal estimado es mayor de 4500 g, no se recomienda prueba de trabajo de parto; en vez de eso debe ofrecerse cirugía cesárea(2). Si el peso fetal está estimado entre 4000 a 4500 g, el clínico debe considerar y balancear los antecedentes de parto de la paciente, considerar la pelvimetría de la paciente, así como el progreso en el trabajo de parto para determinar cuál es el mejor método de nacimiento. El parto por cesárea debe ofrecerse a paciente con DMG que tienen segundo estadio prolongado o falla en el descenso en el segundo estadio del trabajo de parto(2).

La frecuencia de la evaluación del bienestar materno y fetal en el consultorio, que incluye la discusión del nivel de glucosa en sangre y su manejo, NST, conteo de patadas del feto, prueba de estrés de contracción (CST), índice de líquido amniótico, perfil biofísica fetal, puede ser manejado de diferente forma de acuerdo a la práctica obstétrica local(2). No hay evidencias de que ahí mi revolución con cualquier monitoreo en particular o algún patrón particular de monitoreo. Las pacientes que requieren medicamentos para controlar la diabetes gestacional debe verse en la consulta cada semana o cada dos semanas. La evaluación de parámetros de bienestar fetal como los anteriormente mencionados debe programarse para dos veces a la semana. El monitoreo de pacientes de muy alto riesgo debe iniciarse entre la 26 y la 28 semana de gestación. Las pacientes con

DMG quienes controlan la glucosa en sangre con dieta deben tener pruebas prenatales empezando a las 40 semanas(2).

Decisión de parto

El objetivo del manejo intra parto de la DG es evitar el parto instrumental, la distocia de hombro, el trauma al nacer y la hipoglicemia neonatal (2). Para pacientes que han mantenido excelente control de los niveles de glucosa en sangre con dieta y ejercicio, se recomienda parto a las 40 semanas (o el inicio de las pruebas ante natales en ese momento). Para pacientes con administración de medicamentos para manejo de la DG, se recomienda inducción a las 38-39 semanas, ésta se basa en un estudio clínico aleatorizado en quienes las pacientes que eran manejadas con insulina fueron comparadas con manejo expectante; no se encontró diferencia respecto a realización de cesáreas entre los dos grupos, y ocurrieron menos distocias de hombro en el grupo de inducción. También puede evaluarse la madurez pulmonar fetal antes de la inducción a las 39 semanas (2).

Manejo intra parto de la DMG

Para pacientes con DG controlada por dieta, puede medirse el nivel de glucosa en sangre al momento del ingreso a la sala de labor y partos. Si los niveles son normales, no se necesita determinar la glicemia de rutina. Si la paciente fue tratada con hipoglicemiantes orales o insulina antes de la dimisión, debe realizarse la determinación del nivel de glucosa durante el parto y puede ser necesaria la administración de dextrosa y/o insulina intravenosa. La insulina de larga acción por vía subcutánea no se utiliza durante labor debido a su lento inicio de acción y riesgo de hipoglicemiantes (2). Mantener la euglicemia puede evitar la hipoxia fetal y la hipoglicemiantes neonatal. El nivel de glucosa como objetivo ideal durante el parto se desconoce; con manejo basado en insulina, dextrosa (2).

Manejo postparto de DMG y cuidados intergenésicos

En la mayor parte de las mujeres con DMG, la hiperglicemia resolver rápidamente después del parto. Es razonable realizar una medición al azar encontrándose nivel normal menor a 200 mg/decilitros, o en ayunas un nivel menor de 126 mg/decilitros antes de el alta hospitalaria(2).

Con algunas pocas excepciones, las mujeres con DMG debe ser aconsejadas para dar de lactancia de forma exclusiva a sus hijos. En adición a las muchas ventajas de la lactancia para la madre y el hijo, lactancia disminuye el riesgo de obesidad en niños de madres con DMG y disminuir las tasas de diabetes post parto así como el nivel de glucosa en ayunas en madres con DG previa (2). Los expertos consideran que la insulina, gliburida, Glipizida y metformina son seguras durante la lactancia no obstante las advertencias de los fabricantes (2).

La selección de anticoncepción en la mujer con DMG no está limitada a menos que la paciente tenga riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular, ya que deben evitarse con esta condición los anticonceptivos que contiene estrógeno. La anticoncepción hormonal no aumente el nivel de glucosa en sangre. Sin embargo, las pacientes deben ser aconsejadas acerca del riesgo de ganancia de peso con la medroxiprogesterona (*DepoPprovera*TM). La paciente también deben ser aconsejadas acerca del riesgo de pérdida del embarazo y malformación congénita debido a que la hiperglicemia puede estar asociada con estos eventos y también debía confesarse de que sea evaluada por hiperglicemia antes de su próxima concepción (2).

La prueba de tolerancia de glucosa es excepcionalmente importante para mujeres que tienen DG; ya que estas mujeres tienen siete veces mayor riesgo de presentar diabetes mellitus de tipo II, comparado con aquellas mujeres que tienen embarazos con glicemia normal (2). Entre las seis y las 12^a semana del posparto, sólo un tercio de las mujeres con intolerancia persistente la glucosa tendrán niveles anormales de glucosa en ayunas. Por consiguiente, para detectar a todas las mujeres con intolerancia a la glucosa, se recomienda la administración de 75 g de glucosa en ayunas, y luego la medición de las dos horas. Las normas de glucosa en sangre para mujeres no embarazadas deben ser utilizadas para

interpretar los resultados. Si la prueba post parto a la 6-12 semanas muestra que hay normalidad, debe repetirse esta como prueba de tolerancia oral, nivel de glucosa en sangre en ayunas o de hemoglobina glicosilada cada tres años. Un clínico debe evaluar otros factores de riesgo cardiovascular maternos como alteraciones de los lípidos guías de tamizaje estándares para la población general(2, 4).

Estimación de peso fetal

Entre estos métodos, uno de los métodos más frecuentes de tamizaje o monitoreo para identificar PEG y RCIU es la medición de varios parámetros fetales mediante ultrasonido de tiempo real. La estimación del peso fetal es uno de los métodos más frecuentemente utilizados. Las mediciones con ultrasonografía utilizadas en general son la circunferencia craneal, circunferencia abdominal, longitud del fémur, estimación del peso fetal y estudios de velocidad de la arteria umbilical con ultrasonografía Doppler (índice sistólico/diastólico o índice S/D). También se calculan como índice la circunferencia craneal/circunferencia abdominal (HC/AC), y la circunferencia abdominal/longitud femoral (AC/FL) y valoración de la velocidad de las arterias uterinas (10, 11).

En la Tabla siguiente se muestran los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para estos parámetros ultrasonográficos utilizados rutinariamente para ser diagnóstico del RCIU(11).

Tabla 5
Parámetros Ultrasonográficos y el diagnóstico de RCIU

Característica	Peso fetal	AC	AC/HC	AC/FL	Doppler
Sensibilidad	65.8%	62.2%	49.1%	28.9%	66.7%
Especificidad	88.9%	90.7%	83.7%	47.8%	68.5%
Valor predictivo positivo	63.6%	67.3%	47.1%	47.8%	38.4%
Valor predictivo negativo	89.8%	89.8%	84.8%	81.3%	87.5%
Falsos positivos	8.6%	7.2%	12.6%	7.2%	24.4%
Falsos negativos	7.8%	8.0%	11.6%	16.2%	7.8%

Fuente: Ott W. An update in the ultrasonic diagnosis and evaluation of intrauterine growth restriction. The Ultrasound Review of Obstetrics and Gynecology 2005;5(2):111-124.

En general, se considera que la combinación de circunferencia abdominal y de Doppler, o la estimación del peso fetal mediante dos parámetros combinados que usualmente puede ser la circunferencia craneal, la circunferencia abdominal y la

longitud femoral con Doppler muestran los mejores valores predictivos, tal como se muestran en la Tabla 3(11).

Tabla 6
Utilidad del parámetro de circunferencia abdominal con Doppler y
Estimación de Peso fetal con Doppler en el diagnóstico de RCIU

Característica	Ambos parámetros anormales	Uno de los dos anormal
CA+Doppler		
Sensibilidad	43.9%	87.8%
Especificidad	95.9%	63.3%
Valor Predictivo Positivo	75.8%	41.3%
Valor Predictivo Negativo	85.3%	94.6%
Falsos positivos	3.2%	28.3%
Falsos negativos	12.8%	2.8%
Estimación de Peso Fetal + Doppler		
Sensibilidad	46.5%	86%
Especificidad	95.9%	61.5%
Valor predictivo positivo	76.8%	39.7%
Valor predictivo negativo	85.9%	93.7%
Falsos positivos	3.2%	29.7%
Falsos negativos	12.2%	3.2%

CA: Circunferencia Abdominal. Fuente: Ott W. An update in the ultrasonic diagnosis and evaluation of intrauterine growth restriction. The Ultrasound Review of Obstetrics and Gynecology 2005;5(2):111-124.

Objetivos

Objetivo principal

- Comparar el peso al nacer de neonatos hijos de madres con diagnóstico de DG tratadas con dieta/ejercicio/Metformina vs Dieta y ejercicios
- Comparar los niveles Hb glicosilada en el tercer y segundo trimestre de las pacientes con DG dieta/ejercicio/Metformina vs Dieta y ejercicios

Objetivos específicos

1. Describir características demográficas y clínicas de los grupos de estudio.
2. Describir desenlaces perinatales adversos en ambos grupos
 - a. Muerte fetal/neonatal
 - b. Hipoglucemia al nacimiento
 - c. Cesárea
 - d. Ingreso a UCIN

Hipótesis de trabajo

- Las pacientes tratadas con dieta/ejercicio/metformina tienen un OR de 3 para bajo peso al nacimiento en comparación con aquellas pacientes manejadas con dieta y ejercicio.
- Las pacientes tratadas con dieta/ejercicio/metformina tienen un OR de 3 para Hb menor o igual a 6%.

Justificación

La Metformina es objeto de estudio respecto a sus efectos sobre el resultado perinatal y capacidad de control glicémico, los efectos adversos inducen abandono en alrededor de 10% del total (3), debido a que aún su papel no está bien delimitado y de que el manejo de la DG aún es individualizado, se desconoce a nivel local la eficacia en el control glicémico materno y el peso neonatal en la DMG por lo que se hace necesario realizar estudios institucionales propios para evaluar la calidad del control glicémico en las pacientes de la institución y determinar si hay ventajas sobre otros recursos tradicionales/conservadores de control glicémico durante el embarazo, justificándose la realización de este estudio en embarazadas con diagnóstico DG atendidas en esta institución con el propósito de generar una publicación académica que con información clínico-evolutiva descriptiva y de comparación del resultado perinatal en mujeres con DG tratadas con dieta/ejercicio/Metformina vs Dieta y ejercicios. Sin olvidar el impacto institucional que conlleva su uso a nivel costos económicos y el apego que pueda presentar la paciente al medicamento ya que por ejemplo el uso y aplicación de la insulina es más difícil.

Alcance

Este estudio se es de alcance clínico que podría llegar a influir en los protocolos de práctica clínica actuales de la institución sobre el manejo de la paciente con diabetes gestacional; debido la tendencia actual de la población mexicana respecto al sobrepeso y obesidad, y la influencia de este factor sobre la generación de nuevos casos de diabetes en la población general, se espera un aumento considerable en la próxima década, por lo que la institución debe generar información científica procedente de la población que atiende, por lo que si se confirman las conclusiones de este estudio, el alcance final será institucional.

Métodos y Técnicas

Tipo de estudio de investigación: Observacional

Tipo de diseño de estudio: Cohorte

Tipo de estudio por recolección de datos: Retrolectivo

Tipo de estudio por análisis de datos: Analítico

Tipo de estudio por temporalidad: longitudinal

Lugar donde se realizará el estudio: Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Duración del estudio: Junio del 2014 a Junio del 2015.

Universo y población diana

Muestra de estudio: Pacientes con embarazo único y diagnóstico de DMG a quienes se encuentran en manejo de Dieta/Ejercicios y pacientes manejadas con dieta + ejercicio + metformina del Instituto Nacional "Isidro Espinosa de los Reyes" durante el período del estudio comprendido de Junio del 2013 a Junio del 2014 con resolución del embarazo en el instituto.

Diseño del muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.

Tamaño de la muestra: Para realizar el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el módulo Sample Size for a Cohort Study de la suite estadística Epi-tools (<http://epitools.auvet.com.au>) con nivel de confiabilidad de 95% y precisión (power) 80%, para prevalencia de 6% de macrosomía o GEG y Odds Ratio (OR) de 3.0.

Sample size for a cohort study

Input Values

Expected incidence in unexposed:
Assumed relative risk:
Confidence level:
Power:

Sample size for a Cohort study

Analysed: Wed Jul 08, 2015 @ 13:22

Results

Sample size for specified values

Expected incidence in unexposed	0.06
Assumed relative risk	3
Confidence level	0.95
Power	0.8
Study type	Cohort study
Sample size per group	112
Total sample size (both groups):	224

Sample size (per group) for range of incidence values and relative risks

Se incluyeron 253 mujeres divididos en grupo de dieta/ejercicios (n=147) y metformina (n=106).

Criterios de inclusión

1. Pacientes con embarazo único con feto vivo, sin malformaciones congénitas y con diagnóstico de Diabetes gestacional realizado en el esta institución que cuente con control prenatal
2. Contar con valores de Hb Glicosilada en primer y segundo trimestre.
3. Valoración por endocrinología con expediente clínico completo.
4. Resolución del embarazo en el INPer

Criterios de no inclusión

1. Expediente clínico incompleto o ilegible.
2. DG manejada con insulina

Criterios de exclusión

1. Cualquier otra endocrinopatía (hipotiroidismo).
2. Pérdida/extravío de datos de laboratorio.
3. Embarazo múltiple.
4. Fetos con malformaciones.
5. Resolución del embarazo en otro hospital.
6. Pacientes con Diabetes pregestacional (DM1 y DM2).
7. Inicio de tratamiento con Insulina.

Variables

Variable independiente

- Manejo con dieta y ejercicio
- Manejo con dieta + ejercicio + Metformina.

Variable dependiente

- Desenlace primario
 - Peso al nacimiento debajo de percentil 10

- Hb glucosilada igual o menor a 6%
- Desenlace secundario
 - Ganancia de peso materno en kg
 - Resultado perinatal adverso
 - Muerte fetal/neonatal
 - Hipoglucemia
 - Cesárea
 - Ingreso a UCIN
 - Macrosomía

Variables confusoras

Indice de masa Corporal

Operacionalización de las variables

GRANDE PARA EDAD GESTACIONAL

Definición conceptual: peso fetal por arriba de percentil 90 para la edad gestacional

Definición operacional: peso fetal por arriba de percentil 90 para edad gestacional y sexo fetal.

Tipo de Variable: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: presente o ausente

MACROSOMIA

Definición Conceptual: peso fetal al nacimiento por arriba de 4000 gr

Definición operacional: peso fetal al nacimiento por arriba de 4000 gr

Tipo de Variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

FINALIZACION DE EMBARAZO VIA CESAREA

Definición operacional: intervención quirúrgica que tiene como objetivo extraer el producto de la concepción y sus anexos ovulares a través de una laparotomía e incisión de la pared uterina.

Definición conceptual: no se considera alguna indicación extra que no se sospecha de macrosomía, DCP, o feto grande para la edad gestacional

Tipo de variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

HIPOGLICEMIA NEONATAL

Definición operacional: disminución de la glucosa sérica

Definición conceptual: niveles séricos de glucosa < 2.6 mmol/L(47 mg/dl) según la OMS

Tipo de variable: cuantitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente.

REQUERIMIENTO DE CUIDADOS INTENSIVOS

Definición operacional: admisión a cualquier tipo de unidad de cuidados mas intensivos que los cuidados del recién nacido

Definición conceptual: admisión a cualquier tipo de unidad de cuidados mas intensivos que los cuidados del recién nacido y dura mas de 24 horas o la muerte del bebe o el traslado a otro hospital normal.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

GANANCIA DE PESO DURANTE EL EMBARAZO

Definición conceptual: diferencia de peso entre el peso al final de la gestación y el peso antes de la gestación.

Definición operacional: se calcula según la expresión matemática: ganancia de peso= peso al final del embarazo- peso antes del embarazo, se tomara en cuenta para el calculo el ultimo peso reportado en el expediente al inicio del control prenatal o bien en la ultima consulta antes de haber iniciado el control (pregestacional) en el caso de pacientes que ya acudían al instituto a las distintas clínicas según sea el caso.

Tipo de Variable: Cuantitativa

Nivel de medición: kilogramos

GRUPO DE TRATAMIENTO

Definición conceptual: grupo al que se asigna a la paciente con diabetes gestacional en estudio de acuerdo al tratamiento

Definición operacional: La paciente será incluida en el grupo de tratamiento con dieta/ejercicio/metformina, si se inicia el tratamiento con este fármaco y se continuó durante el embarazo; igual será para la pacientes tratadas con dieta y ejercicio

Clasificación: Grupo tratado con dieta/ejercicio/Metformina o Grupo tratado con dieta/ejercicio

Tipo de Variable: Categórica

Nivel de medición: Dicotómica

RESULTADO PERINATAL ADVERSO

Definición conceptual: Es la presencia de resultado adverso fetal comprendido en el lapso que se inicia desde el primer día de la semana 22 de gestación y termina siete días completos después del nacimiento.

Definición operacional: es la presencia de dos o más de los siguientes resultados perinatales adversos como pueden ser macrosomía, Grande para edad gestacional, finalización del embarazo via Cesárea hipoglucemia neonatal, ingresa cuidados intensivos neonatales, muerte fetal/ neonatal

Tipo de Variable: Cualitativa

Nivel de medición: Nominal dicotómica

CONTROL GLICÉMICO

Definición conceptual: todas las medidas que facilitan tener los valores de glucemia dentro del límite de normalidad y que puede monitorearse con la determinación de hemoglobina glicosilada

Definición operacional: Se definirá como control glicémico a las pacientes que con distintas intervenciones terapéuticas alcancen las metas de niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada según la ADA(HbA1c <6, HGT preprandial 66-90 mg/dl, HGT 1 hr Postprandial 100-129 mg/dl), no hayan requerido de hospitalizaciones por niveles elevados de glucosa en sangre periférica, o bien sino se cuenta con las pruebas de laboratorio que el

servicio de endocrinología lo refiera así en las notas del expediente posterior a la evaluación del automonitoreo de la paciente. Superior al 80%.

Tipo de Variable: Nominal Cualitativa

Nivel de medición: Dicotómica presente o no presente

BAJO PESO AL NACER

Definición conceptual: peso del recién nacido que es menor en relación a un umbral de normalidad para el sexo y la edad gestacional.

Definición operacional: Peso del recién nacido con peso estimado menor al percentil 10 para edad gestacional y sexo fetal de acuerdo a las tablas de Lubchenco.

Tipo de Variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

Métodos, Técnicas e Instrumento de Recolección de Información

Método de recolección de datos

Se solicitó al departamento de análisis y estadística del INPer para la obtención del listado completo de todas las pacientes que fueron atendidos durante el período del estudio; en el registro de pacientes se obtendrán los datos del expediente clínico disponible del departamento de archivo

Procedimiento para la recolección de datos

Se procedió a la revisión de expedientes electrónicos e impresos asignándose de acuerdo al orden de obtención del expediente al grupo de metformina o de dieta ejercicios.

Instrumentos de recolección de datos

el instrumento de recolección de datos utilizado para recopilar la información fue un formulario estructurado compuesto de secciones de datos generales y demográficos, historia obstétrica, antecedentes de importancia clínica, diagnósticos y comorbilidad, datos de determinación de hemoglobina glicosilada, peso fetal, circunferencia abdominal, peso al nacer, diagnóstico gestacional, circunferencia abdominal por ultrasonido, circunferencia cefálica, edad gestacional al momento del parto, realización de cesárea de emergencia, diagnósticos de egreso neonatales (Anexo 1).

Análisis estadístico

La información obtenida se trasladó mediante digitación a una base de datos generada con el programa estadístico IBM-SPSS 21.0 (IBM-SPSS Inc, Chicago,

IL, EUA,2012). El mismo programa estadístico se utilizó para la generación de listados, frecuencias, tablas y cruces de variables, así como para el cálculo del valor de p (<0.05), para determinar diferencias entre variables categóricas, cualitativas nominales y discretas (peso al nacer) se determinó mediante Analysis of Variance (ANOVA), Chi-cuadrado (Tablas 2x2) y comparación de medias estadísticas; para calcular el riesgo relativo se utilizó el programa estadístico-epidemiológico Epi-Info 7 (StatCalc). (CDC, Atlanta, Georgia, EUA, 2014, versión 1.7.4).

Cronograma:

		0	2	4	6	8	10	12		
PERÍODOS DEL ESTUDIO	Elaboración del protocolo									
	Aprobación del protocolo									
	Recolección de los datos									
	Análisis de los resultados									
	Elaboración del informe final									
			DURACIÓN EN MESES							

Aspectos Éticos

El estudio se encuentra adherido a los principios de la Declaración de Helsinki y el del consejo de Biomedicina y derechos humanos.

De acuerdo al artículo 17 del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se considera el siguiente protocolo como:

Investigación sin riesgo- considerando que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran la revisión de expedientes clínicos.

Resultados , analisis y discusion

Resultados

La media de la edad del grupo estudiado fue 31.4 años de edad; sin diferencias entre grupos de tratamiento (30.97+/-6.6 vrs 31.92+/-6.1; $p=0.240$); al comparar los grupos de edad según categorías agrupadas tampoco se encontró diferencia estadística (Tabla 1), se encontró mayor proporción de primigestas en el grupo de Dieta/Ejercicio ($p=0.0016$) (Tabla 1), aunque sin diferencias entre grupos respecto a número de partos, abortos, cesárea, antecedentes patológico, antecedente previo de ICHOS, hijo mayor previo mayor de 4 Kg, HTA crónica, Preeclampsia, Polihidramnios, Embarazo Ectópico, tampoco se encontró diferencia estadística entre sexos de los neonatos ($p>0.05$) (Tabla 1).

Respecto a características asociadas al peso materno antes del tratamiento, se encontró diferencia estadística respecto al porcentaje de sobrepeso al inicio del estudio en el grupo dieta/ejercicio/Metformina ($p=0.000$); IMC pregestacional ($p=0.008$), sin diferencia posterior respecto a ganancia de peso ($p=0.841$) (Tabla 2). El peso fetal estimado al III trimestre no mostró diferencia estadística significativa al comparar ambos grupos ($p=0.211$), así como el peso al nacer ($p=0.864$) (Tabla 2)

Se encontró diferencia estadística significativa en el peso materno al final del embarazo, con tendencia a ser mayor en el grupo de dieta/ejercicio/Metformina ($x=75.92$, DS: 11.366 vrs 80.99; DS: 12.78; $p=0.001$) comparado con el grupo de Dieta/Ejercicio.

Se encontró diferencia estadística al comparar las categorías de pacientes entre grupos que presentaron al III trimestre HbA1c con valor superior a 6.0 en que dieta/ejercicio/Metformina se encuentra como factor asociado a mayor riesgo de presentar valor de HbA1c mayor de 6% en el tercer trimestre debido a su

descontrol metabólico e inicio de tratamiento ($p=0.002$; RR: 1.71; IC95%: 1.17-2.51)(Tabla 3).

Dentro de la evolución del resultado perinatal calificado de adverso no se identificó diferencia entre grupos de tratamiento ($p=0.871$), no encontrándose diferencias entre grupos respecto a macrosomía ($p=0.407$) o GEG ($p=0.398$), parto por cesárea ($p=0.528$), no acudir a control endocrino ($p=0.643$) o parto pretérmino ($p=0.622$), ingreso a UCI ($p=0.512$) ni tasa de hospitalización ($p=0.778$) o mortalidad fetal ($p=0.407$)(Tabla 4).

Análisis y Discusión

Los resultados del estudio encontraron que el peso al nacimiento no tuvo diferencias estadísticamente significativas, al comparar el grupo de tratamiento con dieta/ejercicio/Metformina vs Dieta/ejercicio ($p=0.864$); lo cual es acorde con de los resultados obtenidos a partir de otros estudios como el meta-análisis de Su & Wang (7), sin embargo en este análisis se comparó el peso al nacimiento en pacientes tratadas con insulina y metformina, características terapéuticas que no corresponden a nuestro estudio.

Es importante señalar que las características demográficas de ambos grupos fueron, similares sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, únicamente identificamos un mayor número de pacientes primigestas en el grupo de dieta ejercicio ($p\leq 0.001$), cuya asignación pudiera deberse a la falta de antecedentes obstétricos relacionados.

Entre ambos grupos de tratamiento se encontró como diferencia clínica significativa el IMC pregestacional, y el porcentaje de sobrepeso mayor que presentó el grupo que incluía metformina (Tabla 2, $p\leq 0.008$ y $p\leq 0.000$), probablemente por la decisión clínica de iniciar Metformina en pacientes que tienen características que requieren una intervención más intensa y eficaz; sin embargo no se encontró diferencia estadísticamente significativa respecto a los indicadores de ganancia de peso materno al final del embarazo al comparar

ambos grupos ($p=0.841$) (Tabla 2); lo cual podría deberse a que este tipo de decisión clínica ha influido de alguna forma en el efecto final a evaluar; siendo difícil evitar este tipo de sesgo debido a las implicaciones legales y éticas que conlleva.

Respecto a la segunda hipótesis hubo diferencias significativas entre los valores de $Hb1c \leq 6\%$, con un OR de 1.3 (IC95%: 1.1-1.53), ($p \leq 0.002$) en tercer trimestre para presentar valores menores a 6% en la Hb glucosilada, utilizando metformina, lo cual nos habla indirectamente de un mejor control metabólico al final del embarazo, momento en el cual las condiciones metabólicas se ven alteradas por los cambios fisiológicos del embarazo, ya que se ha descrito una mayor descontrol metabólico en pacientes con diabetes en este período, lo anterior debido a la liberación de factores hormonales (aumento de lactógeno placentario hasta 30 veces, hormona placentaria de crecimiento entre 6 y 8 veces) y una mayor resistencia a la insulina en tejidos periféricos, siendo mayores los efectos deletéreos en pacientes obesas, la utilización de glucosa por tejidos maternos es menor, a pesar del aumento en la producción de la insulina, promoviendo además la lipólisis y la hiperglucemia postprandial, ofreciendo una mayor cantidad de nutrientes al feto.¹⁷

En la práctica clínica la asignación del manejo con dieta y ejercicio o bien dieta, ejercicio y metformina, puede estar influenciado por el sesgo de selección, y esto podría evitarse de existir una escala clínica más precisa que a la paciente para otorgar un mejor manejo, y más relacionada con la condición clínica actual al momento de la evaluación y la expectativa de respuesta terapéutica a corto plazo. Lo anterior nos recuerda la importancia de realizar con estudios de validez interna y externa, dirigidos a crear una escala que nos permita clasificar por medio de una valoración clínica, para así posteriormente implementar estudios de comparación entre grupos, no sólo de dieta/ejercicio/Metformina vs Dieta/ejercicio, sino también de otros hipoglicemiantes vs insulina vs dieta, que llevarían a conclusiones más precisas y válidas con aplicación clínica inmediata, y repercutiría en la calidad de la atención a la paciente con DG.

Entre los desenlaces secundarios está el resultado perinatal adverso relacionado con morbilidad de importancia clínica, originalmente había resistencia a administrar hipoglicemiantes orales debido a que algunos autores las relacionaban con este riesgo, sin embargo aunque aún hay controversia sobre su administración en el primer trimestre, ya se aceptan como recomendables Gliburida y Metformina, beneficio que no se extiende aún a cualquier otro hipoglicemiante oral (2, 6, 12); agregando *Su & Wang* en un meta-análisis que Metformina no incrementa el riesgo perinatal de madres ni neonatos, aunque reportan mayor incidencia de parto pretérmino (7); resultado perinatal que en este estudio no fue identificado al comparar ambos grupos ($p=0.622$), ni macrosomía ($p=0.407$), tasas de cesárea ($p=0.528$), hospitalización neonatal ($p=0.778$) ni muerte fetal ($p=0.407$) (Tabla 4), aunque hay que hacer notar aquí que el estudio no fue diseñado para concluir al respecto o de acuerdo a cada tipo de resultado perinatal adverso, lo que constituye una limitante; es decir que aunque se incluyeron a todas las mujeres del período, fueron excluidas la mayor parte debido a la aplicación de los criterios de no inclusión y exclusión, por lo que se recomienda continuar con estos estudios de forma prospectiva en diseño de cohorte longitudinal, que permitiría concluir al respecto con muestras grandes y seguimiento a corto y mediano plazo respecto a morbilidad relacionada con el diagnóstico de resultado perinatal adverso.

El IMC pregestacional aumentado, y el porcentaje de sobre peso al inicio del embarazo, así como el peso materno final, fue más frecuente en el grupo de dieta/ejercicio/Metformina, con diferencias estadísticamente significativas ($p\leq 0.01$) ambas posiblemente relacionadas con las características clínicas que tienen gran influencia en la terapéutica al momento de la evaluación.

Por otro lado es importante señalar que las pacientes que tenían en el manejo

Conclusiones

1. El peso al nacer de los recién nacidos de mujeres con DG tratadas con dieta/ejercicio/Metformina es similar al de los nacidos de mujeres con DG tratadas con Dieta y Ejercicios, no existiendo un mayor número de recién nacidos de peso bajo para la edad gestacional.
2. El tratamiento con dieta/ejercicio/metformina se asocia con un mejor control metabólico hacia el tercer trimestre, ya que el valor de HbA1c $>6\%$
3. Las pacientes con obesidad/sobrepeso, y las que tienen un peso materno mayor al final de embarazo, son pacientes que por sus características clínicas tienen mayor probabilidad de ser manejadas con metformina.
4. Según los resultados del estudio no existe una relación con bajo peso al nacimiento en el grupo de tratamiento de dieta/ejercicio/metformina y como herramienta terapéutica mejora el control metabólico al final del embarazo.

Recomendaciones y/o Sugerencias

1. Implementar estudios clínicos que consideren el efecto confusor del sesgo clínico de selección de pacientes para asignación de modalidad terapéutica, para así obtener conclusiones más precisas, diseñando herramientas clínicas que puedan ponderar los factores de riesgo asociados que pudieran ayudarnos de manera objetiva, y de acuerdo a las características clínicas y antecedentes, que paciente se favorecerá de llevar el manejo de DG con metformina o bien únicamente con dieta y ejercicio.
2. Metformina es un recurso terapéutico eficaz pero se deben realizar más investigaciones institucionales al respecto con muestras mayores recabadas de forma prospectiva con asignación de mayores recursos para confirmar los hallazgos de este estudio.

Anexos

Anexo 1.

EVOLUCION DEL EMBARAZO Y RESULTADO PERINATAL EN EMBARAZADAS CON DIABETES GESTACIONAL TRATADAS CON METFORMINA VRS DIETA/EJERCICIOS

Dr. Jorge Cerrato MR5 Medicina Materno-Fetal

METFORMINA	
DIETA	

EXPEDIENTE									EDAD(AÑOS)			NOMBRE		
TELEFONO(S)														
HGO	G			P			A		HV			HM	OBITOS	MACROSOMICO(S)
ANTECEDENTE PREVIO DE DG				ANTECEDENTE FAMILIAR DE DM				POLIHIDRAMNIOS PREVIO			TOLERANCIA A GLUCOSA			
HIPERTENSION CRONICA														
DIAGNOSTICOS DE INGRESO AL INICIO DEL ESTUDIO														
OTROS ANTECEDENTE(S) PERSONAL(ES) PATOLOGICOS O DXS DE IMPORTANCIA CLÍNICA														
RESULTADO DE PRUEBA INICIAL DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA (mg/dl)														

TRIMESTRE (ESCRIBA SEMANAS DE GESTACION)

	I	II	III
IMC DE INGRESO)			
HbA1c			
PESO FETAL ESTIMADO			
CIRCUNF. ABDOMINAL			
CAMBIO A METFORMINA			
CAMBIO A DIETA/EJERC			

DATOS NEONATALES	TALLA(CMS)				.
PESO AL NACER(GRS)					
EDAD GESTACIONAL				/	
METODO PARA DETERMINAR EDAD GESTACIONAL					

RESULTADO FINAL DEL EMBARAZO
EDAD GESTACIONAL AL MOMENTO DEL PARTO
CESAREA EMERG
VAGINAL

GRANDE PARA EG	
PREMATUREZ (<37SG)	
INGRESO A UCIN	
	CIRC. ABDOMINAL
	CIRC. CEFALICA

MALF. MAYOR			
OBITO	TRAUMA AL NACER		
PRESEN.DE MECONIO	SD. DISTRESS RESP		
SD. MECONIAL			
APGAR 1	APGAR 2		
ASFIXIA?	LEVE	MODERADA	SEVERA

DXs DE EGRESO DEL NEONATO					CONDICION DE EGRESO DEL NEONATO	VIVO	MUERTO
	DIH			DIH EN UCIN			

Anexo 2

Tabla 1. Características demográfica y clínicas.

Característica	Dieta/Ejercicio (n=147)	Dieta/ejercicio/Metformina n=106)	Valor de p
Edad			
Menor 18 años	7	4	0.943
18-35 años	106	71	
Mayor de 35	34	31	
Gestaciones			
Primigesta	66	27	0.0016*
No primigesta	81	79	
Partos			
Nulípara	108	76	0.75
≥1	39	30	
Aborto			
Si	37	40	0.032*
No	110	66	
Cesárea			
Si	35	38	0.037*
No	112	68	
Antecedentes patológico			
Embarazo ectópico	2	2	0.9245
Polihidramnios	0	0	
ICHOS	0	0	
Hijo mayor de 4 kg	2	5	
HTA crónica	1	1	
Preeclampsia	3	2	
Sexo del neonato			
Femenino	55	62	0.000
Masculino	91	42	

*Tabla 2x2 Chi-cuadrado. Mantel-Haenszel (StatCalc 1.0; Epi-Info 6, CDC, 2001).

Fuente: Formulario.

Tabla 2. Características relacionadas con peso materno, fetal y neonatal comparación entre grupos de tratamiento con Dieta/Ejercicios vs Metformina.

Característica	Grupo Dieta/Ejercicio (n=147)	Grupo Metformina(n=106)	Valor de p
Edad gestacional al ingreso	10.5	9.84	0.013*
Porcentaje de sobrepeso	20.4	29.98	0.000*
IMC pregestacional	28.1	29.8	0.008*
Ganancia de peso	7.64	7.49	0.841*
Peso materno al final del embarazo	75.92	80.99	0.001*
Peso neonatal al nacer	2965	2970	0.864**

*Comparación de medias.

Tabla 3. Niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre grupos de tratamiento Dieta/Ejercicios vs dieta/ejercicio/ Metformina

Característica	Dieta/Ejercicios n=147)	Metformina (n=106)	IC95%	RR	Valor p
HbA1c IIT>6			0.24-2.07	0.7	0.655**
Si	2	3			
No	136	103			
HbA1c IIIT>6			1.1-1.53	1.3	0.002**
Si	83	84			
No	53	22			

*ANOVA**Tablas 2x2 (Chi-cuadrado, StatCalc 1.0, Epi-Info 6, CDC)

Tabla 4. Características de variables de evolución final comparación grupo Dieta/Ejercicios vrs Metformina.

Variable de Evolución	Dieta/Ejercicios n=147)	Metformina (n=106)	RR	(IC95%:)	Valor de p
Resultado perinatal adverso					
Si	54	40	0.97	(0.7-1.35)	0.871*
No	93	66			
Ingreso a UCI					
Si	27	23	0.85	(0.52-1.39)	0.512*
No	120	83			
Grande para Edad Gestacional					
Si	12	12	0.85	(0.56-1.28)	0.398*
No	135	94			
Parto pretérmino					
Si	19	16	0.86	(0.46-1.59)	0.622*
No	128	90			
Macrosomía					
Si	2	3	0.68	(0.23-2.01)	0.407*
No	145	103			
Cesárea					
Si	113	85	0.96	(0.84-1.09)	0.528*
No	34	21			
Acudieron a control endocrino					
Si	126	92	1.02	(0.93-1.12)	0.643*
No	16	14			
Hospitalizaciones					
Si	2	2	0.76	(0.11-5.29)	0.778*
No	138	104			
Muerte fetal					
Si	2	3	0.48	(0.08-2.83)	0.407
No	145	103			

*Tabla 2x2. Chi-cuadrado-Mantel-Haenszel

Tabla 5. Resultados de Monitoreo de control glicémico, CA>75th y Polihidramnios de acuerdo a grupo de tratamiento Dieta/Ejercicios vrs Metformina

Característica	Dieta/Ejercicios (n=147)	Metformina (n=106)	RR	IC95%	Valor de p
HGT preprandial<95			0.99	0.92- 1.07	0.829
Si	127	97			
No	13	9			
HGT 2 horas<120			1.57	0.98- 2.52	0.053
Si	41	20			
No	97	86			
HGT 1 hr<140			1.0	0.91- 1.09	0.979
Si	124	94			
No	16	12			
HGT Postprandial 100-129			1.15	1.02- 1.29	0.030
Si	106	92			
No	34	14			
Circunferencia Abdominal>75th IIT			0.64	0.45- 0.90	0.11
Si	39	41			
No	89	45		1.11- 2.20	1.56
Circunferencia Abdominal>75th IIIT			0.76	0.48- 1.20	0.249
Si	23	21			
No	43	25			
Polihidramnios II T			0.41	0.1-1.68	0.27
Si	3	5			
No	122**	81***			
Polihidramnios III T			0.56	0.11- 2.78	0.566
Si	1	2			
No	67****	45*****			

Dato No Consignado (NC):22*NC: 20****NC:79*****NC:59; StatCalc 1.0, Epi-Info 6, CDC

Referencias

1. Gandhi P, Bustani R, Madhuvrata P, Farrell T. Introduction of metformin for gestational diabetes mellitus in clinical practice: Has it had an impact? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;160:147-50. .
2. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:457 e1-9. .
3. Evensen AE. Update on gestational diabetes mellitus. *Prim Care.* 2012;39:83-94.
4. Cheung NW. The management of gestational diabetes. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:153-64. .
5. Cheng YW, Caughey AB. Gestational diabetes: diagnosis and management. *J Perinatol.* 2008;28:657-64.
6. Syed M, Javed H, Yakoob MY, Bhutta ZA. Effect of screening and management of diabetes during pregnancy on stillbirths. *BMC Public Health.* 2011;11 Suppl 3:S2.
7. Su DF, Wang XY. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014.
8. Swaminathan K. Experience of metformin use in gestational diabetes: Contribution to debate. *Apollo Medicine.* 2013;10:113-5.
9. Terti K, Laine K, Ekblad U, Rinne V, Ronnema T. The degree of fetal metformin exposure does not influence fetal outcome in gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2014.
10. Ott W. Sonografic diagnosis of fetal growth restriction. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2006;49:295-307.
11. Ott W. An update in the ultrasonic diagnosis and evaluation of intrauterine growth restriction. *The Ultrasound Review of Obstetrics and Gynecology.* 2005;5:111-24.
12. Cassina M, Dona M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update.* 2014;20:656-69.

13. Marques P, Carvalho MR, Pinto L, Guerra S. Metformin safety in the management of gestational diabetes. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2014;20:1022-31.
14. Rai L, Meenakshi D, Kamath A. Metformin--a convenient alternative to insulin for Indian women with diabetes in pregnancy. *Indian journal of medical sciences*. 2009;63:491-7.
15. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, Zugaib M, Francisco RP. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:34 e1-7.
16. Goh JE, Sadler L, Rowan J. Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2011;28:1082-7.