



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA

**Instituto Nacional de Perinatología  
"Isidro Espinosa de los Reyes"**

**Resultados perinatales en mujeres con  
diabetes mellitus gestacional tratadas con  
metformina de liberación inmediata, metformina  
de liberación prolongada versus Insulina.**

**Tesis**

Que para obtener el Título de Especialista en:  
Ginecología Y Obstetricia

Presenta

**Dra. Rosa Virginia Merodio Anguiano**

**Dr. Rodrigo Zamora Escudero**

Profesor titular del curso de especialización en Ginecología  
y Obstetricia

**Dr. Enrique Reyes Muñoz**

Director de Tesis



**Ciudad de México, 2018**



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**Resultados perinatales en mujeres con diabetes mellitus gestacional tratadas con metformina de liberación inmediata, metformina de liberación prolongada versus insulina.**



---

**Dra. Viridiana Gorbea Chávez**

Directora de Educación en Ciencias de la Salud

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**Dr. Rodrigo Zamora Escudero**

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**Dr. Enrique Reyes Muñoz**

Director de Tesis

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

## ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFIA.....	19

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** Evaluar los resultados perinatales (RP) en mujeres con diabetes mellitus gestacional (DMG), tratadas con metformina de liberación inmediata (MET), metformina de liberación prolongada (METXR) versus insulina.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Cohorte retrospectiva, donde se incluyeron mujeres embarazadas con DMG. Se integraron 4 grupos: 1) Terapia Médica Nutricia (TMN), 2) Metformina (MET) de liberación inmediata, 3) Metformina de liberación prolongada (METXR) 4) Insulina. Los resultados analizados fueron: hipertensión gestacional, preeclampsia, nacimiento pretérmino (NP), productos con malformaciones, índice de cesáreas, fetos grandes para edad gestacional (GEG), pequeños para edad gestacional (PEG) y restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU). Se calculó el riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza al 95%.

**RESULTADOS:** Grupo 1 n=423, grupo 2 n=87, grupo 3 n= 75 grupo 4=74. En las características basales maternas hubo mayor peso pregestacional, IMC pregestacional, número de gestaciones, glucosa de ayuno y una hora posprandial en el grupo 4 comparado con los grupos 1, 2 y 3, ( $p < 0.05$ ). La edad gestacional al diagnóstico de DMG fue significativamente menor en el grupo 4 vs los grupos 1, 2, y 3 ( $p < 0.05$ ). No se observó diferencia significativa en RP adversos. Se observó un mayor índice de cesáreas en las mujeres del grupo 4 comparado con el grupo 1, sin observarse diferencias significativas entre el grupo 4 y los grupos 2 y 3.

**CONCLUSIÓN:** La MET es una opción farmacológica en mujeres con DMG que no logran un adecuado control glucémico con TMN, las mujeres con DMG tratadas con MET tuvieron RP similares a las mujeres tratadas con TMN y/o Insulina, se observó un alto porcentaje de PEG y de NP en la población general sin llegar a ser significativos.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus gestacional, resultados perinatales, metformina, insulina.

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the main obstetric complications, with several adverse perinatal outcomes (PO), which is why adequate treatment is necessary. Insulin has been used for a long time, and now oral antidiabetic drugs such as glyburide and Metformin are widely used, which have been studied to evaluate its effectiveness in reducing maternal and fetal risks.

**OBJECTIVE:** To evaluate the PO in women with GDM, who received treatment with immediate release metformin (MET), extended release metformin (METXR), insulin or nutritional medical therapy (NMT) only.

**METHODS:** Retrospective cohort, which included pregnant women with GDM. Four groups were incorporated: 1) Nutrition Medical Therapy (NMT), 2) Immediate release metformin (MET), 3) Prolonged release metformin (METXR) 4) INSULIN. The results analyzed were: gestational hypertension, preeclampsia, preterm birth (PB), products with malformations, cesarean index, large fetuses for gestational age (LGA), small for gestational age (SGA), Intrauterine Growth Restriction (IUGR). Relative risk (RR) was calculated with a 95% confidence interval.

**RESULTS:** Group 1 n = 423, group 2 n = 87, group 3 n = 75 group 4 = 74. In maternal basal characteristics, there were higher pregestational weight, pregestational BMI, number of pregnancies, fasting glucose and one hour postprandial in group 4 compared with groups 1, 2 and 3, ( $p < 0.05$ ). The gestational age at diagnosis of GDM was lower in group 4 vs groups 1, 2, and 3 ( $p < 0.05$ ). No differences were observed in PO. A higher rate of cesarean sections was observed in the women in group 4

compared to the group 1, without significant differences between group 4 and groups 2 and 3.

**CONCLUSION:** MET is a pharmacological option in women with GDM who do not achieve adequate glycemic control with MNT, women with GDM treated with MET had similar PO to women treated with MNT and / or Insulin, a high percentage of SGA and PB was observed in the general population without becoming significant.

**KEY WORDS:** Gestational diabetes mellitus, perinatal outcomes, immediate release metformin, extended release metformin, insulin.

## **INTRODUCCIÓN**

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) se define como aquel estado de hiperglucemia diagnosticado en el segundo o tercer trimestre del embarazo y que no cumple con criterios de diabetes manifiesta (1,2).

Es una de las afecciones obstétricas que con más frecuencia complica el embarazo, con prevalencia de 2 a 10% en los Estados Unidos (5) y del 7% al 12% en nuestro país (3).

La DMG se relaciona con múltiples efectos deletéreos en la salud del complejo madre-placenta-feto; por lo tanto, la meta del tratamiento es el mantenimiento de las concentraciones normales de glucemia para evitar, al máximo, las complicaciones perinatales (4).

En la práctica clínica el manejo inicial de las mujeres con DMG consiste en TMN, que incluye plan alimenticio, aumento en la actividad física, modificaciones en el estilo de vida y automonitoreo de la glucosa (5,6). Sin embargo en mujeres que no logran el control glucémico con TMN después de dos semanas de iniciado, se debe agregar el tratamiento farmacológico (7,8).

Respecto al tratamiento farmacológico de la DMG, la insulina durante muchos años fue considerada la terapia de primera línea, a pesar de sus desventajas como hipoglucemia, aumento excesivo de peso, necesidad de múltiples inyecciones y adiestramiento adicional en la paciente (9,10). Sin embargo en años recientes se ha propuesto el uso de antidiabéticos orales (ADO) como primer línea de tratamiento en mujeres que requieren tratamiento farmacológico con eficacia similar al uso de insulina para el control glicémico (11, 12).

El ACOG en su último boletín del 2017 establece que de acuerdo a datos actuales, no se muestran efectos adversos en antidiabéticos orales durante el embarazo que repercutan en la salud materna o neonatal a corto plazo, sin embargo resultados a largo plazo no han sido estudiados. (ACOG practice bulletin 2017) (13).

La MET es una biguanida que inhibe la producción hepática de glucosa y mejora la resistencia periférica a la insulina (14). A partir de la década de los setentas, se inició el empleo de MET en mujeres con DM2 en países de Europa y fue hasta 1995 que fue aprobada por la FDA en Estados Unidos. (15). Desde la década de los 80 existen reportes del uso de MET para el tratamiento de mujeres con DMG en Sudáfrica (16). Posteriormente Glueck y Cols., reportaron su efectividad y seguridad en el embarazo en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (16). En el 2015 Jiang, y Cols., publicaron un meta-análisis de estudios controlados aleatorizados para comprobar la eficacia de antidiabéticos orales (glibenclamida y metformina) en el manejo de DMG donde compararon el tratamiento con insulina versus metformina, encontrando que en comparación con la insulina, la metformina se asoció con menor ganancia de peso corporal (diferencia media ponderada [DMP], -1.49kg; IC 95% -2.26 a -0.31), menor edad gestacional (DMP, -0.16 semanas; IC 95%, -0.30 a -0.03), y aumento en la incidencia de parto pretérmino (OR 1.63; IC 95%, 1.07 a 2.48), concluyendo que tanto



la metformina como la glibenclamida son adecuadas para el manejo de DMG logrando un adecuado control glucémico, sin embargo la glibenclamida se asoció con incremento en el riesgo de hipoglucemia neonatal, mayor ganancia de peso materno, mayor peso en el recién nacido y macrosomía (17, 18, 19).

En el estudio “MIG TRIAL” se prefirió el uso de MET sobre insulina debido a que ésta no se asoció con incremento en el riesgo de complicaciones neonatales y maternas (20).

Son pocos los estudios que han estudiado el empleo de MET versus MET XR (21). Por lo que el objetivo del presente estudio es comparar los RP en mujeres con DMG tratadas con MET, MET XR versus insulina.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio y población**

Se realizó un estudio observacional de cohorte histórica, donde se evaluaron mujeres atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología de los años 2010 a 2016. Los datos se obtuvieron a partir de los expedientes clínicos. Los criterios de inclusión fueron mujeres con embarazo único, control prenatal y resolución del embarazo en el Instituto, diagnosticadas con DMG por curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) 75g-2h, con dos o más de los valores alterados según los criterios propuestos en el FIWCGDM; glucosa en ayuno  $\geq 95$  mg/dL, 1 hora  $\geq 180$  mg/dL, y 2 horas  $\geq 155$  mg/dL (22). Se excluyeron mujeres con embarazo múltiple, expediente incompleto, embarazos resueltos fuera del INPer, o con diagnóstico de ICHOS y DM tipo 2. Las mujeres se integraron en 4 grupos: 1) Terapia Médica Nutricia (TMN), 2) Metformina (MET) de liberación inmediata, 3) Metformina de liberación prolongada (METXR) 4) INSULINA. El seguimiento de las mujeres durante el embarazo se realizó por el

Departamento de Obstetricia y Endocrinología apoyados con el departamento de nutrición.

### **Procedimiento**

Todas las participantes recibieron TMN que consiste en 1) Dieta de 25 Kcal/kg de peso ideal para la edad gestacional en mujeres con sobrepeso u obesas y de 30 Kcal/kg en mujeres con peso dentro de rangos normales. La dieta nunca fué menor de 1600 Kcal por día y se compone de 45-48% de energía total en forma de carbohidratos, 20-21% de proteínas y 30-32% de lípidos. La energía total requerida se modifica de acuerdo a la progresión del embarazo aproximadamente cada 4 semanas de embarazo. 2) Automonitoreo de la glucosa capilar domiciliaria, realizado en dos ocasiones al día en forma alterna, antes y 1 hora después de desayuno, comida y cena. 3) Ejercicio que consiste en caminar 10 minutos después de desayuno, comida y cena.

Las mujeres que después de 2 semanas del tratamiento inicial no lograron el control glicémico a pesar de TMN, corroborado por glucosa de ayuno >95mg/dL y una hora postprandial >140 mg/dL, en más del 25% de mediciones de automonitoreo de glucosa capilar y/o glucosa sérica fueron sometidas a tratamiento farmacológico en el 2010 con insulina como primera opción terapéutica, en el 2013 con MET y a partir del 2015 con MET XR como primera línea de tratamiento. Se utilizó MET (dosis de 425 a 850 mg cada 8 o 12 horas) ó MET XR (dosis de 500mg a 1500mg cada 12 a 24 horas).

### **Variables en estudio**

Las variables independientes estudiadas fueron el tipo de tratamiento indicado en mujeres con DMG para lograr las metas de control glucémico, integrando 4 grupos: 1) TMN, 2) MET 3) MET XR y 4) Insulina, todas las mujeres recibieron TMN y se agregó tratamiento farmacológico en caso de no lograr el control glucémico en las siguientes dos semanas de iniciado la TMN.

Las variables dependientes estudiadas fueron los RP: Nacimiento pretérmino (NP) definido como el nacimiento del producto de la concepción después de las 20 y antes de las 37 semanas de gestación (SDG), preeclampsia definido por elevación de la tensión arterial sistólica  $\geq 140$  y/o diastólica  $\geq 90$  mmHg, después de las 20 SDG con proteinuria  $\geq 300$  mg/24 hrs y/o relación proteína/creatinina urinaria  $\geq 0.3$  y/o urolabstix con 1+ (23), se evaluaron la edad gestacional y vía de nacimiento, la cual fue determinada en semanas y días de gestación tomada desde la fecha de última menstruación de la madre hasta el momento del nacimiento y la vía de resolución obstétrica ya sea por parto vaginal, parto instrumentado o cesárea, respectivamente. Otros de los RP evaluados fueron feto pequeño para la edad gestacional (PEG) con un peso del producto por debajo de la percentila 10 para la edad gestacional y el sexo, feto grande para la edad gestacional (GEG), por un peso del producto por arriba de la percentila 90 para la edad gestacional y género fetal, ambos valores tomados de las tablas de percentil de Flores Huerta (24), restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) caracterizado por la presencia de un peso estimado fetal inferior al percentil 3; o la presencia de peso estimado fetal entre los percentiles 3 y 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas, alteraciones en la cantidad de líquido amniótico manifestadas como polihidramnios, incremento en la cantidad de líquido amniótico definido por un pool máximo  $>8$ cm o bien un índice de Phelan  $>18$ cm después de las 32 semanas de gestación, u oligohidramnios definido por presencia de un pool máximo  $<2$  cm, siendo considerado como oligohidramnios severo/anhidramnios cuando sea  $\leq 1$  cm, o un ILA  $< 5$ cm, parámetros tomados de las guías Clínic de Barcelona (25). Defectos congénitos definidos como anormalidades en alguna estructura corporal presentes al momento del nacimiento (25).

Las variables de control fueron la edad definida en años desde el nacimiento a la fecha del embarazo con diabetes gestacional, número de gestaciones que ha presentado a la fecha de aplicación del estudio, Índice de masa corporal (IMC) determinado por asociación entre el peso y la talla de cada individuo obtenida de la relación del peso entre el cuadrado de su talla, peso en kg previo al embarazo, semanas de embarazo a la fecha de aplicación del estudio, niveles de Hemoglobina glucosilada (HbA1C) determinada por el porcentaje de glucosilación de la hemoglobina, los valores de la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG), es decir, los niveles absolutos de glucosa en sangre obtenidos de las mediciones en ayuno, 60 y 120 minutos y por último las semanas de gestación a la fecha de la toma de la CTOG.

### **Tamaño de la muestra**

El tamaño de muestra fue calculado bajo el principio de un estudio de no inferioridad, para el desenlace de GEG con una incidencia esperada del 7% en el grupo tratado con dieta y una incidencia máxima del 12% en el grupo tratado con MET o insulina con exclusión de una diferencia mayor al 7% respecto del grupo de dieta y un alfa de 0.05% y beta de 0.20%, se requieren al menos 74 participantes por grupo, se decidió incluir a todas las mujeres durante el periodo de estudio.

### **Análisis estadístico propuesto**

Se realizó un análisis estadístico con el programa *SPSS (Chicago, Illinois, USA) ver 15*, con estadística descriptiva para evaluar las características demográficas de la población agrupadas en frecuencias y porcentajes para variables categóricas, promedios y desviaciones estándar para variables cuantitativas. Las diferencias entre los grupos se compararon con chi cuadrada de Pearson. Se consideró diferencia significativa una  $p < 0.05$ . Así mismo se utilizó prueba de ANOVA de una vía con corrección de Bonferroni para comparar los 4 grupos y finalmente tablas de

contingencia para cálculo de riesgo relativo RR con intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 659 mujeres. Grupo 1 n=423, grupo 2 n=87 grupo 3=75 grupo 4=74. Las características basales de las mujeres se muestran en la tabla 1. Dentro de las diferencias significativas en las características basales se encontró una glucosa en ayuno significativamente mayor en el grupo tratado con insulina, en comparación con los otros 3 grupos, así como glucosa 1 hora posprandial mayor en las mujeres del grupo 4 respecto al resto de los grupos.

La adición de insulina al tratamiento ya establecido con metformina fue necesaria en 4 mujeres tratadas con MET y en 9 de las mujeres tratadas con MET XR.

**Tabla 1. Características maternas basales al momento del diagnóstico de DMG en los diferentes grupos de estudio.**

Característica	Grupo 1 TMN n=423	Grupo2 MET n=87	Grupo 3 MET XR n=75	Grupo 4 INSULINA n=74	P*
Edad	33.9 ± 5.9	33.3 ± 5.9	34.7 ± 4.8	34.9 ± 5.9	0.25
Peso pregestacional	71.7 ± 15.5	72.7 ± 16.7	71 ± 14.1	78.3 ± 14.4**	0.02
Talla	1.56 ± 0.05	1.57±0.05	1.56±0.06	1.56±0.06	0.79
IMC pregestacional	29.3 ± 5.6	29.3 ± 5.7	28.9 ± 5.1	31.7 ± 5.1**	0.01
Número de gesta	2.6 ± 1.38	2.4 ± 1.3	2.7 ± 1.4	3.1 ± 1.5**	0.03
SDG al ingreso	18.5 ± 6.9	18.6 ± 6.3	19.0 ± 8	18.2 ± 6.6	0.94
SDG de la CTOG diagnóstica	23.3 ± 6.9	23.9 ± 6.7	24 ± 7	21 ± 6**	0.03
Glucosa en ayuno (CTOG 75 g)	96.0 ± 11.3	95.8 ± 10.3	96.1 ± 11	103.8±10.7**	0.001
Glucosa 1 hora (CTOG 75 g)	200.2 ± 23.8	202.4 ± 21.7	202.3 ± 23.6	210.8 ± 26.3**	0.01
Glucosa 2horas (CTOG 75 g)	167.4 ± 26.2	168.8 ± 24.3	174.2 ± 28.8	175.5 ± 31.4&	0.04

\*p intergrupo por ANOVA \*\*p<0.05 grupo 1,2 y 3 vs grupo 4 , &p<0.05 grupo 1 y 2 vs grupo 4 .

**IMC = Índice de masa corporal, SDG= Semanas de gestación, CTOG= Curva de tolerancia oral a la glucosa, DMG= Diabetes mellitus gestacional**

En la tabla 1 se muestran las características al diagnóstico de DMG, no hubo diferencias significativas en: edad, talla y SDG. En el grupo 4 se observa mayor peso pregestacional, IMC pregestacional, número de gestaciones, glucosa de ayuno y una hora posprandial comparado con los grupos 1,2 y 3, ( $p < 0.05$ ). La edad gestacional al diagnóstico de DMG fue significativamente menor en el grupo 4 vs los grupos 1, 2, y 3 ( $p < 0.05$ ).

En la tabla 2 se muestran las comorbilidades y antecedentes maternos de importancia estudiados en las mujeres en los 4 grupos de estudio. Se observó con mayor frecuencia el antecedente de RN >4 Kg en el grupo 4 comparado con los grupos 1, 2 y 3, ( $p=0.01$ ). No se encontraron diferencias significativas en el resto de variables estudiadas. No hubo diferencias en el resto de comorbilidades o antecedentes patológicos maternos.

**Tabla 2. Antecedentes y comorbilidades, mujeres en tratamiento con MET, MET XR vs INSULINA.**

Característica	Grupo 1 TMN n=423	Grupo 2 MET n=87	Grupo 3 MET XR n=75	Grupo 4 INSULINA n=74	P intergrupo
Ant. de infertilidad	54 (12.7)	17(19.5)	8(10.5)	4 (5.4)	0.56
PGR	23 (5.4)	3 (3.4)	1 (1.3)	8 (10.8)	0.60
HASC	34 (8)	6 (6.8)	6 (7.8)	7 (9.4)	0.94
Ant. DM padres	218 (51.5)	41 (47.1)	34 (44.7)	37 (50)	0.14
Ant. DG	30 (7)	2 (2.2)	2 (2.6)	4 (5.4)	0.21
Ant. Óbito	17 (4)	3 (3.4)	3 (3.9)	7 (9.4)	0.50
Ant. RN >4 kg	17 (4)	7 (8)	2 (2.6)*	8 (10.8)	0.01*

Ant IIC	21 (4.9)	5 (5.7)	6 (8)	4 (5.4)	0.76
Epilepsia	6 (1.4)	1 (1.1)	2 (2.6)	1 (1.3)	0.85
Hipotiroidismo	44 (10.4)	9 (10.3)	4 (5.3)	7 (9.4)	0.59

\*p intergrupo por ANOVA \*p <0.05: grupo 1 vs 3

PGR = Pérdida gestacional recurrente

HASC= Hipertensión arterial sistémica crónica

DM= Diabetes mellitus

DG= Diabetes mellitdestacional

IIC: Incompetencia ístmico cervical

RN= Recién nacido

El riesgo de RP adversos se muestra en la tabla 3, expresados en frecuencia y porcentaje, así como el riesgo relativo para cada una de las complicaciones. No hubo diferencias en RP adversos entre ninguno de los grupos.

**Tabla 3. Riesgo de RP adversos en mujeres con DMG que recibieron tratamiento con MET, MET XR vs INSULINA.**

Característica	Grupo 1 TMN n=423	Grupo 2 MET n=87	Grupo 3 MET XR n=75	Grupo 4 INSULINA n=74	RR (IC 95%) 1 vs 2	RR (IC 95%) 1 vs 3	RR (IC 95%) 1 vs 4
RCIU	8 (1.8)	3 (3.4)	2 (2.6)	0	1.82 (0.5-6.7)	1.41 (0.3-6.5)	0.63 (0.08-4.9)
Óbito	1 (0.2)	1 (1.14)	1 (1.3)	0	4.8 (0.3-76.9)	5.6 (0.3-89.1)	5.6 (0.3-89.1)
Pretérmino	90 (21.2)	13 (14.9)	21 (28)	23 (31)	0.7 (0.4-1.2)	1.3 (0.8-1.9)	1.4 (0.99-2.1)
Oligohidramnios	3 (0.7)	1 (1.14)	0	3 (4.0)	1.6 (0.17-5.3)	1.4 (0.16-12.2)	5.6 (1.1-27.1)
Polihidramnios	6 (1.4)	4 (4.5)	3 (4)	0	3.2 (0.9-11.2)	2.8 (0.7-11)	0.8 (0.1-6.4)
PEG	55 (13)	16 (18.3)	14 (18.6)	16 (21.6)	1.4 (0.8-2.3)	1.4 (0.8-2.4)	1.6 (1.0-2.7)
GEG	19 (4.4)	6 (6.8)	5 (6.6)	6 (8.1)	1.5 (0.6-3.7)	1.4 (0.5-3.8)	1.8 (0.7-4.3)
Malformaciones	6 (1.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0.6 (0.1-5.5)	0.9 (0.1-7.6)	0.9 (0.1-7.8)
Hipertensión gestacional	9 (2.1)	2 (2.2)	4 (5.3)	1(1.3)	1.08 (0.2-5)	2.5 (0.7-7.9)	0.6 (0.0-4.9)
Preeclampsia	22 (5.2)	6 (6.8)	6(8)	3(4)	1.3 (0.5-3.1)	1.5 (0.6-3.6)	0.7 (0.2-2.5)

RCIU = Restricción del crecimiento intrauterino

PEG= Pequeño para edad gestacional

GEG= Grande para edad gestacional

RCIU = Restricción del crecimiento intrauterino

MET XR= Metformina de liberación prolongada, MET= Metformina de liberación inmediata

En la tabla 4 se muestran las características a la resolución. La vía de nacimiento por cesárea fue de 71.6% para las mujeres tratadas únicamente con TMN, de 72.4% para el grupo de MET, 82.8 % para MET XR y 83.7% en las mujeres tratadas con INSULINA. Las principales indicaciones de cesárea fueron: electiva, riesgo de pérdida del bienestar fetal, falta de progreso del trabajo de parto, desproporción cefalopélvica, antecedente de 2 o más cesáreas y probable macrosómico.

**Tabla 4. Características a la resolución en mujeres tratadas a base de MET, MET XR vs INSULINA**

Característica	Grupo 1 TMN n=423	Grupo 2 MET n=87	Grupo 3 MET XR n=76	Grupo 4 INSULINA n=74	p
Edad gestacional a la resolución (SDG)	37.4 ± 2.9	37.3 ± 3.8	37.1 ± 2.9	36.6 ± 3.8	0.29
Peso neonatal (g)	2817.8 ± 599	2814± 692	2717±667	2647± 804	0.14
Cesárea	303 (71.8)	63 (72.4)	63 (82.9)*	62 (83.8)**	0.04*

Valores expresados como media y desviación estándar y/o frecuencia y porcentaje.

\*p = 0.06 grupo1 vs 3, \*\* p = 0.04 grupo 1 vs 4. IMC = Índice de masa corporal SDG= Semanas de gestación

CTOG= Curva de tolerancia oral a la glucosa

DMG= Diabetes mellitus gestacional

En la tabla 5 se resumen las características a la resolución, observándose sin diferencias en cuanto a la edad gestacional, así como el peso del recién nacido, sin embargo se observó un mayor índice de cesáreas en las mujeres del grupo 4 comparado contra el grupo 1, sin observarse diferencias significativas entre el grupo 4 y los grupos 2 y 3, se observa una tendencia a mayor número de cesáreas en el grupo 3 comparado con el grupo 1 (p= 0.06).



## DISCUSIÓN

El objetivo primario de éste estudio fue evaluar los RP adversos en mujeres con DMG tratadas con MET, MET XR e Insulina comparadas con dieta. Entre las fortalezas del estudio destaca que no existen estudios hasta el momento, que comparen los RP entre mujeres tratadas con MET vs MET XR; si bien existen diversos estudios que han evaluado los RP adversos con el uso de antidiabéticos orales en comparación con la insulina, tales como hipertensión arterial inducida por el embarazo, ganancia de peso total durante el embarazo, Índice de cesáreas, NP, macrosomía (>4000gr), GEG ( $p>90$ ), PEG ( $p>10$ ) y distrés respiratorio significativo.

En nuestro análisis se han comparado dichos resultados en mujeres con DMG diagnosticadas bajo criterios del FIWCGDM, en manejo inicial con TMN, y de forma adicional con MET, METXR versus insulina.

En relación a las características basales maternas al momento del diagnóstico, se observó una diferencia significativa en los niveles de glucosa en ayuno en el grupo 1 vs grupo 4 ( $p=0.001$ ), así como de glucosa 1 hora postprandial ( $p=0.01$ ). El antecedente de mayor significancia fue el de producto >4kg ( $p=0.04$ ). Del grupo de participantes tratadas con MET, fueron 4 las que requirieron manejo con insulina y 9 las pertenecientes al grupo de METXR. Ashoush y Cols., fueron pioneros en proponer un punto de corte en niveles de glucemia para predecir la necesidad de tratamiento suplementario con insulina (26), previamente Corbould y Cols., sugirieron una glucosa en ayuno  $\leq 94$  mg/dL como punto de corte para predecir un tratamiento exitoso con MET como monoterapia; finalmente demostraron que la edad gestacional al diagnóstico y los niveles de glucosa previos al tratamiento, fueron los mejores predictores para manejo adicional con insulina (27). En nuestro análisis no se observó

diferencia significativa en la incidencia de hipertensión gestacional, preeclampsia, productos macrosómicos y ganancia de peso materna. La vía de nacimiento por cesárea fue de 71.6% para las mujeres tratadas únicamente con TMN, de 72.4% para el grupo de MET, 82.8 % para MET XR y 83.7% en las mujeres tratadas con insulina, encontrándose una mayor tasa de cesáreas en mujeres manejadas con insulina, acorde a los estudios realizados por Zhao y Sheng (14).

Se ha asociado a las madres con DMG con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo; hay reportes que las mujeres del grupo de MET tienen menos incidencia de tener hipertensión gestacional comparadas con el grupo que solo utilizó insulina (14). Sin embargo, en nuestro estudio se observó que en ambos grupos es similar la incidencia de hipertensión gestacional y preeclampsia.

Nuestro estudio concuerda con los resultados de otros ensayos en donde no se observaron diferencias en el control glucémico, ni en la proporción de alteraciones del peso fetal o malformaciones entre mujeres tratadas con metformina versus insulina. El control glicémico y los RP fueron similares con MET, MET XR e insulina, concluyendo que la metformina es una opción de tratamiento farmacológico en mujeres con DMG que no logran el control glicémico con TMN, por lo que debemos sugerir las preparaciones de larga duración (XR), ya que pueden disminuir los efectos adversos a nivel gastrointestinal. Se calcula que sólo 5% de las mujeres suspenden el medicamento por no tolerar los efectos secundarios (28).

De manera complementaria, el seguimiento a largo plazo de los recién nacidos es importante para valorar efectos de la MET a futuro. Sólo existen estudios a largo plazo de recién nacidos con madres que recibieron MET por síndrome de ovario poliquístico que continuaron con MET durante el embarazo; estos estudios nos indican que no hay efecto en el crecimiento ni en el desarrollo motor o social de los menores (29, 30).

Finalmente, se demostró que no existen diferencias entre el tratamiento con MET y MET XR en cuanto a RP, control glicémico y relación con las patologías coexistentes más frecuentes en nuestro instituto. Si bien, se observó un alto porcentaje de PEG, (13% en el grupo 1, 18% en el grupo 2, 18% en el grupo 3, y 21% en el grupo 4) también se presentó una alta incidencia de NP prácticamente en toda la población, sin llegar a mostrar diferencias significativas. Se determinó una mayor tasa de cesáreas en el grupo tratado con insulina, en comparación con el grupo de TMN ( $P=0.04$ ), entre el grupo 2 versus 3 no hubo diferencia. Tampoco se observó diferencia entre el grupo 1 versus 3 ( $p=0.06$ ), sin embargo con tendencia a la alta en el grupo 3. Estos resultados deben tomarse con reserva, y requieren confirmación con estudios prospectivos con mayor tamaño de muestra.

## **CONCLUSIONES**

La MET es una opción farmacológica efectiva y segura en mujeres con DMG que no logran un adecuado CG con TMN, no hubo diferencia significativa en RP adversos, en mujeres tratadas con MET, METXR versus Insulina, sin embargo se observó un alto porcentaje de PEG, así como de NP en mujeres con DMG. Se observó una mayor tasa de cesáreas en las mujeres tratadas con insulina en comparación con el grupo tratado con dieta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(S3):173–211.
2. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40:S11-S24..
3. Farrar d, Duley L, Medley N, Lawlor DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD007122.
4. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12:23.
5. Renda E, Faraci M, DiPrima FAF et. al. Treatment of gestational diabetes: oral hypoglycemic agents or insulin? *J Prenat Med.* 2011;5:63-4.
6. Castorino K, Jovanovic L. Pregnancy and Diabetes Management: Advances and Controversies. *Clinical Chemistry* 2011;57:221-230. *Clin Chem.* 2011;57:221-30.
7. Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Metab Clin Exp* 2013;62:1522–34.
8. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr et. Al. Diagnosis and management of diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med* 2016; 164: 542-52.

9. Crowther C, Hiller J, Moss J, McPhee A, Jeffries W, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477–2486.
10. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2003–2015.
11. Metzger BE, Lowe LP, et al; HAPO Study Cooperative Research Group, Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991.
12. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e64585.
13. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2013;122:406–16.
14. Zhao L., Sheng X., Zhou S., Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:1224-34.
15. Luo ZC, Delvin E, Fraser WD, et al. Maternal glucose tolerance in pregnancy affects fetal insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2010;33:2055–2061
16. Brown J, Martis R, Hughes B, Rowan J, Crowther CA. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD011967.
17. Jiang Y, Chen X, Ding T, Efficacy and Safety of OADs in Management of GDM: Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2071-80.

18. Ainuddin J, Karim N, Hasan AA, Naqvi SA. Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country. A randomized control trial. *Diabetes Res Clin Prac* 2015;107:290–9.
19. Su DF, Wang XY. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104:353–357.
20. Rowan JA, Rush E, Obolonkin V. Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU) Body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011;34:2279-2284.
21. Feng Y, Yang H. Metformin - a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30:1874-1881.
22. Metzger B., Buchanan T., Coustan D., Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30:S251—S260.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122: 1122-31
24. Flores-Huerta S, Martínez-Salgado H. Peso al nacer de los niños y niñas derechoahabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69: 30-39.
25. Screening ecográfico fetal. Protocolos en medicina materno-fetal Hospital Clínic – Hospital Sant Joan De Déu. 2016; 1-26.
26. Ashoush S., El-Said M., Fathi H., Identification of metformin poor responders, requiring supplemental insulin, during randomization of metformin versus insulin for the control of gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 1-7.

27. Corbould A, Swinton F, Radford A., et. al. Fasting blood glucose predicts response to extended-release metformin in gestational diabetes mellitus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013; 53: 125
28. Holt RI, Lambert KD. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. *Diabet Med* 2014;31:282-91
29. Piacquadio K, Hollingsworth DR, Murphy H. effects of in utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. *Lancet* 1991;338:860-9. 33.
30. Gilbert C, Valois M, Karen G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformina a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006;86:658-63