



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**EFFECTOS MATERNOS Y PERINATALES DEL USO DE LA METFORMINA EN PACIENTES  
CON DIABETES GESTACIONAL ATENDIDAS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL  
20 DE NOVIEMBRE**

**TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL**

**PRESENTA:  
AURORA ESMERALDA LÓPEZ REYES**

**TUTOR:  
DR. MILTON PATRICIO LUGO CRUZ**

**CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2018.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



Dr. Alfredo Merino Rajme  
Director del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE

Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá  
Coordinador de Enseñanza

Dra. Lilia Cristina Arranz Lara  
Jefa de Enseñanza, Ginecología y Obstetricia

Dr. Fernando Escobedo Aguirre  
Profesor titular de la Especialidad en Medicina Materno Fetal

Dr. Milton Patricio Lugo Cruz  
Asesor experto, Médico Materno Fetal

Aurora Esmeralda López Reyes  
Autora de la tesis



## DEDICATORIA

2,3

Dos hombres han marcado mi vida: mi padre y mi hermano.

**Mi padre** con su ejemplo de puntualidad y entrega al trabajo.

**Mi hermano** simplemente es mi mejor compañero y mi más grande cómplice.

Una gran mujer me trajo al mundo y dos han sido las que me han ayudado a descubrir más motivos para vivir: **mi madre, Pamela y Sarahi.**

**Mi madre:** mi ángel, mi persona, mi ejemplo... le debo cada hora, cada abrazo en la adversidad, cada sonrisa, cada pluma de mis alas y cada impulso para volar.

**Pamela:** mi mejor amiga y la mujer que vino a demostrarme lo que se siente ser amada con tal intensidad que el paraíso se queda corto, la mujer que me hace creer que soy – y sentirme como – un cielo lleno de estrellas.

**Sarahi:** mi pequeño gran amor, mi sonrisa de cada día, mis ganas de seguir, mi más grande admiradora, mis alas, mi ser. Como siempre, como cada día, como cada sueño, como cada día, como cada lucha... esta tesis se la dedico a **Sarahi, siempre a Sarahi.**



## AGRADECIMIENTOS

**Martes 21 de febrero 2017, 13:20 horas: recibí un mensaje que decía *“Por favor, comuníquese conmigo en cuanto pueda”*.**

**Es increíble como unas letras en el momento y orden preciso cambiaron mi vida.**

Mi eterno agradecimiento y bendiciones al **Dr. Fernando Escobedo Aguirre**, por la oportunidad inmensa y la confianza brindada; por las pláticas y cafés inolvidables.

Por siempre, mi respeto y gratitud, a mis MAESTROS: **Dra. Emma Karina Cantú Segovia, Dr. José Martín Hilton Cáceres, Dr. Milton Patricio Lugo Cruz, Dra. Verónica del Moral Estrada, Dra. Guadalupe Solís Vargas** y, la anexa, **Dra. Abril Isaías Preciado** por las enseñanzas dentro y fuera del aula, en cada cirugía y en la vida.

A **Lili y Normita**, seres de luz inmensa siempre dispuesta a extender la mano para ayudar.

A mis **compañeros residentes**, quienes han dejado una huella en mí, con quienes he compartido comida, guardias, enseñanzas, momentos buenos – y no tanto –, con quienes he crecido profesional y personalmente.

Como siempre, agradezco a la vida por los ángeles que he encontrado en este camino: **Alfredo, Guillermo, Jenn, Michel y Roger**, por mencionar algunos.

Y, obviamente, a la familia que elegí: **Adri, Aida, Alejandra, Cristina, Gretel, Kari** (y familia), **Ketzy, Lety, Miguel, Oscar, Sonia y Susuri**; sonrisas, experiencias y enseñanzas constantes en mi vida.



## INDICE

Resumen.....	6
Antecedentes.....	8
Justificación .....	21
Definición del problema .....	23
Hipótesis.....	24
Objetivos.....	25
Material y métodos.....	26
Resultados .....	30
Discusión.....	34
Conclusiones.....	35
Referencias biblio – hemerográficas.....	36
Anexos.....	37



## RESUMEN

### 1. Marco general del trabajo:

- Objetivo general

Identificar la incidencia de complicaciones obstétricas y perinatales en mujeres con diabetes gestacional que son sometidas a tratamiento con metformina.

- Diseño del estudio

- Por objetivo: comparativo
- Por tipo de intervención: observacional
- Por temporalidad: transversal
- Por la captura de la información: prolectivo
- Por la conformación de grupos: homodémico

- Sitio de realización

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado; Ciudad de México, México.

- Población participante

Todas las pacientes embarazadas que fueron diagnosticadas con diabetes gestacional que fueron atendidas para seguimiento y resolución obstétrica en el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante el periodo comprendido del 1º de enero al 31 de diciembre de 2017.

- Metodología

Se evaluaron expedientes de todas las pacientes diagnosticadas con diabetes gestacional de enero a diciembre 2017; se formaron dos grupos: uno de pacientes tratadas únicamente con dieta y otro grupo que fue tratado con metformina adicional a las medidas nutricionales. Una vez que se contaba con la totalidad de los datos, se realizó un análisis de las principales



complicaciones obstétricas presentadas por las mujeres de cada grupo. Al mismo tiempo, se determinó si los recién nacidos de las pacientes tratadas con metformina tienen mayor número de complicaciones perinatales en comparación con las pacientes que solo fueron tratadas con dieta.

- Variables

- Ganancia ponderal
- Requerimientos de insulina
- Enfermedades hipertensivas del embarazo
- Parto pretérmino
- Macrosomía fetal
- Restricción del crecimiento intrauterino

- Resultados:

Se incluyeron 36 mujeres embarazadas; de las cuales 14 (38.8%) fueron tratadas únicamente con dieta en base a los requerimientos calóricos adecuados para edad gestacional y 22 (61.1%) fueron tratadas con metformina en forma adicional a las medidas nutricionales.

Tras realizar el análisis de las variables no se demostró diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las variables estudiadas.

- Conclusiones:

- No existe diferencia estadísticamente significativa en la presencia de complicaciones obstétricas ni perinatales en las mujeres tratadas con metformina en forma adicional a la dieta.
- Es conveniente realizar un programa de atención integral de la mujer embarazada diagnosticada con diabetes gestacional con la finalidad de vigilar la ganancia ponderal, el control metabólico y, al mismo tiempo, crear estrategias de intervención multidisciplinaria para estas mujeres y sus hijos.





## ANTECEDENTES

### 1.1 Diabetes

La diabetes es una entidad nosológica en la que existe alteración en el metabolismo de los carbohidratos y se asocia a complicaciones vasculares a largo plazo dentro de las que se encuentran retinopatía, neuropatía y nefropatía (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016).

A nivel mundial existe un incremento en la incidencia de diabetes gestacional, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad por lo que es necesario realizar tamizaje de diabetes en todas las mujeres embarazadas desde la primera consulta de control prenatal. Dado que existe la posibilidad de que una mujer sea diabética asintomática, para la clasificación de diabetes se tomará en cuenta el momento de diagnóstico; todas las mujeres que hayan sido diagnosticadas con diabetes durante el primer trimestre, usando los criterios para pacientes no embarazadas, serán clasificadas dentro del grupo de diabetes pregestacional y las mujeres que sean diagnosticadas con diabetes durante el segundo o tercer trimestre se clasifican dentro del grupo de diabetes gestacional (American Diabetes Association, 2018).

La prevalencia de todas las formas de diabetes en el embarazo se reporta a nivel mundial entre 5 y 20%; en México se reporta prevalencia entre el 3 y el 19.6% (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016).

### 1.2 Diabetes gestacional

Durante muchos años, la diabetes gestacional (DG) fue definida como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se diagnosticaba durante el embarazo, independientemente de si había precedido a la gestación o continuaba después de la misma (American Diabetes Association, 2018); actualmente se considera DG a aquella condición en la que una mujer sin diabetes previa desarrolla intolerancia a la glucosa durante el segundo trimestre del embarazo (Liang, 2017; American Diabetes Association, 2018) y puede o no resolverse al término de la gestación (Simeonova-Krstevska, 2018).

Es una de las complicaciones más comunes durante el embarazo (Liang, 2017) y su prevalencia es variable entre el 1 y 36% a nivel mundial (Brown, 2017) dependiendo de la población



estudiada, tipo de tamizaje y criterios utilizados. En México se reporta entre el 8.7 a 17.7% (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016).

### 1.2.1 Factores de riesgo

Existen múltiples factores de riesgo para presentar diabetes gestacional dentro de los que se encuentran: raza, sobrepeso, obesidad, síndrome de ovario poliquístico, edad materna avanzada, alta paridad, antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2, antecedente de hijo previo con macrosomía, antecedente de DG en embarazo previo, antecedente de abortos y óbito de origen inexplicable, sedentarismo, dieta con baja ingesta de fibra y alto consumo de carbohidratos además de ganancia ponderal excesiva durante la gestación (Brown, 2017; Liang 2017). La mujer mexicana pertenece a un grupo de alto riesgo de padecer diabetes gestacional (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016).

### 1.2.2 Fisiopatología

Para el abordaje de esta enfermedad es importante recordar que durante las primeras semanas de un embarazo normal, los estrógenos y la progesterona estimulan la hiperplasia de las células  $\beta$  del páncreas además de generar incremento en la secreción de insulina con la finalidad de incrementar los depósitos de glucógeno para el posterior crecimiento fetal, durante esta etapa la resistencia a la insulina se mantiene estable; conforme avanza la gestación, la sensibilidad a la insulina disminuye hasta 50% en el tercer trimestre. En este proceso participan la producción de lactógeno placentario y hormona de crecimiento, liberación de citosinas por los adipocitos (interleucina 6 y factor de crecimiento tumoral  $\alpha$ ), incremento de la concentración de ácidos libres además de que se presenta disminución de la concentración plasmática de adiponectina; todo lo anterior tiene como resultado la disminución periférica de glucosa entre 40 y 60% (Brown, 2017).

Debido a que la glucosa es transportada al feto por medio de difusión facilitada, la resistencia a la insulina fisiológica favorece la captación de glucosa fetal de tal manera que en un embarazo normal la glucemia se mantiene en rangos normales por un incremento entre el 200 – 250% de insulina (Brown, 2017).

La regulación del metabolismo de la glucosa fetal amerita que se mantengan estables la concentración de glucosa materna, la transferencia placentaria de glucosa y la adecuada producción de insulina fetal además de su ingreso a tejidos periféricos fetales (Brown, 2017).



Las mujeres diagnosticadas con diabetes gestacional muestran incremento en la glucosa en ayuno y postprandial lo que genera mayor transferencia fetal de glucosa y estimula la secreción de insulina fetal. Este estado de hiperinsulinemia fetal promueve el anabolismo lo que ocasiona fetos grandes para edad gestacional y mayor riesgo de daño orgánico (Brown, 2017).

Del mismo modo, las mujeres portadoras de diabetes gestacional tienen incremento en la producción de citocinas inflamatorias que, aunado a la baja concentración de adiponectinas, genera lipólisis e incremento en la concentración de ácidos grasos libres. La transferencia placentaria de ácidos grasos libres contribuye a incrementar la adiposidad fetal, independientemente de la ingesta de glucosa, motivo por el cual algunas mujeres tienen mayor riesgo de presentar hijos macrosómicos a pesar del adecuado control metabólico (Brown, 2017).

### 1.2.3 Diagnóstico

El estudio Hiperglucemia y resultados adversos en el embarazo (HAPO) incluyó más de 23,000 embarazadas y se encontró que los resultados adversos, tanto maternos como fetales, se incrementaban en función de la glucemia entre las semanas 24 a 28 (HAPO, 2002); motivo por el cual se realiza el diagnóstico en estas semanas (American Diabetes Association, 2018).

Se recomiendan dos estrategias diagnósticas sin que exista consenso que determine a una como óptima o superior en lo concerniente a eficacia clínica y costo – efectividad de una técnica en comparación con la otra (Brown, 2017).

En la estrategia de un paso se realiza una curva de tolerancia a glucosa en la que se utilizan 75 gramos de glucosa anhidra y en la estrategia de dos pasos se realiza un tamizaje inicial con 50 gramos de glucosa seguida de una curva con 100 gramos para aquellas mujeres en las que el tamizaje resultó positivo (Brown, 2017).

#### 1.2.3.1 Estrategia de un paso

La realización de la estrategia de un paso amerita ayuno mínimo de 8 horas y consiste en tomar una muestra de glucosa central, seguida de la administración de 75 gramos de glucosa anhidra vía oral y, posteriormente, se toma nuevamente la glucemia a los 60 y



120 minutos; se considera diagnóstico la presencia de un solo valor alterado (American Diabetes Association, 2018; Brown, 2017).

La Asociación Internacional de los grupos de estudio sobre Diabetes y Embarazo (IADPSG) definió como puntos de corte para establecer diagnóstico de diabetes gestacional aquellos en los que se demostró incremento de resultados adversos en 1.75 veces acorde a lo documentado en los resultados del estudio HAPO; dichos valores son de 92, 180 y 153 mg/dL en ayuno, a los 60 y 120 minutos respectivamente. Al utilizar estos puntos de corte, incrementa notablemente la incidencia de diabetes gestacional de 5 – 6% a 15 – 20%, sin embargo se tiene como finalidad disminuir la incidencia de fetos grandes para edad gestacional y preeclampsia (American Diabetes Association, 2018).

#### 1.2.3.2 Estrategia de dos pasos

La estrategia de dos pasos consiste en realizar un tamizaje con 50 gramos de glucosa y medir la glucosa una hora después, no requiere ayuno. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos sugieren usar los puntos de corte de 130, 135 o 140mg/dL para la prueba de tamizaje con 50 gramos de glucosa; por otro lado, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos considera que los puntos de corte deberían ser 130 y 140mg/dL (American Diabetes Association, 2018).

Cuando la paciente presenta cualquiera de estos resultados, se procede a realizar una curva con 100 gramos de glucosa en ayuno considerando diagnóstico la presencia de dos o más valores alterados tras realizar mediciones en ayuno, una, dos y tres horas después de la carga de glucosa. Existen dos grupos que han establecido puntos de corte para diagnosticar diabetes con la curva de 100 gramos: Carpenter – Coustan establecen los valores de 95, 180, 155 y 140 mg/dL; mientras que el Grupo Nacional de Datos de Diabetes utiliza los puntos de corte 105, 190, 165 y 145 mg/dL (American Diabetes Association, 2018).

Dentro del grupo de pacientes diagnosticadas con diabetes gestacional, se pueden encontrar pacientes con presencia de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 asintomática o no diagnosticada previa al embarazo (Brown, 2017) por lo que es necesario realizar la reclasificación de la misma durante las siguientes 4 a 12 semanas posteriores al



nacimiento mediante una curva de tolerancia a glucosa oral de 75 gramos; se deben tomar en cuenta los criterios diagnósticos utilizados en mujeres no embarazadas (American Diabetes Association, 2018).

#### 1.2.4 Complicaciones

En términos generales, la diabetes gestacional no presenta sintomatología (Liang, 2017), gran parte de la importancia de realizar oportunamente su diagnóstico se relaciona con las complicaciones – maternas y fetales – que conlleva esta patología.

Dentro de los riesgos maternos que se han documentado mayor riesgo de enfermedades hipertensivas lo cual se encuentra en relación con las fluctuaciones en los niveles de glucosa ya que estas tienen mayor impacto en la función endotelial que la hiperglucemia sostenida (Simeonova-Krstevska, 2018); en estas pacientes se presenta mayor necesidad de realizar inducción de trabajo de parto y cesárea además de que existe mayor riesgo de ruptura uterina, distocia de hombros y laceraciones perineales por presentar neonatos macrosómicos (Brown, 2017); también se ha documentado que existe mayor riesgo de parto pretérmino y la presencia de disfunción metabólica con incidencia acumulada de diabetes mellitus tipo 2 que oscila entre 10 a 20% dentro de los siguientes 10 años (Brown, 2017) y entre 50 a 70% después de 15 a 25 años por lo que es necesario realizar tamizaje de por vida cada 1 a 3 años después de realizar la curva de reclasificación (American Diabetes Association, 2018).

Respecto a los hijos de mujeres portadoras de diabetes gestacional, las complicaciones y resultados adversos neonatales incluyen alteraciones del crecimiento (macrosomía o fetos grandes para edad gestacional), hipoglucemia neonatal, síndrome de distrés respiratorio, asfixia perinatal, fracturas, parálisis de plexo braquial, hiperbilirrubinemia neonatal, cardiomiopatía hipertrófica, hipocalcemia, hipomagnesemia, policitemia y mayor tasa de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) (Simeonova-Krstevska, 2018; Brown, 2017).

Como resultado de las condiciones intrauterinas adversas en las que se desarrollan tejidos y órganos, los hijos de madres diabéticas tienen mayor adiposidad, tejido graso y más pliegues cutáneos (Brown, 2017), además de incremento en el riesgo de presentar complicaciones metabólicas a largo plazo (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016) como sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus 2 (Liang, 2017) y síndrome metabólico en la infancia, adolescencia



o edad adulta (Brown, 2017); es importante destacar que la morbilidad fetal está definida por el control glucémico de la madre (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016).

### 1.2.5 Tratamiento

Como se mencionó con anterioridad, la DG se caracteriza por presentar incremento en el riesgo de macrosomía y complicaciones al nacimiento además de un aumento en el riesgo de presentar diabetes mellitus 2 después del embarazo. Se ha demostrado que el tratamiento adecuado de la diabetes gestacional disminuye la morbilidad materna y fetal (Simeonova-Krstevska, 2018), por lo que las intervenciones a realizar deben iniciarse inmediatamente posterior al diagnóstico (American Diabetes Association, 2018).

Gran parte de los riesgos pueden reducirse usando modificaciones en el estilo de vida dentro de los que destacan dieta, ejercicio (American Diabetes Association, 2018); entre el 80 y el 90% de las pacientes diagnosticadas con diabetes gestacional logran el control metabólico siendo manejadas únicamente con este tipo de intervenciones que siempre deben ser individualizadas y proporcionadas por personal calificado acorde a los hábitos nutricionales, al grado de actividad física y al índice de masa corporal pregestacional de cada paciente (American Diabetes Association, 2018; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016).

La terapia nutricional consiste en realizar un plan individualizado en el cual se favorezca la adecuada ingesta calórica para la salud materna y fetal, se promueva la adecuada ganancia ponderal y se mantengan cifras glucémicas dentro de metas terapéuticas (American Diabetes Association, 2018). La Asociación Americana de Diabetes no respalda un plan específico de comidas o distribución de micronutrientes, sugiere que cada plan nutricional debe ser individualizado basado en las metas terapéuticas y los parámetros biofísicos (American Diabetes Association, 2018) sin embargo, por lo general, se recomiendan dietas de 1600 a 1800 kcal/día ya que mejora los niveles de glucosa en ayuno sin interferir en el adecuado crecimiento fetal ni generar cetosis; se deben incluir 3 comidas y 2 a 3 colaciones (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016).

El ejercicio físico incrementa la masa muscular, favorece el control glucémico al mejorar la sensibilidad a la insulina lo que genera reducción de los niveles glucémicos en ayuno y postprandiales (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016).



Es recomendable realizar la monitorización de glucosa en ayuno y posprandial para favorecer un adecuado control metabólico; la monitorización de glucosa posprandial se asocia con mejor control glucémico y menor riesgo de preeclampsia. Las metas terapéuticas recomendadas son < 95 mg/dL de glucosa en ayuno, < 140 mg/dL a la hora y < 120 mg/dL a las dos horas. Durante el segundo y tercer trimestre, mantener la hemoglobina glucosilada en rangos menores a 6% se asocia con menor riesgo de presentar fetos grandes para edad gestacional entre otros riesgos (American Diabetes Association, 2018).

En muchas pacientes el tratamiento exclusivo con dieta y ejercicio resulta insuficiente para alcanzar las metas terapéuticas (Simeonova-Krstevska, 2018), cuando las metas terapéuticas no son alcanzadas se recomienda iniciar terapia farmacológica que incluye fármacos orales o insulina (Brown, 2017).

Las pacientes con mayor grado de hiperglucemia al momento del diagnóstico, pueden ameritar uso de terapia farmacológica en forma inicial; en esos casos se puede utilizar insulina – considerada como fármaco de primera elección en Estados Unidos – o metformina y glibenclamida sin encontrar, hasta el momento, diferencias estadísticamente significativas entre ambos agentes orales (American Diabetes Association, 2018).

#### 1.2.5.1 Tratamiento oral

El uso de los agentes orales se ve altamente favorecido por su bajo costo, fácil administración y aceptabilidad entre las pacientes por lo que los antidiabéticos orales son una terapia alternativa aceptable; dentro de los fármacos más comunes se encuentran glibenclamida, acarbosa y metformina (Brown, 2017).

Aún se encuentra en estudio la eficacia y seguridad de las terapias antihiper glucémicas orales. A todas las pacientes que son sometidas a tratamiento con agentes orales se les debe informar que dichos fármacos atraviesan la placenta, que no se han demostrado efectos adversos en los fetos a largo plazo (American Diabetes Association, 2018) y que, en algunos casos, es necesaria la aplicación de insulina en forma complementaria al tratamiento oral (Brown, 2017).

##### a) Metformina

La metformina (clorhidrato de metilbiguanida) es una biguanida, derivada de la planta *Galega officinalis* que fue purificada y sintetizada en 1921, se inició su uso para tratar diabetes mellitus



en humanos un año después; fue hasta 1995 que se aprobó su uso en Estados Unidos mientras que el primer reporte de su uso en mujeres embarazadas se documentó hasta 1970 en Sudáfrica (Romero, 2017).

Dentro de los efectos de la metformina se encuentra la supresión de la gluconeogénesis hepática lo que podría ser benéfico para la preservación de la función de la célula  $\beta$  pancreática (Simeonova-Krstevska, 2018; Brown, 2017), incremento en la supresión de insulina, estimula la captación de glucosa en tejido periférico y reducción de la absorción de glucosa en el tracto gastrointestinal por lo que incrementa la sensibilidad a la insulina sin estimular la liberación de la misma de tal manera que no genera hipoglucemia (Brown, 2017; Romero, 2017).

La metformina se absorbe de manera incompleta en la mucosa intestinal, muestra concentraciones estables en plasma dentro de las primeras 24 a 48 horas posterior a su ingesta. La dosis inicial recomendada es de 500mg una a dos veces al día y puede incrementarse semanalmente dependiendo del estado de control glucémico hasta un máximo de 1000mg 3 veces al día; su uso se contraindica en pacientes con insuficiencia renal (Brown, 2017).

Se recomienda el uso de metformina – de forma inicial en conjunto con las modificaciones en el estilo de vida – en pacientes que cuenten con antecedente de síndrome de ovarios poliquísticos y tratamiento previo con metformina, pacientes con obesidad mórbida, pacientes que presenten mal control metabólico con terapia nutricional y ejercicio, sin antecedentes de DG además de diagnóstico después de las 25 semanas de embarazo (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016).

En diversos estudios aleatorizados se ha demostrado que el uso de metformina resulta benéfico para las pacientes con diabetes gestacional observando las siguientes ventajas:

- Existe mejor control glucémico demostrado por la presencia de concentración de hemoglobina glucosilada, valores de glucosa en ayuno y postprandiales significativamente menores en pacientes tratadas con dieta y metformina en comparación con pacientes tratadas con glibenclamida o insulina (Simeonova-Krstevska, 2018). Liang (2017) en un metaanálisis que incluyó 31 estudios reportó que la metformina favorece el control glucémico en forma más rápida y mejor sobretodo en pacientes obesas; mientras que en





pacientes con peso normal y sobrepeso se encontraron mejores resultados con glibenclamida. Únicamente Brown (2017) reporta algo distinto en un metaanálisis en el que se menciona que no existe diferencia en niveles de glucosa postprandial en comparación con el grupo de mujeres tratada con glibenclamida. Por otro lado, al ser comparada con insulina, diversos estudios aleatorizados y observacionales sugieren que no existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de glucosa sérica entre las mujeres tratadas con insulina y aquellas que recibieron tratamiento a base de metformina (Simeonova-Krstevska, 2018).

- Reduce la ganancia de peso materno (American Diabetes Association, 2018; Simeonova-Krstevska, 2018; Romero, 2017) e incluso favorece la reducción de peso materno en mujeres obesas (Brown, 2017).

- Disminuye la incidencia de enfermedades hipertensivas durante el embarazo (Liang, 2017). Los efectos logrados en la reducción de las enfermedades hipertensivas se atribuyen a sus efectos sobre la función endotelial y en la producción de especies de oxígeno reactivo; el uso de metformina reduce la activación endotelial (Simeonova-Krstevska, 2018) al disminuir la producción mitocondrial del factor soluble similar a tirosina quinasa - 1 y de la endoglina soluble – ambos factores antiangiogénicos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia – (Romero, 2017) además de reducir la respuesta inflamatoria originada por la resistencia a la insulina (Simeonova-Krstevska, 2018). Existen diversos reportes en cuanto a la incidencia de enfermedades hipertensivas del embarazo ya que, algunos estudios reportan un mayor riesgo, sin significancia estadística, de presentar preeclampsia (Simeonova-Krstevska, 2018) mientras que otros refieren que no existe diferencia en la incidencia de enfermedades hipertensivas al comparar grupos de mujeres con DG tratadas con metformina y con glibenclamida (Brown, 2017).

- En el metaanálisis realizado por Brown (2017) se reportó que no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a trauma perineal, inducción del trabajo de parto o nacimiento por cesárea. Mientras que Simeonova-Krstevska (2018) reporta mayor incidencia de cesárea en pacientes que fueron tratadas con insulina y metformina en comparación con las que fueron tratadas únicamente con dieta.

- No genera hipoglucemia materna (Simeonova-Krstevska, 2018; Romero, 2017).



- A largo plazo, tanto la metformina como las intervenciones en el estilo de vida, previenen o retrasan la progresión de diabetes en pacientes con prediabetes o antecedente de diabetes gestacional entre 35 y 40%, respectivamente tras 10 años comparado con placebo (American Diabetes Association, 2018).
- Se ha documentado que aquellos neonatos que fueron expuestos a metformina durante la etapa fetal presentan mayor circunferencia de extremidades superiores, mayor cantidad de pliegues subescapulares y en bíceps lo que sugiere mejor distribución de grasa en comparación con los niños que fueron expuestos a insulina. (Romero, 2017).
- El porcentaje de recién nacidos grandes para edad gestacional fue significativamente menor en el grupo tratado con dieta y metformina mientras que el grupo de dieta e insulina presentó mayor porcentaje de fetos pequeños para edad gestacional; por lo tanto, el uso de metformina no genera cambios estadísticamente significativos en el peso fetal (Simeonova-Krstevska, 2018; Romero, 2017). Liang (2017) realizó un metaanálisis en el que se incluyeron 31 estudios y documentó que el uso de metformina se asocia con menor incidencia de neonatos macrosómicos y grandes para edad gestacional al ser comparada con insulina pero no con la glibenclamida, mientras que Brown (2017) reportó que no encontró diferencias estadísticamente significativas respecto a la presencia de neonatos macrosómicos.
- La metformina se asocia con menor incidencia de complicaciones fetales y neonatales (Simeonova-Krstevska, 2018) ya que disminuye el riesgo de óbito (Brown, 2017), hipoglucemia neonatal (American Diabetes Association, 2018; Brown, 2017) hiperbilirrubinemia, distres respiratorio o muerte neonatal en comparación con el uso de glibenclamida (Brown, 2017).
- Hasta el momento, no se ha demostrado incremento de complicaciones fetales o neonatales cuando se ha comparado su uso con el de glibenclamida o insulina (Romero, 2017). Sin embargo, diversos estudios han reportado un discreto incremento en el riesgo de parto pretérmino al utilizar metformina como parte de tratamiento de DG (American Diabetes Association, 2018; Simeonova-Krstevska, 2018; Liang 2017); lo anterior contrasta con lo reportado por Brown (2017) en un metaanálisis que incluyó 11 estudios sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en este rubro.



La metformina tiene peso molecular de 129 Daltons y tiene la capacidad de atravesar la placenta (Simeonova-Krstevska, 2018) por difusión directa (Brown, 2017; Romero, 2017); se ha documentado que existe una transferencia de aproximadamente 10 – 16% de la metformina al feto (Simeonova-Krstevska, 2018) con retraso de  $1.7 \pm 0.28$  minutos, también se ha demostrado la presencia de metformina en la sangre de cordón umbilical de los hijos de mujeres que usaban dicho fármaco durante la gestación presentando concentraciones similares en la sangre arterial y venosa lo que sugiere escaso metabolismo fetal de metformina (Romero, 2017).

Múltiples metaanálisis que han estudiado el efecto teratogénico de la metformina en el desarrollo embrionario han encontrado que no incrementa el riesgo de malformaciones congénitas (Romero, 2017) por lo que se clasifica en la categoría B de seguridad en el embarazo de Estados Unidos (Romero, 2017; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016) y categoría C en Australia (Romero, 2017). Glueck (2003) valoró los efectos del uso de la metformina en el crecimiento, desarrollo social y neurodesarrollo a dos años sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en los niños que fueron expuestos a metformina in útero en comparación con aquellos en los que se usó insulina como parte del tratamiento. Los efectos adversos maternos que predominan con el uso de metformina son malestares gastrointestinales (náusea, vómito y diarrea), también se han reportado efectos adversos raros con el uso largo plazo que incluyen eritema leve y alteración en la absorción de vitamina B<sub>12</sub> (Brown, 2017; Romero, 2017). La acidosis láctica es una condición metabólica rara que se presenta cuando existe acumulación de metformina durante su tratamiento (Brown, 2017).

Es importante mencionar que, aunque la metformina puede considerarse como parte de la primera línea de tratamiento para diabetes gestacional, especialmente en el subgrupo de pacientes con sobrepeso (Simeonova-Krstevska, 2018), entre el 10 y 46.3% de las pacientes que son manejadas con metformina requieren uso de insulina complementaria para lograr glucemias capilares dentro de metas terapéuticas (American Diabetes Association, 2018; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016) lo cual se ha observado con mayor frecuencia en el subgrupo de pacientes con obesidad en el que entre



una tercera parte y la mitad de las pacientes ameritan manejo adicional con insulina (Simeonova-Krstevska, 2018).

#### b) Glibenclamida

La glibenclamida pertenece a la segunda generación de sulfonilureas (Brown, 2017); se une a receptores de canales de potasio e inhibe la sensibilidad a adenosina trifosfato en las células  $\beta$  pancreáticas lo que reduce la producción basal de glucosa por lo que se requiere la presencia de células beta funcionales, conduce a incremento en calcio intracelular y posterior secreción de insulina; también inhibe la producción de glucagón a nivel de las células alfa pancreáticas e incrementa la liberación de somatostatina (Brown, 2017).

Este fármaco es completamente metabolizado en el hígado y se excreta vía urinaria y biliar la dosis inicial es de 2.5 a 5mg una vez al día y su dosis puede incrementarse 2.5mg cada 24 horas con intervalos de 7 días, la dosis máxima aceptada es de 15mg en dosis divididas. Se contraindica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de malabsorción, insuficiencia hepática o renal (Brown, 2017).

Tiene la capacidad de atravesar la barrera placentaria y se han documentado concentraciones cercanas al 70 – 77% en plasma de cordón umbilical en comparación con las concentraciones maternas (American Diabetes Association, 2018; Brown, 2017).

La glibenclamida se ha asociado con incremento en la ganancia de peso durante el embarazo y puerperio además de hipoglucemia materna (Brown, 2017). Se ha asociado con mayores tasas de hipoglucemia neonatal y macrosomía en comparación con el uso de metformina e insulina (American Diabetes Association, 2018).

Dentro de los efectos adversos que se presentan con su uso se encuentran náusea, vómito, sensación de saciedad postprandial, dolor abdominal, anorexia, diarrea y acidez estomacal. Además de efectos raros como alteraciones de pruebas hepáticas, reacciones hematológicas y dermatológicas. (Brown, 2017).

#### c) Acarbosa

Es un inhibidor de alfa glucosidasa que reduce la ruptura de oligosacáridos a monosacáridos por lo que la absorción de glucosa a nivel intestinal se retrasa, esto genera disminución de las concentraciones de glucosa postprandial; la dosis inicial es de 75 a



150mg dividida en tres dosis que se puede incrementar hasta 600mg al día después de 4 a 8 semanas; se metaboliza en tubo digestivo y se elimina por orina. (Brown, 2017).

En animales no se ha encontrado efecto teratogénico; no se asocia a hipoglucemia materna pero sí con efectos gastrointestinales. (Brown, 2017).

#### 1.2.5.2 Tratamiento con insulina

El tratamiento con insulina es seguro y efectivo durante la gestación, hasta el momento se considera el tratamiento de elección (American Diabetes Association, 2018) en muchos países; sin embargo presenta desventajas como: aplicación parenteral, riesgo de hipoglucemia, riesgo de ganancia de peso excesiva y el costo (Simeonova-Krstevska, 2018; Brown, 2017) lo que disminuye el apego al tratamiento por parte de las pacientes.

Se recomienda iniciar insulina en aquellas pacientes con hiperglucemia persistente ( $\geq 180$  mg/dL). Se ha documentado que el uso de insulina en formulaciones premezcladas incrementa el riesgo de presentar hipoglucemia por lo que su uso no se recomienda en forma rutinaria (American Diabetes Association, 2018).



## JUSTIFICACIÓN

Actualmente se considera diabetes gestacional a aquella condición en la que una mujer sin diabetes previa desarrolla intolerancia a la glucosa durante el segundo trimestre del embarazo (Liang, 2017; American Diabetes Association, 2018) y puede o no resolverse al término de la gestación (Simeonova-Krstevska, 2018).

Es una de las complicaciones más comunes durante el embarazo (Liang, 2017) y su prevalencia es variable entre el 1 y 36% a nivel mundial (Brown, 2017) dependiendo de la población estudiada, tipo de tamizaje y criterios utilizados. En México se reporta entre el 8.7 a 17.7% (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016).

Gran parte de la importancia de esta patología radica en las complicaciones que derivan de ella; se ha documentado mayor riesgo de enfermedades hipertensivas (Simeonova-Krstevska, 2018), mayor necesidad de realizar inducción de trabajo de parto y cesárea, mayor riesgo de ruptura uterina, distocia de hombros y laceraciones perineales por presentar neonatos macrosómicos (Brown, 2017); mayor riesgo de parto pretérmino y la presencia de disfunción metabólica con incidencia acumulada de diabetes mellitus tipo 2 a largo plazo (American Diabetes Association, 2018; Brown, 2017).

Respecto a los hijos de mujeres portadoras de diabetes gestacional, las complicaciones y resultados adversos neonatales incluyen alteraciones del crecimiento (macrosomía o fetos grandes para edad gestacional), hipoglucemia neonatal, síndrome de distrés respiratorio, asfixia perinatal, fracturas, parálisis de plexo braquial, hiperbilirrubinemia neonatal, cardiomiopatía hipertrófica, hipocalcemia, hipomagnesemia, policitemia y mayor tasa de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) (Simeonova-Krstevska, 2018; Brown, 2017) además de incremento en el riesgo de presentar complicaciones metabólicas en etapas posteriores de la vida (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016; Brown, 2017; Liang, 2017).

El tratamiento adecuado de la diabetes gestacional disminuye la morbilidad materna y fetal (Simeonova-Krstevska, 2018); un pilar importante en el tratamiento son las modificaciones en el estilo de vida dentro de los que destacan dieta y ejercicio (American Diabetes Association, 2018). En muchas pacientes el tratamiento exclusivo con dieta y ejercicio resulta insuficiente para alcanzar las metas terapéuticas (Simeonova-Krstevska, 2018), cuando las metas terapéuticas no son alcanzadas se recomienda iniciar terapia farmacológica que incluye fármacos orales o insulina (Brown, 2017).



El uso de los agentes orales se ve altamente favorecido por su bajo costo, fácil administración y aceptabilidad entre las pacientes; dentro de los fármacos más comunes se encuentran glibenclamida, acarbosa y metformina (Brown, 2017).

La metformina es una biguanida que ha demostrado eficacia en el control de metabólico de las pacientes con diabetes gestacional. Se ha reportado mejor control glucémico en comparación con pacientes tratadas con glibenclamida o insulina (Simeonova-Krstevska, 2018; Liang, 2017); reduce la ganancia de peso materno (American Diabetes Association, 2018; Simeonova-Krstevska, 2018; Romero, 2017); disminuye la incidencia de enfermedades hipertensivas durante el embarazo (Liang, 2017); no genera hipoglucemia materna (Simeonova-Krstevska, 2018; Romero, 2017); a largo plazo retrasa la aparición de diabetes mellitus 2 (American Diabetes Association, 2018). Respecto a los beneficios para los neonatos, se ha comprobado que disminuye la incidencia de recién nacidos macrosómicos (Liang; 2017) y se asocia con menor incidencia de complicaciones fetales y neonatales (Simeonova-Krstevska, 2018; Brown, 2017). No incrementa el riesgo de malformaciones congénitas (Romero, 2017).

En el ISSSTE a nivel nacional, el costo de la resolución obstétrica de cualquier paciente sana se aproxima a \$25,854.25 cuando el nacimiento se lleva a cabo vía vaginal; dichos costos se elevan a cerca de \$42,585.85 cuando se realizar interrupción abdominal del embarazo.

Dentro de los posibles riesgos de la diabetes gestacional se encuentra la prematurez lo que conlleva un incremento en los costos de estancia intrahospitalaria de estas pacientes y sus neonatos llegando hasta \$465,264.25 cuando es necesario el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, considerando que la estancia promedio en dicha unidad es de 15 días.

Llevar un adecuado control metabólico de todas las pacientes que son diagnosticadas con diabetes gestacional disminuye el riesgo de presentar complicaciones maternas y perinatales; lo que – a su vez – disminuye los costos de atención de estas pacientes y sus hijos a corto, mediano y largo plazo.



## DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Considerando el alto impacto económico y la inversión de recursos humanos en la atención de las mujeres con diabetes gestacional así como en los hijos de las mismas, se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es la prevalencia de las complicaciones obstétricas y perinatales en mujeres con diabetes gestacional?





## HIPÓTESIS

Hipótesis nula: Las mujeres con diabetes gestacional que son tratadas con metformina no presentan mejor control metabólico y, por consiguiente, menor tasa de complicaciones maternas y perinatales.

Hipótesis alterna: Las mujeres con diabetes gestacional que son tratadas con metformina si presentan mejor control metabólico y, por consiguiente, menor tasa de complicaciones maternas y perinatales.



## OBJETIVOS

### a) General

- Identificar la incidencia de complicaciones obstétricas y perinatales en mujeres con diabetes gestacional que son sometidas a tratamiento con metformina.

### b) Específicos

- Determinar si el control metabólico es mejor en aquellas pacientes en las que se utiliza metformina como parte del tratamiento.
- Determinar si la ganancia ponderal es menor en el grupo de mujeres tratadas con metformina.
- Identificar la proporción de pacientes que, siendo tratadas con metformina, ameritan uso de insulina para lograr control metabólico.
- Identificar la prevalencia de resultados obstétricos adversos como distocia de hombros y laceraciones vaginales en mujeres portadoras de diabetes gestacional.
- Determinar la prevalencia de cesárea en mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional.
- Identificar la prevalencia de enfermedad hipertensiva del embarazo en embarazadas con diabetes gestacional.
- Identificar la prevalencia de parto pretérmino en mujeres embarazadas que presentan diabetes gestacional.
- Identificar la prevalencia de recién nacidos macrosómicos en las pacientes con diabetes gestacional.



## MATERIAL Y MÉTODOS

### a) Diseño del estudio

- Por objetivo: comparativo
- Por tipo de intervención: observacional
- Por temporalidad: transversal
- Por la captura de información: prolectivo
- Por la conformación de grupos: homodémico

### b) Definición de las unidades de observación

Toda la información requerida, será tomada directamente de los datos asentados en la historia clínica de cada paciente.

Las variables a considerar serán las que se enlistan a continuación:

- Ganancia ponderal
- Requerimientos de insulina
- Enfermedades hipertensivas del embarazo
- Parto pretérmino
- Macrosomía fetal
- Restricción del crecimiento intrauterino
- Ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

### c) Estrategia de muestreo

- Se realizará un muestreo no probabilístico.
- Se incluirán todas las pacientes embarazadas que fueron diagnosticadas con diabetes gestacional que fueron atendidas para seguimiento y resolución obstétrica en el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante el periodo comprendido del 1º de enero al 31 de diciembre de 2017.
- El grupo control será aquel el de las mujeres con diabetes gestacional tratadas con dieta.



- Criterios de inclusión: mujeres de cualquier edad que presentaron diabetes gestacional, llevaron control prenatal y fueron atendidas para resolución obstétrica en el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- Criterios de exclusión: pacientes que tengan diagnóstico pregestacional de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 y pacientes con diagnóstico de diabetes pregestacional realizado durante el primer trimestre del embarazo.
- Criterios de eliminación: pacientes que hayan sido diagnosticadas con diabetes gestacional y que hayan llevado control prenatal o resolución del embarazo en otra unidad además de las pacientes que hayan sido diagnosticada con diabetes gestacional con expediente electrónico incompleto (sin variables a estudiar).

d) Definición de variables y escalas de medición

Los datos que serán recabados de cada expediente son, en un inicio: edad de la paciente, peso y talla al inicio del embarazo; posteriormente se realizó el cálculo del índice de masa corporal (kilogramos sobre metros cuadrados) y se formaron dos grupos, acorde al tratamiento instaurado: tratadas con dieta y tratadas con dieta – metormina.

Aunado a lo anterior, se documentó la presencia de complicaciones como enfermedad hipertensiva del embarazo, parto pretérmino, macrosomía, restricción del crecimiento intrauterino y, finalmente, se registró la necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales cada recién nacido.

Las variables para agrupar a las pacientes son cuantitativas (índice de masa corporal) y las semanas de gestación al momento del ingreso; mientras que el resto de las variables son cualitativas dicotómicas: enfermedades hipertensivas (si, no), parto pretérmino (si, no) además de registrar si el neonato ingreso a UCIN (si, no).

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala
Edad materna	Edad de la mujer, en años, al momento del ingreso.	Dimensional continua	Años



<b>Peso</b>	Grupo de peso al que pertenece la paciente después de realizar el cálculo de índice de masa corporal con base a lo indicado por la Organización Mundial de la Salud (peso normal 18.5 a 24.9 kg/m <sup>2</sup> , sobrepeso 25.0 a 29.9 kg/m <sup>2</sup> , obesidad $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Cualitativa ordinal	Normal / Sobrepeso / Obesidad
<b>Ganancia ponderal</b>	Ganancia de peso a lo largo del embarazo, expresada en kilogramos.	Dimensional continua	kg
<b>Edad gestacional</b>	Semanas de embarazo, cumplidas al momento del diagnóstico.	Dimensional continua	Semanas
<b>Diabetes gestacional</b>	Diabetes diagnosticada por medio de curva de tolerancia a glucosa oral usando 75 gramos de glucosa anhidra, entre las semanas 24 y 28, presentando cualquiera de los siguientes valores alterados: en ayuno $\geq$ 92mg/dL, a la hora $\geq$ 180mg/dL y $\geq$ 153 mg/dL a las dos horas de administrar la solución glucosada.	Nominal dicotómica	Si / No
<b>Control metabólico</b>	Cifras glucémicas, en pacientes con diabetes gestacional, menores a 95mg/dL en ayuno y menores a 120 a las 2 horas posprandiales.	Nominal dicotómica	Si / No
<b>Requerimiento de insulina</b>	Necesidad de uso de insulina con esquema de rescate a pesar de tratamiento.	Nominal dicotómica	Si / No
<b>Parto pretérmino</b>	Nacimiento que ocurre antes de la semana 37.0	Nominal dicotómica	Si / No
<b>Enfermedad hipertensiva</b>	Presencia de cifras tensionales por arriba de 140/90mmHg en dos o más ocasiones.	Nominal dicotómica	Si / No
<b>Macrosomía</b>	Peso al nacer mayor a 4000 gramos.	Nominal dicotómica	Si / No



<b>Restricción del crecimiento</b>	Peso por debajo del percentil 10 con alteraciones flujométricas o peso por debajo del percentil 3, independientemente de la evaluación Doppler.		
------------------------------------	---	--	--

e) Recolección de la información

Fuentes de información: la información fue obtenida directamente de la historia clínica de cada paciente; se creó un formulario donde se asentaron los datos propios de la atención obstétrica tales como: semanas de gestación al momento de diagnóstico, control metabólico, necesidad de insulina de rescate, Capurro al nacimiento, presencia de enfermedades hipertensivas y/o parto pretérmino, peso del neonato al nacimiento e ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

f) Procesamiento de la información

En primera instancia el procesamiento de los datos será realizado en forma manual dentro de los formularios destinados para dicho proceso; posteriormente se realizará el vaciado de datos y análisis de los mismos utilizando el programa una hoja de procesamiento de datos Excel 2013; finalmente, el procesamiento de la información se realizará con el programa SPSS 22.0.

Posteriormente, se realizarán las gráficas y tablas necesarias para mostrar la información recolectada mediante el programa Excel 2013.

El análisis estadístico se llevará a cabo mediante:

1. Estadística descriptiva
2. Para las variables dicotómicas, se empleará Chi cuadrada

Se establecerá un intervalo de confianza de 95 y se considerará significancia estadística si el valor de p es menor a 0.05



## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 36 pacientes, de las cuales 14 (38.8%) fueron tratadas únicamente con dieta calculada en base al peso ideal y requerimientos calóricos por edad gestacional mientras que 22 pacientes (61.1%) fueron tratadas en forma conjunta con dieta y metformina. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las variables estudiadas.

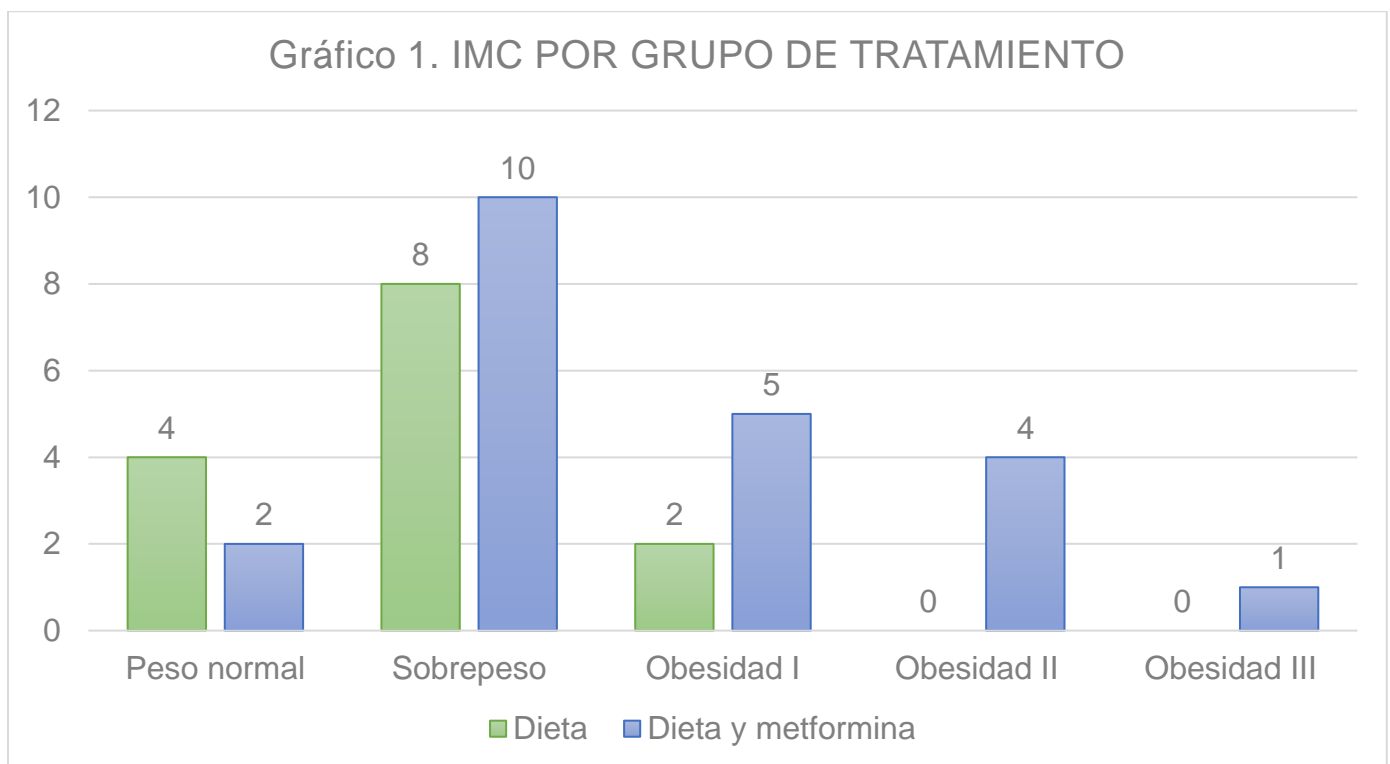
Respecto a los datos generales de la población estudiada se documentó que la media de edad materna fue de  $35.0 \pm 5.3$  años, la ganancia ponderal se mantuvo con una media de  $8.9 \pm 2.9$  kg; la media de edad al nacimiento fue de  $31.0 \pm 2.2$  semanas, la media del peso al nacimiento fue de  $1303.9 \pm 304.9$  gramos; estos datos se encuentran en la Tabla 1.

Tabla 1. **DATOS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (N 36)**

Variable	Media	Desviación estándar
Edad	35.0000	5.37720
Semanas de diagnóstico	25.9250	6.08240
Peso	72.8861	13.03497
Talla	1.5856	.06447
IMC	28.9417	4.45154
Ganancia ponderal	9.9194	2.93752
Semanas al nacimiento	38.4583	2.11070
Peso al nacimiento	2959.6667	509.64750
Apgar1	7.9722	0.87786
Apgar 5	8.8611	0.54263



Se observó que dentro del grupo tratado con metformina, se presentó mayor número de pacientes con obesidad y sobrepeso. Gráfica 1.

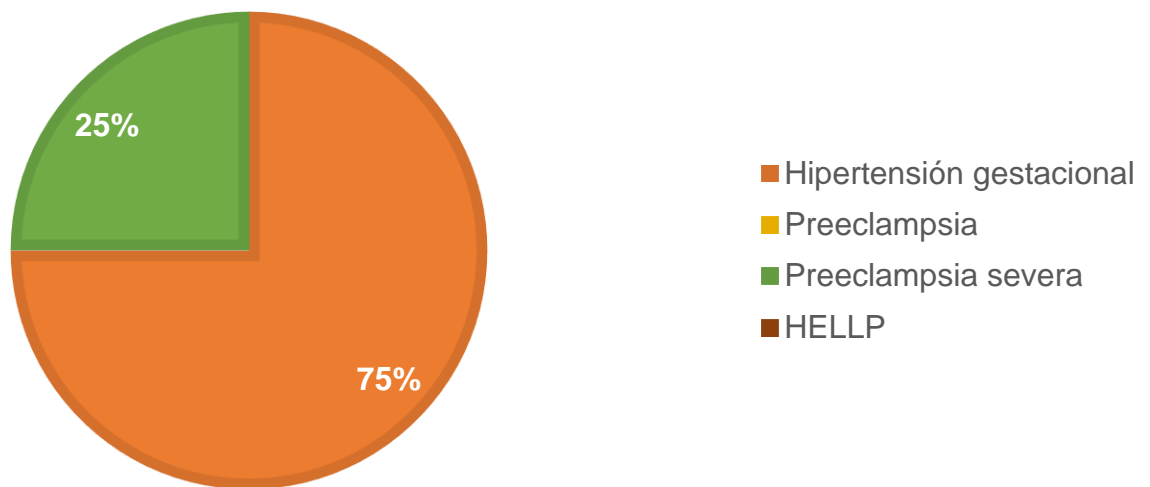






En el grupo de pacientes tratadas únicamente con dieta no se presentaron casos de enfermedades hipertensivas mientras que en el grupo de pacientes que fue tratada en forma conjunta con metformina se documentaron 4 casos; 3 de ellos correspondían a hipertensión gestacional y 1 a preeclampsia severa. Gráfico 2.

**GRÁFICO 2. ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS PRESENTADAS EN EL GRUPO DE PACIENTES TRATADAS CON DIETA Y METFORMINA.**





Los resultados obstétricos y perinatales obtenidos tras realizar la comparación entre los grupos, se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES POR GRUPO DE TRATAMIENTO

	DIETA N = 14 N (%)	DIETA Y METFORMINA N = 22 N (%)	VALOR p*
Ganancia ponderal			
• 6 a 10 kg	11 (78.6)	16 (72.7)	0.693
• > 10 kg	3 (21.4)	6 (27.3)	0.693
Requerimientos de insulina			
• Si	0 (0)	1 (4.5)	0.418
• No	14 (100)	21 (95.5)	0.418
Enfermedades hipertensivas			
• Hipertensión gestacional	0 (0)	3 (13.6)	0.149
• Preeclampsia	0 (0)	0 (0)	NV
• Preeclampsia severa	0 (0)	1 (4.5)	0.418
• HELLP	0 (0)	0 (0)	NV
Parto pretérmino			
• < 32 semanas	0 (0)	1 (4.5)	0.418
• 32.0 a 33.6	0 (0)	0 (0)	NV
• 34.0 a 36.6	2 (14.3)	3 (13.6)	0.956
Restricción del crecimiento intrauterino	6 (3.2)	11 (5.0)	0.740
Macrosomía		NV	

\* Chi cuadrada // NV: No valorable



## DISCUSIÓN

En este estudio, pese a lo descrito en la literatura, no se documentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las variables estudiadas. Después del análisis de las mismas se encontró que:

- La ganancia ponderal a lo largo del embarazo se mantuvo con rangos similares en ambos grupos de estudio
- Solamente una paciente (del grupo tratado con metformina) ameritó instalar tratamiento con insulina debido a mal control metabólico
- Se presentaron 4 casos de enfermedades hipertensivas, todas las pacientes correspondían al grupo de mujeres tratadas con metformina y dieta sin embargo esta diferencia no fue significativa al evaluar los datos
- Hubo 4 nacimientos pretérmino en el grupo de pacientes tratadas con metformina, tres de ellos se debieron a indicación obstétrica como ruptura prematura de membranas y trabajo de parto pretérmino. En el grupo de pacientes tratadas únicamente con dieta solo se reportó un nacimiento pretérmino y la indicación fue oligohidramnios.
- De un total de 37 recién nacidos valorados durante el estudio, 7 ameritaron ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales. Uno hijo de madre tratada con dieta y 6 de mujeres tratadas en forma conjunta con metformina; la mayoría (6, 85.7%) por patología cardíaca congénita y con una estancia media de 30 días.



## CONCLUSIONES

En este estudio no se documentaron diferencias estadísticamente significativas en resultados adversos, maternos y perinatales, entre los grupos de pacientes con diabetes gestacional tratadas con dieta vs dieta y metformina.

Del mismo modo la ganancia ponderal, el control metabólico y la necesidad de insulina con esquema de rescate o con horario no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Con los resultados observados se demuestra que el uso de metformina para lograr el control metabólico de las pacientes con diabetes gestacional es una opción viable gracias a su bajo costo y alta accesibilidad; además de que el apego al tratamiento por parte de las pacientes suele ser bueno. Lo anterior tendría un impacto importante en la inversión de recursos humanos y financieros en la atención de estos neonatos.

Se propone el envío de todas las mujeres embarazadas a valoración por nutriólogos capacitados en el manejo de pacientes obstétricas para llevar, en manera conjunta, un mejor control prenatal con miras a la disminución de riesgos de complicaciones maternas y neonatales.



## REFERENCIAS BIBLIO - HEMEROGRÁFICAS

- American Diabetes Association (2018). 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 41, S137-S143.
- Brown, J., Martis, R., Hughes, B., Rowan, J., & Crowther, C. A. (2017). Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Glueck, C. J., Goldenberg, N., Streicher, P., & Wang, P. (2003). Metformin and gestational diabetes. *Current diabetes reports*, 3(4), 303-312.
- HAPO Study Cooperative Research Group. (2002). The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 78(1), 69-77.
- Instituto Mexicano del Seguro Social (2016). Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo.
- Liang, H. L., Ma, S. J., Xiao, Y. N., & Tan, H. Z. (2017). Comparative efficacy and safety of oral antidiabetic drugs and insulin in treating gestational diabetes mellitus: An updated PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine*, 96 (38).
- Romero, R., Erez, O., Hüttemann, M., Maymon, E., Panaitescu, B., Conde-Agudelo, A., ... & Grossman, L. I. (2017). Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 217 (3), 282-302.
- Simeonova-Krstevska, S., Bogoev, M., Bogoeva, K., Zisovska, E., Samardziski, I., Velkoska-Nakova, V., ... & Blazevska-Siljanoska, V. (2018). Maternal and Neonatal Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus Treated with Diet, Metformin or Insulin. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 6 (5), 803-807.



## A N E X O S

### a) Definiciones operacionales

- **Peso de la embarazada:** Grupo de peso al que pertenece la paciente después de realizar el cálculo del índice de masa corporal en base a lo indicado por la Organización Mundial de la Salud (peso normal 18.5 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso 25.0 – 29.9 kg/m<sup>2</sup> y obesidad  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>)
- **Ganancia ponderal:** Ganancia de peso a lo largo del embarazo, expresada en kilogramos.
- **Parto pretérmino:** Nacimiento que ocurre antes de la semana 37.0 de gestación.
- **Diabetes gestacional:** Diabetes diagnosticada por medio de curva de tolerancia a la glucosa oral usando 75 gramos de glucosa anhidra, entre las semanas 24 y 28, presentando cualquiera de los siguientes valores: en ayuno a partir de 92mg/dL, a la hora 180mg/dL y 153mg/dL a las dos horas de administrar la glucosa anhidra vía oral
- **Enfermedades hipertensivas del embarazo:** Elevación de cifras tensionales por encima de 140/90mmHg, en dos o más mediciones, a partir de la semana 20 de gestación, acompañada de proteinuria; en caso de presentarse convulsiones, se considera eclampsia.
- **Restricción del crecimiento intrauterino:** Peso fetal por debajo del percentil 3% para la edad gestacional independientemente de la presencia o ausencia de alteraciones en la flujometría Doppler o por debajo del percentil 10 si se acompaña de alteraciones hemodinámicas evidenciadas mediante la evaluación ecográfica con Doppler.
- **Producto macrosómico:** Recién nacido con peso mayor o igual a 4000 gramos.