



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

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del
Estado**

Hospital Regional 1° de Octubre

Tesis

**Resultados perinatales de tratamiento con Metformina V.S Insulina en
pacientes con Diabetes Gestacional tratadas en el servicio de
Perinatología del Hospital Regional 1° de Octubre de enero 2018 a
diciembre 2020**

Que para obtener el:

Título de Especialista

En:

Ginecología y Obstetricia

Presenta:

Dr. Pedro Antonio Barba Mejía

Asesores de Tesis:

Dr. José Basilio Hernández Sánchez

Dra. Patricia Loranca Moreno

Facultad de Medicina

Ciudad de México. Julio de 2022

RPI 191.2022





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.



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

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del
 Estado**

Hospital Regional 1° de Octubre

Tesis

**Resultados perinatales de tratamiento con Metformina V.S Insulina en
 pacientes con Diabetes Gestacional tratadas en el servicio de
 Perinatología del Hospital Regional 1° de Octubre de enero 2018 a
 diciembre 2020**

Que para obtener el:

Título de Especialista

En:

Ginecología y Obstetricia

Presenta:

Dr. Pedro Antonio Barba Mejía

Asesores de Tesis:

Dra. José Basilio Hernández Sánchez

Dra. Patricia Loranca Moreno

México, Ciudad de México. Julio de 2022

RPI 191.2022

Facultad de Medicina



Aprobación de tesis

Dr. Israel David Pérez Moreno
Coordinador de Enseñanza e Investigación

Dr. Miguel Martín Acuña Lizama
Jefe de Investigación

Dr. José Basilio Hernández Sánchez
Asesor de tesis/Profesor titular del curso de Ginecología y Obstetricia

Dra. Patricia Loranca Moreno
Asesor de tesis

Dr. José Basilio Hernández Sánchez
Profesor titular del curso de Ginecología y Obstetricia

Dedicatoria

A mi madre Verónica por darme su amor incondicional, por no dejarse vencer aun cuando nadie creía en nosotros. Siempre estaré en deuda contigo.

A mi padre Alejandro por ser el mejor papá que la vida me pudo dar; por darme siempre el ejemplo de ser un hombre de bien y por exigirme que diera lo mejor de mí.

A mi hermano Enrique, por siempre estar ahí conmigo cuando más lo necesito.

A mi abuelo Antonio hasta el cielo mi más entero agradecimiento, cariño y amor.

A mi abuela Rosa por siempre creer en mí y fomentar mi pasión por la lectura.

A mi esposa Noemí, por ser mi luz, mi compañera de viaje, mi mejor amiga. A ti te dedico esta tesis, sin ti nada de esto sería posible. Gracias por tu apoyo incondicional, tu paciencia, tu amor infinito, pero sobre todo por jamás dejarme caer. Te amo.

A mi suegra Noemí, mi cuñado Carlo y la abuela Maty por siempre darme ánimos de continuar.

A mi asesor el Dr. Hernández por darme la oportunidad de formarme como especialista y creer en mí, por ayudarme a cumplir mi sueño.

A mi Maestra la Dra Loranca, por su incansable esfuerzo por hacerme mejor profesional día a día, sin su guía y conocimiento no hubiera logrado este objetivo.

A mi amigo Román por su increíble amistad.

A mi Maestro y amigo el Dr Machuca, por las guardias, los regaños, las enseñanzas, las risas; pero sobre todo por darme su amistad y haber hecho más llevadera la residencia.

A mi Maestra Sánchez por siempre exigirme y sacar lo mejor de mí.

A mis compañeros, Lira y Francisco, por hacerme estudiar y permitirme también ser su maestro. Sin su compañía la residencia no hubiera sido igual.

A los médicos adscritos que me formaron, al personal de enfermería, del archivo, administrativo y todo aquel que formó parte de mi camino como especialista mi más entero agradecimiento.

INDICE

RESUMEN	9
ABSTRACT	10
INTRODUCCIÓN	12
ANTECEDENTES	13
HIPÓTESIS	41
OBJETIVO.....	41
Objetivo general	41
Objetivos específicos	41
MATERIAL Y MÉTODOS	42
Criterios de inclusión	43
Criterios de exclusión	43
Criterios de eliminación	43
RESULTADOS	48
DISCUSION	57
CONCLUSIÓN	59
REFERENCIAS	60

LISTA DE FIGURAS, GRÁFICAS Y TABLAS.

Figura 1. Hormonas y vías de señalización que favorece el desarrollo de GDM	Página 17
Figura 2. Resistencia a la insulina y sus efectos en las células β del páncreas	Página 19
Figura 3. Estructura del receptor tirosina cinasa de insulina	Página 25
Figura 4. Mecanismo de regulación de insulina y su receptor	Página 27
Figura 5. Vía de señalización de MAPK	Página 28
Figura 6. Vía de señalización de PI3K/Akt	Página 29
Figura 7. Translocación de GLUT 4 hacia la membrana dependiente de la proteína AS160	Página 30
Figura 8. Flujograma	Página 42
Figura 9. Universo de estudio y tamaño de la muestra	Página 43
Gráfico 1. Distribución de la glucosa en ayuno por tipo de tratamiento farmacológico, medidas de tendencia central y dispersión	Página 51
Gráfico 2. Distribución de la ganancia ponderal por tipo de tratamiento farmacológico, medidas de tendencia central y dispersión	Página 53
Gráfico 3. Distribución de la edad gestacional al nacimiento por tipo de tratamiento farmacológico, medidas de tendencia central y dispersión	Página 54
Gráfico 4. Distribución de peso al nacimiento por tipo de tratamiento farmacológico, medidas de tendencia central y dispersión	Página 55
Tabla 1. Factores de riesgo para GDM	Páginas 14-15

Tabla 2. Valores diagnósticos de GDM con test de un paso	Página 22
Tabla 3. Valores diagnósticos de GDM con test de dos pasos	Página 22
Tabla 4. Recomendaciones de alimentación en pacientes con GDM	Página 23
Tabla 5. Comparación de tiempos de acción de insulina NPH y rápida	Página 31
Tabla 6. Dosificación de insulina NPH y rápida en pacientes con GDM	Página 32
Tabla 7. Indicaciones de administración de metformina con GDM	Página 34
Tabla 8. Criterios diagnósticos de DM	Página 38
Tabla 9. Descripción operacional de las variables	Páginas 44-47
Tabla 10. Características sociodemográficas de las mujeres participantes en el estudio	Páginas 48.49
Tabla 11. Análisis descriptivo de las características maternas de las pacientes incluidas en el estudio	Página 50
Tabla 12. Análisis descriptivo de las características perinatales de los recién nacidos incluidos en el estudio	Página 50
Tabla 13. Asociación entre el tipo de tratamiento farmacológico con variables maternas	Página 52
Tabla 14. Descripción de los efectos adversos del tratamiento farmacológico	Página 56

RESUMEN

Introducción: La Diabetes Mellitus Gestacional es una enfermedad que se define como un estado de resistencia a la insulina e hiperglicemia que se presenta a finales del segundo trimestre e inicios del tercero. Nuestro país tiene una prevalencia del 8.7 al 17.7%, equivalente casi a 200,000 casos al año. Actualmente el tratamiento de esta patología se basa en la alimentación adecuada, así como la aplicación de insulina; en algunos casos las guías recomiendan el uso de metformina en el embarazo, sin embargo, no se recomienda el tratamiento de primera línea. La dificultad que representa la administración de insulina, el mal apego al tratamiento que esta conlleva y los diversos estudios que existen en la literatura médica a nivel mundial, sugerimos que con la administración de Metformina tendría mejores resultados perinatales.

El conocer los resultados perinatales en nuestra población nos ayudara a brindar mejor atención y a disminuir las complicaciones asociadas al mal control glucémico en las pacientes.

Objetivo: Determinar los resultados perinatales obtenidos en pacientes tratadas con metformina e insulina en el servicio de Perinatología de enero del 2018 a diciembre del 2020.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico. Se llevó a cabo revisión de expedientes de pacientes del servicio de embarazo de alto riesgo del Hospital Regional 1º de Octubre de enero 2018 a diciembre 2020.

Resultados: De las 62 pacientes diagnosticadas con Diabetes Mellitus gestacional se obtuvo que el 62.9% tuvieron tratamiento con metformina, 37.1% fueron tratadas con insulina. Se obtuvo que las pacientes tratadas con metformina presentaron una media de nivel glucémico de 92.4 mg/dl; mientras que las pacientes tratadas con insulina obtuvieron una media de 133.3 mg/dl obteniendo una diferencia estadísticamente significativa con una $p=0.0017$. además se obtuvo menor probabilidad de hospitalizaciones en pacientes tratadas con metformina RM 0.15 (0.02-0.83) estadísticamente significativa con una $p=0.04$.

Conclusión: Los resultados obtenidos en este estudio nos muestran que existe mejor control glucémico y menor tasa de hospitalizaciones con metformina en comparación con insulina; en cuanto a las demás variables estudiadas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas,

Los resultados perinatales observados indican que la metformina no presenta aumento de frecuencia de amenaza de parto pretérmino como se ha reportado en algunas bibliografías internacionales.

Por lo que la elección del tratamiento deberá basarse en el control de las cifras de glucosa, ya que ambos medicamentos mostraron una efectividad y seguridad adecuadas.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Gestacional, Metformina, Insulina, Glucosa.

ABSTRACT

Introduction: Gestational Diabetes Mellitus is a disease defined as a state of insulin resistance and hyperglycemia that occurs at the end of the second trimester and beginning of the third trimester. Our country has a prevalence of 8.7 to 17.7%, equivalent to almost 200,000 cases per year. Currently, the treatment of this pathology is based on adequate nutrition, as well as the application of insulin; in some cases the guidelines recommend the use of metformin in pregnancy, however, it is not recommended as first line treatment. The difficulty that the administration of insulin represents, the poor adherence to the treatment that it entails and the various studies that exist in the medical literature worldwide, we suggest that the administration of Metformin would have better perinatal results.

Knowing the perinatal results in our population will help us to provide better care and reduce the complications associated with poor glycemic control in patients.

Objective: To determine the perinatal outcomes obtained in patients treated with metformin and insulin in the Perinatology service from January 2018 to December 2020.

Material and methods: Retrospective, observational, descriptive and analytical study was conducted. A review of patient records from the high-risk pregnancy

service of the Hospital Regional 1° de Octubre from January 2018 to December 2020.

Results: Of the 62 patients diagnosed with gestational diabetes mellitus, 62.9% were treated with metformin, 37.1% were treated with insulin. Patients treated with metformin had a mean glycemic level of 92.4 mg/dl; while patients treated with insulin had a mean of 133.3 mg/dl, obtaining a statistically significant difference with a $p=0.0017$. In addition, there was a statistically significant lower probability of hospitalization in patients treated with metformin RM 0.15 (0.02-0.83) with a $p=0.04$.

Conclusion: The results obtained in this study show that there is better glycemic control and a lower rate of hospitalizations with metformin compared to insulin; as for the other variables studied, no statistically significant differences were observed, The perinatal results observed indicate that metformin does not increase the frequency of threatened preterm delivery as has been reported in some international bibliographies.

Therefore, the choice of treatment should be based on the control of glucose levels, since both drugs showed adequate effectiveness and safety.

Keywords: Gestational Diabetes Mellitus, Metformin, Insulin, Glucose.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus Gestacional es una enfermedad que se define como un estado de resistencia a la insulina e hiperglicemia que se presenta a finales del segundo trimestre e inicios del tercero.¹

Representa una enfermedad de alta incidencia a nivel mundial y en nuestro país presenta una prevalencia entre 8.7% al 17.7%, equivalente a casi 200,000 casos al año; esto debido a los factores de riesgo que se encuentran en la población mexicana.^{2, 6}

La base fisiopatológica de esta enfermedad es el aumento de lactógeno placentario el cual aumenta hacia el final del segundo trimestre de la gestación como medida para asegurar el adecuado aporte de glucosa al producto, además del estado de lipolisis que se presenta en la última mitad del embarazo.^{1, 4}

En un estudio randomizado de en Nueva Zelanda, Rowan y cols. Concluyeron que no existe diferencia significativa en los efectos adverso entre el grupo tratado con Metformina vs Insulina, además comentan que las pacientes prefieren el tratamiento oral sobre el insulínico.⁽²⁸⁾ Ashoush y cols. Tuvieron resultados similares; encontrando que la Metformina tiene un buen control glucémico, una menor ganancia de peso y efectos similares a aquellas pacientes tratadas con insulina; otro resultado importante fue que aquellas mujeres que requirieron Metformina e insulina fueron aquellas con resultados a la hora en la curva de tolerancia a la glucosa >212 mg/dl y/o glucosa en ayuno después de una semana de tratamiento con monoterapia oral >95 mg/dl.⁽²⁹⁾ Chiswick y cols. Por su parte estudiaron los efectos de la Metformina en pacientes con IMC>30 kg/m² y embarazo, no encontraron efecto significativo en cuanto al peso del producto en mujeres obesas, sin embargo, no recomiendan la utilización de este medicamento para mejorar los resultados del embarazo en mujeres con obesidad sin GDM.⁽³⁰⁾ Otro estudio aleatorizado Beyou y cols. determino que el control en la curva de tolerancia a la glucosa a las 2 horas postprandiales era mejor en el grupo tratado con Metformina en comparación con el grupo de insulina.⁽³¹⁾ Ainuddin y cols por su parte también coinciden con los anteriores autores refiriendo en su estudio que las pacientes tratadas con

Metformina tuvieron una ganancia de peso menor, el peso del producto fue menor, la morbilidad fetal fue más baja y la incidencia de preeclamsia fue menos en comparación con las pacientes tratadas con insulina. ⁽³²⁾

ANTECEDENTES

Definición

La diabetes mellitus gestacional (GDM), se define como un estado de hiperglicemia y resistencia a la insulina, que se diagnostica a mediados de la gestación o cerca del inicio del tercer trimestre. ¹

Esta enfermedad tiene especial relevancia debido a la cantidad de complicaciones que pueden presentar tanto la madre como el feto. Las complicaciones fetales más importantes son los productos macrosómicos, hipoglicemia neonatal, hiperbilirrubinemia, distocia de hombros, trauma al nacimiento, y muerte fetal; estudios han demostrado que los hijos de madres con GDM tienen más riesgo de obesidad y DM2 en la edad adulta, que aquellos que son hijos de madres sanas. Las complicaciones maternas son: aumento en el riesgo de padecer preeclamsia (sobre todo en aquellas pacientes que presenten una glucosa capilar igual o mayor a 115 mg/dl), aumento de la incidencia de cesárea, así como la predisposición de padecer DM2 en un futuro; algunos autores mencionan que hasta el 70% de las pacientes con antecedente de GMD, desarrollan en los primeros 5 años posteriores a la resolución de este DM2. ^(3, 4, 5)

Epidemiología

La incidencia de este padecimiento a nivel mundial se estima en alrededor de 21.4 millones en 2013, el rango de edad más afectado son las pacientes mayores de 40 años. La prevalencia de este padecimiento varía de acuerdo al grupo étnico siendo los caucásicos aquellos con las tasas más bajas de GMD, por el contrario, los africanos, hispanos, nativos americanos y asiáticos presentan la tasa más alta de

incidencia. Otro de los factores que se encuentran asociados al aumento de la incidencia de esta patología a nivel mundial, es el notable incremento de la obesidad la cual va de la mano con la aparición de GMD; así como de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). (2, 3)

En México, la prevalencia de GDM se reporta entre 8.7% al 17.7% de la gestación, que sería equivalente a un promedio de 200,000 casos al año. Alrededor del 90% de los casos de embarazos complicados por diabetes son secundarios a GDM (6)

Factores de riesgo

Existen diversos factores de riesgo que se deben de tomar en cuenta; ya que algunos de ellos son prevenibles; sin embargo, son de vital importancia debido a que nos darán la pauta para realizar un tamiz de GDM temprano o inferir, si existe una DM preexistente a la gestación (3, 6)

Tabla 1. Factores de riesgo para GDM

Sedentarismo	Familiar de primer grado con antecedente de DM
Origen latino	Raza negra
Antecedente de macrosomía en embarazo previo	Antecedente de GDM
Hipertensión crónica	HDL <35 mg/dl
Triglicéridos >250 mg/dl	Síndrome de ovario poliquístico
Hemoglobina glucosilada (A1C) >5.7%	Intolerancia a la glucosa o glucosa alterada en ayuno previa
IMC >40 kg/m ² durante la gestación	Acantosis nigricans
Antecedente de enfermedad cardiovascular	Edad gestacional mayor a 30 años

Antecedente de muerte fetal intrauterina no explicada (Verificar DM previa)	
---	--

*Factores de riesgo asociados a GDM

**Adaptado de Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gestational Diabetes Mellitus. 2018;132(138):18–34.⁽³⁾

Fisiopatología

La base fisiopatológica de esta enfermedad es el estado diabetogénico al que predispone el embarazo; se ha demostrado que el inicio del embarazo es una fase en gran medida anabólica con un incremento de la sensibilidad a la insulina, que a su vez genera depósito de lípidos en los tejidos para su posterior utilización, por ende, existen niveles de glucosa más bajos, menos requerimientos de insulina en pacientes que presentan diabetes mellitus tipo 1 (DM1); esto cambia radicalmente en la segunda mitad de la gestación, donde los depósitos de lípidos que se almacenaron con anterioridad, se desglosan para su uso materno y la resistencia a la insulina aumenta de manera exponencial, debido a diversas hormonas placentarias que tienen como objetivo el ahorro de la glucosa para su utilización por el feto en crecimiento. ^(1, 4)

Actualmente se ha descrito que la GDM es una patología que se presenta por la incapacidad de las células β del páncreas de adaptarse a este periodo por diversas situaciones, se ha demostrado que existen diversos factores que contribuyen a la disfunción y a la mala adaptación de las células β durante la gestación. ⁽¹⁾

Hormonas involucradas en el desarrollo de GDM

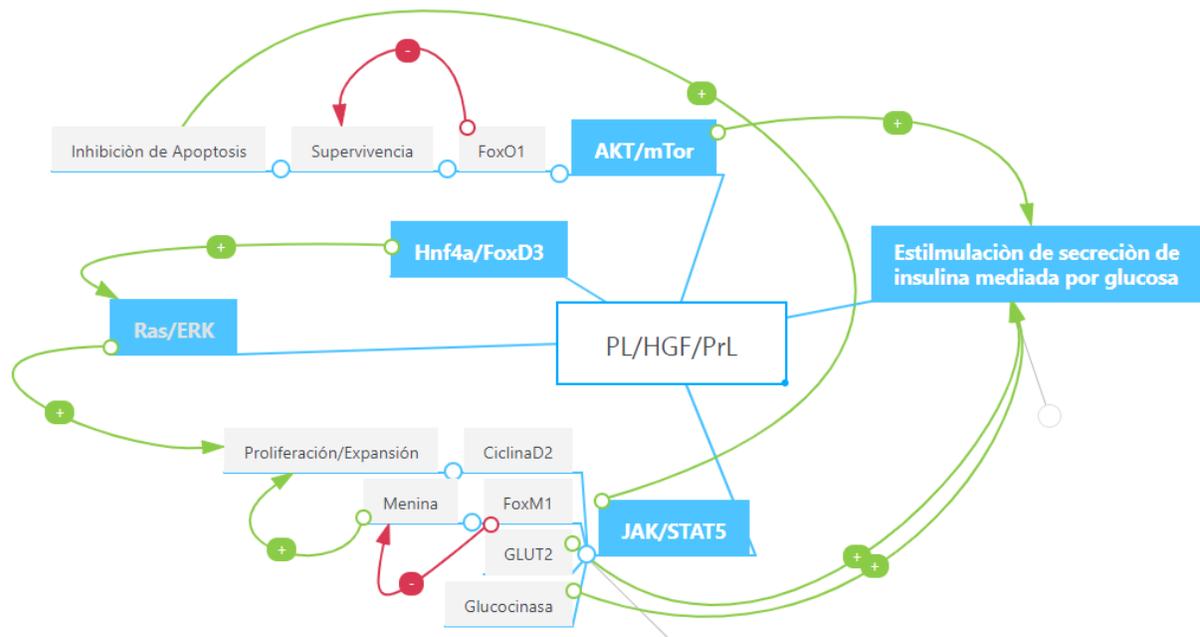
El lactógeno placentario (LP), la prolactina (PrL), el factor de crecimiento hepático (HGF), los estrógenos y progestágenos tienen un papel fundamental en la adaptación de las células β en el embarazo y su regresión después del mismo. ^{(1, 2,}

12) La ausencia de HGF tiene un impacto importante en la resistencia a la insulina;

ya que interviene con la expresión de GLUT 2 en los tejidos periféricos y al no poderse expresar de manera adecuada, propicia un factor más para el desarrollo de la GDM; este factor de crecimiento también interviene en el acondicionamiento de las células β del páncreas (su proliferación en específico), por medio de factores de transcripción como el AKT, el mTor por la vía c-met; y el factor de crecimiento endotelial y vascular (VEGF). ^(1, 12)

Por su parte la PrL y el LP, a través del receptor de prolactina mediante la vía de las JaK/Stat presenta diversas funciones durante la gestación, una de ellas es estimular la secreción de insulina por las células β del páncreas; además que disminuye la apoptosis de estas e incrementa su proliferación y expansión. ^(1, 13) En estudios realizados en ratones gestantes el LP además, estimula la síntesis de serotonina la cual va a tener un papel fundamental en la homeostasis de la glucosa; se ha demostrado que el embarazo y la obesidad al mantener un estado de estrés metabólico, impiden que dicha hormona regule de manera adecuada la secreción de glucagón por las células α , que contribuye a la deficiente adaptación metabólica al embarazo que presentan algunas pacientes. ^(1, 14, 15)

Figura 1. Hormonas y vías de señalización que favorecen el desarrollo de GDM



*Señalización del lactógeno placentario (PL) y prolactina (PrL), que a través de su receptor por la vía JAK/STAT5 aumenta la estimulación de la secreción de insulina mediada por glucosa, previene la apoptosis de las células β y favorece su proliferación y expansión por la vía Ras/ERK.

**Factor de crecimiento hepático (HGF) a través de la vía AKT/mTor favorece las adaptaciones de la célula β durante la gestación.

***Adaptado de Moyce BL, Dolinsky VW. Maternal β -Cell Adaptations in Pregnancy and Placental Signalling: Implications for Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11). ⁽¹⁾

Papel del estrés oxidativo, lipotoxicidad e inflamación en la patogénesis de la GDM

La disfunción mitocondrial, tiene como consecuencia estrés oxidativo que contribuye a la resistencia a la insulina de los tejidos periféricos que se presenta en la GDM. ^(1, 16) La sensibilidad a la insulina y las células β se ven afectadas por la inflamación. Las pacientes con obesidad o GDM tienen niveles más elevados de TNF- α , IL-1 β e IFN- γ lo que contribuye al estrés oxidativo y por lo tanto a la disfunción endotelial. ⁽¹⁾

En la segunda mitad de la gestación existe un estado proinflamatorio; con aumento de las citosinas descritas previamente; además aumenta las sustancias que contribuyen al reclutamiento de los macrófagos, los cuales también pueden infiltrar las células β y generar su disfunción en esta etapa del embarazo; que explicaría el incremento de la resistencia a la insulina que se encuentra en esta etapa gestacional ⁽¹⁾. Los lípidos en el páncreas causan estrés oxidativo que ocasiona apoptosis de las células β , que culmina con una disfunción en la secreción de insulina. ^(1, 5, 7) Existe evidencia de la UCP2; que es una proteína desacoplada resultado de la disfunción mitocondrial consecuencia de la dislipidemia, que favorece la formación de especies reactivas de oxígeno, las cuales disminuyen la producción de ATP y la secreción de insulina. ^(18, 19)

Figura 2. Resistencia a la insulina y sus efectos en las células β del páncreas.



*Papel que desarrolla la resistencia a la insulina, aumentando los niveles de glucosa, lípidos y citosinas proinflamatorias en el organismo, lo que conlleva al aumento de especies reactivas de oxígeno, estrés oxidativo y apoptosis que por consiguiente genera una falla en las células β y como consecuencia GDM

***Adaptado de Barrett y cols. Normalizing metabolism in diabetic pregnancy: Is it time to target lipids? Diabetes Care 2014;37(5): 1484-93. ⁽⁵⁾

Adipocinas y su rol en el desarrollo de la GDM

La hiperleptinemia y la resistencia a la leptina han demostrado ser esenciales en la resistencia a la insulina, que caracteriza al síndrome metabólico; pruebas en islotes de ratones, han demostrado deficiencia sublimine en la secreción de insulina con la exposición a la leptina ⁽¹⁾. En contraste con lo anterior; la adiponectina se encarga de potencializar la sensibilidad a la insulina, es un factor protector contra la lipotoxicidad en las células β , y regula la producción de citosinas inflamatorias; lo anterior tiene especial relevancia debido a que la adiponectina se encuentra disminuida en individuos con obesidad, síndrome metabólico y en paciente con factores de alto riesgo para padecer GDM. ⁽²⁰⁾

Función de la placenta en el desarrollo de la GDM

Durante la gestación los niveles de LP y la Hormona de crecimiento variante (GH-V) cambian para asegurar un crecimiento fetal normal y asegurar una adecuada homeostasis; estas dos hormonas se han sugerido como predictores que definen si el ambiente materno es el adecuado para la preparación de las células β al embarazo. ⁽²¹⁾

En los embarazos afectados por GDM algunos de los mediadores insulínicos como el mTor y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) se encuentran alterados; lo cual se asocia al aumento del transporte de aminoácidos, lípidos y glucosa a través de la placenta, lo que finalmente culmina en productos macrosómicos. ⁽²²⁾

La secreción de adiponectina placentario y la expresión de sus receptores se ven disminuidos por las citosinas inflamatorias que se encuentran aumentadas en las pacientes con GDM (TNF- α , IL-1 β , leptina e IFN- γ); debido a esto la adiponectina juega una función importante en el entorno fetal y en el impacto que este tiene en su crecimiento. ⁽¹⁾

Pruebas de tamizaje para GDM

El diagnóstico de la GDM se realiza en todas las pacientes embarazadas a partir de las semana 24-28 de gestación con el test de uno o dos pasos; el test de un paso se realiza la administración en ayuno de una carga oral de glucosa de 75 gramos y se mide el nivel glicémico con una muestra sanguínea antes de la carga, a la hora y a las dos horas posteriores a la administración de la misma; si la paciente presenta un valor ≥ 92 mg/dl, ≥ 180 mg/dl o ≥ 153 mg/dl respectivamente se considera diagnóstico de GDM. En la prueba de dos pasos; primero se administran 50 gramos de una carga oral de glucosa (la cual no requiere ayuno previo), y se le toma una muestra de sangre; si el resultado de la glicemia > 183 mg/dl se considera diagnóstico de GDM, si el resultado es > 135 mg/dl pero < 183 mg/dl se procede a dar una carga oral de 100 gramos de glucosa (con ayuno previo de 8 horas) y se toman muestras sanguíneas antes de la administración de la misma, a la hora, a las

dos horas y a las tres horas; el punto de corte que se utiliza aquí son ≥ 95 mg/dl en ayuno, ≥ 180 mg/dl a la hora, ≥ 155 mg/dl y ≥ 140 mg/dl respectivamente; en esta prueba el diagnóstico se realiza con dos valores alterados. En cuanto a que prueba es mejor para el diagnóstico de esta patología; la Asociación Americana de Diabetes (ADA) no encontró que existiera diferencia significativa al momento de utilizar uno u otro método; pero comentan que el hecho de que la prueba requiera ayuno de manera inicial puede complicar el estudio en comparación con la primera parte de la prueba de dos pasos que no requiere ayuno previo, el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG) recomienda utilizar también la prueba de dos pasos por encima de la de un paso; sin embargo comenta que se puede utilizar si esta es mucho más accesible para la población a la que se le brinda servicio. (3, 23, 24)

El ACOG y la Guía de práctica clínica (GPC) recomienda la detección temprana de diabetes a las 13 semanas de gestación en pacientes con factores de riesgo para presentar GDM que en el caso de nuestra población por el hecho de ser latinas tendrían que todas las pacientes gestantes. (3, 6)

La ADA también recomienda niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1C) en rangos entre 6-6.5% los cuales presentan la menor tasa de eventos adversos tanto maternos como fetales; sin embargo, se debe usar como una medida secundaria de control glicémico ya que este parámetro no evalúa la hiperglucemia postprandial la cual deriva en macrosomía y es la más importante a determinar. (4)

La Guía de práctica clínica también recomienda que las pacientes que presenten glucosuria en de dos cruces o una cruz en dos o más ocasiones puede indicar GDM no diagnosticada. (6)

Tabla 2. Valores de diagnóstico de GDM con test de un paso

Tiempo de administración	Valores de glicemia (mg/dl)
En ayuno	≥ 92 mg/dl
1 hora poscarga	≥ 180 mg/dl
2 horas poscarga	≥153 mg/dl

*El diagnóstico se realiza con un valor alterado.

**Adaptado Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Secretaría de Salud; 03/11/2016. ⁽⁶⁾

Tabla 3. Valores diagnósticos de GDM con test de dos pasos

Tiempo de administración	Valores de glicemia (mg/dl)
En ayuno	≥95 mg/dl
1 hora poscarga	≥180 mg/dl
2 horas poscarga	≥155 mg/dl
3 horas poscarga	≥140 mg/dl

* El diagnóstico se realiza con dos valores alterados

** Si el valor de la glicemia en la primera fase de la prueba es mayor a 183 mg/dl es diagnóstico y no requiere hacer la siguiente fase

*** Adaptado Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Secretaría de Salud; 03/11/2016. ⁽⁶⁾

Tratamiento

La oportuna intervención en GDM tiene un impacto importante en cuanto a la reducción de las complicaciones tanto maternas como fetales de dicha patología; algunos estudios demostraron una reducción importante de muertes perinatales, distocia de hombros, macrosomía, enfermedades hipertensivas del embarazo y en cuanto a la incidencia de cesárea. ⁽³⁾

Basados en lo anterior se recomienda que una vez realizado el diagnóstico de GDM se debe iniciar de manera inmediata el tratamiento nutricional con una dieta adecuada para su peso y su actividad física, la ingesta calórica debe ser de 175 gramos de carbohidratos, 71 gramos de proteína y 28 gramos de fibra, realizar él envió con un especialista en nutrición certificado con experiencia en el manejo de diabetes y embarazo, la mayoría de los autores aconsejan que la ingesta no sea menor de 1500 kcal al día; actividad física aeróbica por lo menos 150 minutos a la semana. ⁽⁶⁾

Tabla 4. Recomendaciones de alimentación en pacientes con GDM

Kilocalorías de acuerdo a IMC pregestacional	36-40 Kcal/Kg peso actual – IMC pregestacional <19.8 kg/m ² 30 kcal/Kg peso actual – IMC pregestacional 19.8-26 kg/m ² 24 kcal/Kg peso actual – IMC pregestacional 26-29 kg/m ² Individualizado – IMC pregestacional >29 kg/m ²
Carbohidratos	40-45% del total de calorías
Proteínas	10-20% Añadir 10g/día a partir del 2° trimestre
Lípidos	<40% del total de calorías (<10% grasa saturada)
Ácido fólico	5 mg/día
Hierro	27 mg/día (si existe anemia 100-120 mg/día)
Calcio	1 gramo/día

*Kilocalorías recomendadas en la mujer embarazada de acuerdo al IMC pregestacional; así como las vitaminas y minerales que se deben administrar en pacientes con GDM

** Adaptado Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Secretaria de Salud; 03/11/2016. ⁽⁶⁾

Tratamiento farmacológico insulínico

Fisiología de la insulina

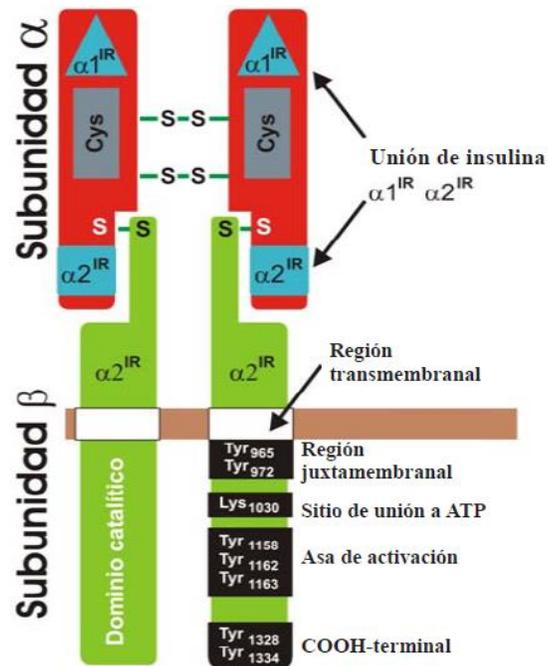
La insulina es una hormona polipeptídica de 5.9 kDa compuesta por dos cadenas de aminoácidos (aa) que en total tiene 51; la cadena A con 21 y la B con 30 respectivamente unidas por dos puentes disulfuro en los aa A-7/B-7 y A20/B-19; además de una cadena A-6/A11. Se ha demostrado que los aa en a posición B-22 y B-30 son indispensables en el control metabólico que ejerce la insulina, mientras que los aa A-4, A-20, B-10, B-13 y B-26 son los responsables de los efectos en catabólicos de dicha hormona. (25, 26)

La síntesis de insulina se lleva a cabo en los islotes de Langerhans; las células β son las relacionadas con dicha síntesis. Los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso sintetizan preproinsulina la cual contiene 109 aa, posteriormente se realiza el plegamiento de cadena y la formación de puentes disulfuro que dan como resultado la proinsulina la cual contiene 83 aa. Esta proteína se almacena en gránulos y se almacena en el aparato de Golgi. Durante su almacenamiento la proinsulina es objetivo de diversas enzimas proteolíticas que la escinden en insulina y un conector o péptido C de 32 aa y una pequeña porción de proinsulina permanece intacta; los gránulos contienen cantidades equimoleculares de insulina y péptido C y son liberador por exocitosis con participación del calcio, potasio y zinc en los microtúbulos. Se ha demostrado que la proinsulina tiene efectos similares a la insulina, mientras que el péptido C hasta el momento presenta efectos desconocidos. La insulina circula en plasma sanguíneo en forma de dímeros o hexámeros. (25, 26)

El receptor de insulina es una glicoproteína con un peso molecular (PM) de 360,000, tiene una estructura similar a las inmunoglobulinas y está constituido por 4 subunidades: dos α con un PM de 125,00 y dos β con un PM de 90,000; las 4 unidades se encuentran unidas por puentes disulfuro y se disponen de forma simétrica. En este receptor la subunidad α se encarga de regular la afinidad del

receptor mientras que la subunidad β es responsable de la actividad intrínseca del complejo receptor-insulina. (25,26)

Figura 3. Estructura del receptor tirosina cinasa de la insulina



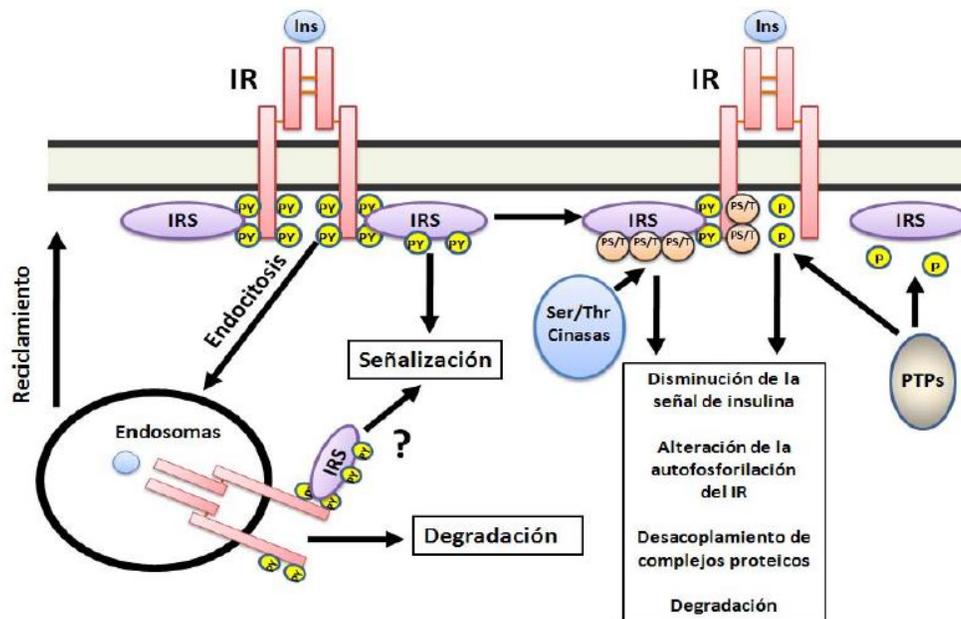
*Estructura del receptor de insulina que contiene dos subunidades α y dos β unidas por puentes disulfuro; las subunidades α contienen los sitios de unión a la insulina, mientras que las β en su porción intracelular presentan el dominio catalítico con sitios de unión a ATP y fosforilación.

**Tomado Olivares Reyes J, Arellano Plancarte A. Bases Moleculares De La Acción De La Insulina REB. 2008, 27 (1); 9-18. (25)

Cuando ocurre la interacción de la insulina con las subunidades α se presenta un desplazamiento lateral o movilización del receptor de insulina que conduce a la agregación de los mismos, lo cual es indispensable para la actividad biológica de la insulina. Si no se produce la agregación, la unión de la insulina con su receptor es reversible y puede ser desplazada por competición: en cambio luego de ocurrir la misma la unión se vuelve irreversible. ⁽²⁶⁾

Luego de la agregación se lleva a cabo la internalización o endocitosis del receptor de insulina; esto se lleva a cabo en un sitio específico de la membrana celular denominado hoyos tapizados o revestidos por una proteína llamada clatrina ya que esta favorece la disminución del colesterol en la membrana lo que la hace menos rígida. En el interior el complejo insulina-receptor (IR) forma una unidad citoplasmática llamada receptosoma el cual se va a transformar en lisosoma en el aparato de Golgi, en el proceso la insulina va a realizar su efecto fisiológico/farmacológico para posteriormente ser degradada por proteólisis mientras que el receptor de insulina es devuelto a la membrana celular. ⁽²⁶⁾

Figura 4. Mecanismo de regulación de insulina y su receptor



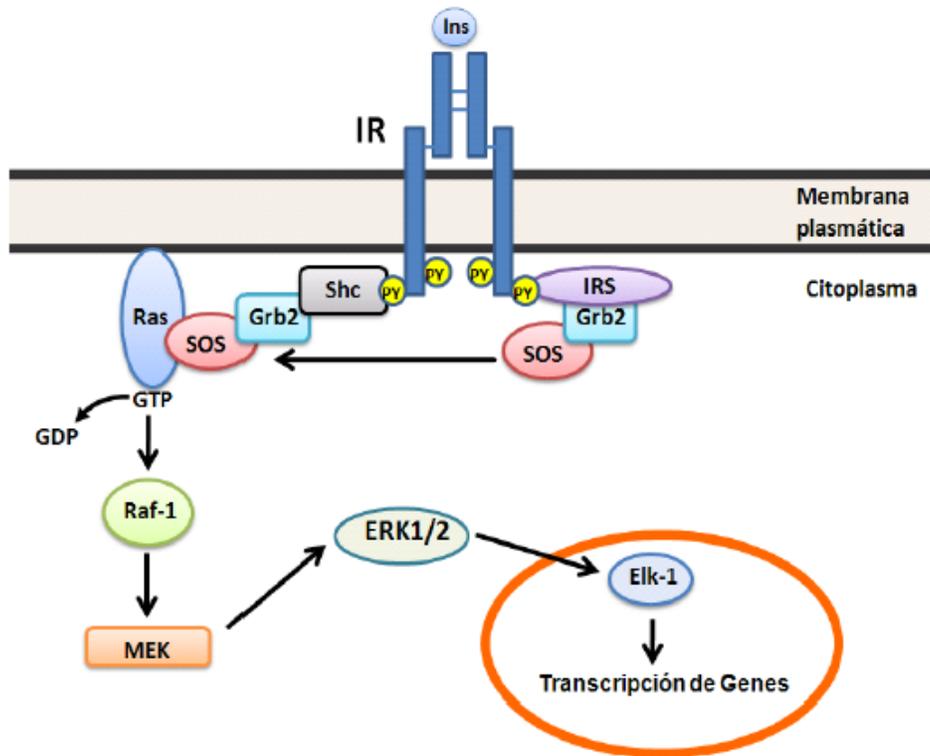
*La endocitosis y el reciclamiento de los receptores de insulina regulan su degradación y su número expresado en la membrana, además existen proteínas que desfosforilan residuos de tirosina como es el propio receptor de insulina, y el sustrato del receptor de insulina (IRS) lo cual regula la señal de la insulina desde el receptor o en cascadas posteriores al mismo.

** Tomado Olivares Reyes J, Arellano Plancarte A. Bases Moleculares De La Acción De La Insulina REB. 2008, 27 (1); 9-18. ⁽²⁵⁾

Existen diversas vías de señalización intracelular de la insulina; las cuales presentan diferentes efectos en los tejidos que van desde la captación de glucosa, la síntesis de proteínas y la transcripción de genes. ⁽²⁵⁾

La vía por la cual se realiza la transcripción de genes mediada por la insulina es la de las MAP cinasas (MAPK); esto se da cuando el complejo IR promueve la unión de la proteína Shc la cual une al complejo Grb2ISOS; este complejo posteriormente activa a Ras; la cual contribuye el inicio de la cascada de las MAPK que culmina en la fosforilación de las ERK1/2 y finalmente lleva a la transcripción de genes. ⁽²⁵⁾

Figura 5. Vía de señalización de MAPK

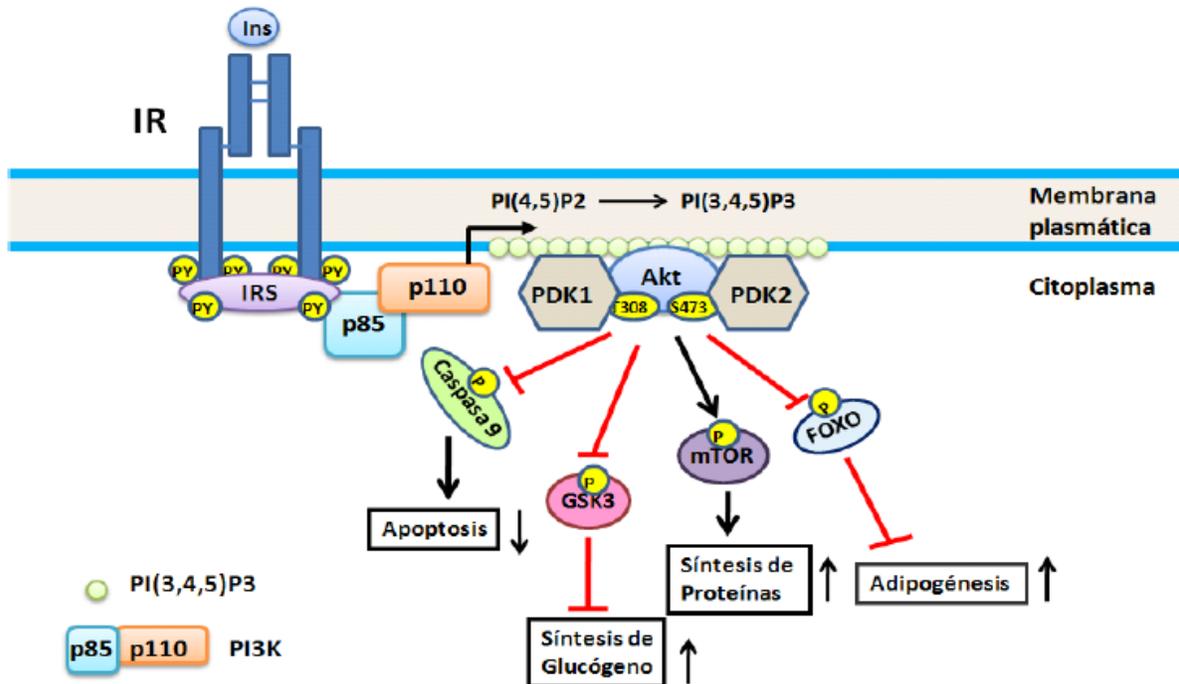


*Activación de la vía de las MAPK consecuencia de la activación del receptor de insulina por la misma y que tiene como finalidad la transcripción de genes

** Tomado Olivares Reyes J, Arellano Plancarte A. Bases Moleculares De La Acción De La Insulina REB. 2008, 27 (1); 9-18. ⁽²⁵⁾

La activación de la vía PI3K/Akt es el principal mecanismo por el cual la insulina realiza sus funciones en el metabolismo. El receptor de insulina al encontrarse activo y autofosforilado activa proteínas que tienen dominios SH2 como PI3k que culmina con la activación de Akt la cual regula la apoptosis, la síntesis de glucógeno, de proteínas y la adipogénesis a través de diferentes sustratos que propagan la respuesta como mTor, FoxO, GSK3 y caspasa 9. ⁽²⁵⁾

Figura 6. Vía de señalización de PI3K/Akt

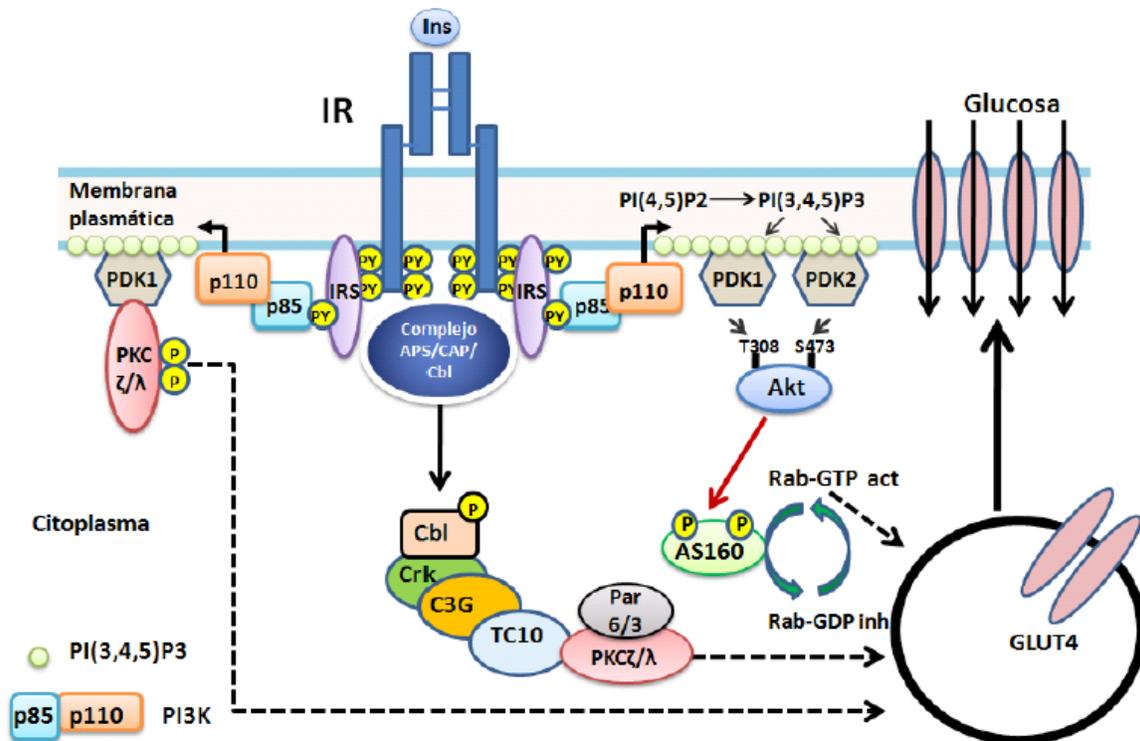


*Activación de la vía PI3K/Akt la cual tiene como resultados disminución de la apoptosis celular, aumento de la síntesis de glucógeno y proteínas, así como el aumento de la adipogénesis; esto consecuencia de la autofosforilación del receptor de insulina al activarse por la misma.

** Tomado Olivares Reyes J, Arellano Plancarte A. Bases Moleculares De La Acción De La Insulina REB. 2008, 27 (1); 9-18. ⁽²⁵⁾

Uno de los efectos más importantes de la insulina es la regulación de la captación de glucosa por los tejidos a través de la expresión de GLUT4 en la membrana celular. La proteína AS160 en su estado no fosforilado inhibe la translocación de los GLUT4 a la membrana, al ser fosforilados por Akt se inhibe e incrementa el tráfico de GLUT4 hacia la membrana por acción del complejo Rab-GTP. ⁽²⁵⁾

Figura 7. Translocación de GLUT 4 hacia la membrana dependiente de la proteína AS160



*Vía de señalización de insulina dependiente de la proteína AS160 para la expresión de GLUT 4 el cual favorece la captación de glucosa circulante por los tejidos.

**Tomado Olivares Reyes J, Arellano Plancarte A. Bases Moleculares De La Acción De La Insulina REB. 2008, 27 (1); 9-18. ⁽²⁵⁾

Esta terapéutica se debe de iniciar cuando no se alcancen las metas de control glucémico en dos semanas;⁽⁶⁾ se considera segura, ya que no atraviesa la placenta, es un fármaco de categoría A de acuerdo con el riesgo de teratogenicidad por la FDA exceptuando la insulina Glargina que es nivel C en esta clasificación. La dosis inicial debe ser de 0.7 a 1 U/kg al día de acuerdo al ACOG; sin embargo la GPC recomienda iniciar con una dosis de 0.2 U/kg al día, esta debe ser dividida en un régimen de múltiples inyecciones al día, combinando insulina de acción prolongada, rápida o intermedia según se requiera; por ejemplo mujeres que presentan solo hiperglucemia en ayuno es más recomendable la administración de insulina NPH; en contraste con las paciente que presentan picos postprandiales que se benefician

más de la administración de insulina de acción rápida; sin embargo algunos autores recomiendan basar la dosis inicial de insulina de acuerdo con el peso de la paciente, edad gestacional, y algunas patologías que podrían modificar la glicemia como son la hiperémesis gravídica o las infecciones. ^(3, 6)

La combinación de insulina de acción rápida con insulina de acción intermedia se recomienda en pacientes que no alcanzan un control glicémico postprandial adecuado y debe administrarse 30 minutos antes del desayuno y de la cena, es importante recalcar que esta combinación presenta mejor control glucémico postprandial y menor incidencia de hipoglucemia; sin embargo, se asocia a una mayor tasa de macrosomía. ⁽⁶⁾

Tabla 5. Comparación de tiempos de acción de insulina NPH y rápida

Insulina	Inicio de efecto (min)	Efecto máximo (min)	Duración del efecto (hrs)
Insulina rápida	30-60 min	90-120 min	5-12 hrs
Insulina NPH	60-120 min	240-480 min	10-20 hrs

*Comparación de la duración, pico máximo e inicio de efecto de las insulinas utilizadas en el control de la GDM

**Adaptado Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Secretaría de Salud;

03/11/2016. ⁽⁶⁾

Tabla 6. Dosificación de insulina NPH y rápida en pacientes con GDM

1. Iniciar con 0.2 UI/kg de peso actual al día
2. Dividir la dosis total en dos: 2/3 en la mañana y 1/3 por la tarde
3. Dividir la dosis matutina en tercios, combinar 2/3 de insulina NPH y 1/3 de rápida. Esta se aplicará 15 minutos previos al desayuno.
4. Dividir la dosis vespertina en dos y aplicar la mitad de NPH y la mitad de insulina rápida. Esta se aplicará 15 minutos antes de la cena.

*Los ajustes se deben realizar de 0.1-0.2 UI/kg dependiendo del control glicémico tanto en ayuno como postprandial

**La dosis vespertina no deberá ser mayor que la matutina.

***Adaptado Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Secretaria de Salud; 03/11/2016. ⁽⁶⁾

Tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes orales (Metformina)

La metformina pertenece al grupo de las biguanidas; fármacos derivados de la *Galega officinalis*. Este medicamento se introdujo a finales de los años 50`s para el tratamiento de elección de DM2; a lo largo de los años este medicamento ha sido la piedra angular del tratamiento de la DM2 en México, además de tener otros efectos terapéuticos como disminuir la resistencia a la insulina, prevención de DM2 en pacientes con prediabetes y tiene resultados antiaterogénicos. Todos estos efectos ocurren debido a un mecanismo de acción que no se conoce del todo. ⁽²⁷⁾

La metformina es una molécula hidrofílica, por lo tanto, su difusión a través de la membrana celular es limitada su absorción se lleva a cabo en el intestino delgado a través de receptores de monoaminas y se excreta en la orina sin cambios. Llega al espacio intracelular por los receptores orgánicos de cationes (OCT`s) de los cuales los principales son el tipo 1 y 3 ya que estos se encuentran ubicados en los hepatocitos y son los implicados en la función terapéutica de la metformina. ⁽²⁷⁾

El mecanismo de acción exacto de la metformina es desconocido; sin embargo se sabe que su efecto ocurre por la inhibición de la cadena respiratoria de la mitocondria, en el complejo 1 específicamente,; esto disminuye la oxidación del NADH, del paso de protones a través de la membrana mitocondrial interna y el índice de consumo de oxígeno; esto lleva a la regulación a la baja de la síntesis de ATP a partir de ADP, como consecuencia existe una activación de la cinasa de AMP cíclico (AMPcK) la cual regula la síntesis de glucosa, lípidos, proteínas así como el crecimiento celular y estimula la oxidación de ácidos grasos y el consumo de glucosa. ⁽²⁷⁾

Con lo anterior se ha inferido que la metformina inhibe la gluconeogénesis y la liberación de la glucosa hepática. Atraviesa barrera placentaria y algunos estudios han encontrado concentraciones fetales similares a las concentraciones maternas; está clasificado como categoría B de acuerdo con su nivel de teratogenicidad por la administración de fármacos y alimentos (FDA), el uso de metformina está contraindicado si la paciente presenta deterioro de la función renal, hepática o alguna alteración que condicione hipoxia. Este medicamento también ha demostrado disminuir la incidencia de hipoglicemia neonatal y menor ganancia ponderal materna durante la gestación en comparación con las pacientes tratadas con insulina; sin embargo, ha demostrado que aumenta riesgo de partos pretermito. ⁽⁶⁾

La dosis inicial de metformina es de 500 mg por la noche al iniciar la primera semana e incrementar a 500 mg dos veces al día en caso de no conseguir adecuado control; la dosis máxima es entre 2.5 y 3 gramos al día. El ACOG recomienda utilizar metformina en el caso de que la paciente se rehusó a utilizar insulina, en el caso de que la paciente no pueda costear el tratamiento con insulina; sumado a lo anterior la Guía de Práctica Clínica recomienda el uso de metformina en pacientes con diagnóstico de diabetes pregestacional ^(3, 6)

Tabla 7. Indicaciones de administración de metformina en pacientes con GDM

- Pacientes con síndrome de ovario poliquístico que han sido tratadas previamente con metformina
- Pacientes con falla a la terapéutica nutricional
- IMC >35 kg/m²
- Glucosa en ayuno <110 mg/dl que no responda a tratamiento no farmacológico
- Edad gestacional al momento del diagnóstico de GDM por arriba de las 25 SDG
- Sin antecedentes personales de GDM en embarazo previo

*Recomendaciones para el uso seguro de la metformina en GDM

* Adaptado Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Secretaria de Salud; 03/11/2016. ⁽⁶⁾

Panorama del tratamiento con Metformina V.S insulina para la GDM

Actualmente el ACOG y la ADA no han recomendado el uso de Metformina como terapia de primera línea para el tratamiento de GDM; esto debido a que no existen suficientes estudios que confirmen que no existe riesgo a largo plazo en los hijos de madres tratadas con Metformina en relación a aquellas tratadas con insulina; ^(4, 3) sin embargo el ACOG recomienda la utilización de Metformina en caso de que la paciente no pueda costear el tratamiento con insulina o en su defecto rechace la instauración de la misma. ⁽³⁾

En un estudio randomizado de en Nueva Zelanda, Rowan y cols. Concluyeron que no existe diferencia significativa en los efectos adverso entre el grupo tratado con Metformina vs Insulina, además comentan que las pacientes prefieren el tratamiento oral sobre el insulínico. ⁽²⁸⁾ Ashoush y cols. Tuvieron resultados similares; encontrando que la Metformina tiene un buen control glucémico, una menor ganancia de peso y efectos similares a aquellas pacientes tratadas con insulina; otro resultado importante fue que aquellas mujeres que requirieron Metformina e insulina

fueron aquellas con resultados a la hora en la curva de tolerancia a la glucosa >212 mg/dl y/o glucosa en ayuno después de una semana de tratamiento con monoterapia oral >95 mg/dl. ⁽²⁹⁾ Chiswick y cols. Por su parte estudiaron los efectos de la Metformina en pacientes con $IMC >30$ kg/m² y embarazo, no encontraron efecto significativo en cuanto al peso del producto en mujeres obesas, sin embargo, no recomiendan la utilización de este medicamento para mejorar los resultados del embarazo en mujeres con obesidad sin GDM. ⁽³⁰⁾ Otro estudio aleatorizado Beyou y cols. determino que el control en la curva de tolerancia a la glucosa a las 2 horas postprandiales era mejor en el grupo tratado con Metformina en comparación con el grupo de insulina. ⁽³¹⁾ Ainuddin y cols por su parte también coinciden con los anteriores autores refiriendo en su estudio que las pacientes tratadas con Metformina tuvieron una ganancia de peso menor, el peso del producto fue menor, la morbilidad fetal fue más baja y la incidencia de preeclampsia fue menos en comparación con las pacientes tratadas con insulina. ⁽³²⁾

En un metaanálisis de ensayos clínicos realizado por Lanlan Guo y cols en 2019, donde se comparó la eficacia y seguridad de Metformina vs Insulina analizando diversas variables se encontraron diversos resultados: la metformina no demostró aumento de riesgo de parto pretermo con RR: 0.97, (p=0.07); en cuanto a los hipertensivos del embarazo la metformina demostró presentar menor incidencia de hipertensión gestacional RR: 0.56 (p=0.01), en preeclampsia el tratamiento con metformina obtuvo menor incidencia RR: 0.57 (p=0.001) en comparación con la insulina. El modo de resolución del embarazo tanto la insulina como la metformina no demostraron diferencias significativas en comparación con parto vía vaginal o cesárea. Hablando de control metabólico los estudios demostraron menor tasa de hipoglucemia materna en pacientes tratadas con metformina RR: 0.28 (p=0.05). En comparación con lo anterior en cuanto a la edad gestacional la metformina presento una edad gestacional menor al nacimiento (p=0.001). La ganancia ponderal materna en pacientes que ingirieron metformina fue menor (p=0.001). También se comparó el control de glucosa en dichos estudios demostrando que la metformina tuvo mejores resultados en cuanto a los niveles de HbA1c (p<0.01), mientras que en los niveles de glucosa en ayuno y la prueba de dos horas postprandiales no muestra

cambios significativos en relación con la insulina ($p=0.29$). La necesidad de ingreso a la UCI fue menor en los grupos con el régimen a base de metformina fue menor ($p<0.001$). las complicaciones neonatales que demostraron o demostraron aumento en el grupo de metforminas vs insulina, sin embargo, el tratamiento oral demostró disminuir la incidencia de hipoglicemia neonatal RR: 0.57 ($p<0.00001$), así como de macrosomía RR:0.68 ($p<0.05$). de acuerdo con lo anterior, Lanlan Guo y cols sugieren que la metformina puede ser una opción segura, efectiva y con mejor apego al tratamiento en comparación con la insulina, sin embargo, recomiendan realizar más estudios que demuestren la seguridad de dicho tratamiento. ⁽³³⁾

Tarry Adkins y cols realizaron un metaanálisis sobre el peso, la talla y el índice de masa corporal en hijos de madres con GDM tratadas con metformina vs insulina encontrando que los neonatos de los grupos con ingesta de metformina presentaron menor peso al nacimiento ($p<0.005$), en contraste con lo anterior los preescolares presentan un peso mayor en el grupo tratado con metformina ($p=0.03$). en cuanto al índice de masa corporal en escolares es mayor en el grupo de metformina ($p=0.005$), además el índice de adiposidad abdominal y visceral parece ser mayor en el grupo de exposición prenatal a a metformina ($p=0.02$ y $p=0.03$) respectivamente. ⁽³⁴⁾

Ghomina Nayereh y cols concluyeron que el uso de metformina puede ser recomendable con un sustituto de insulina con un mejor apego al tratamiento debido a que no presenta una diferencia significativa en cuanto a control metabólico, además de presentar una disminución en la incidencia de efectos adversos maternos y neonatales, además de representar una opción con más facilidad de apego a tratamiento que la insulina. ⁽³⁵⁾

Actualmente el ACOG y la ADA no han recomendado el uso de Metformina como terapia de primera línea para el tratamiento de GDM; esto debido a que no existen suficientes estudios que confirmen que no existe riesgo a largo plazo en los hijos de madres tratadas con Metformina en relación a aquellas tratadas con insulina; ^(4, 3) sin embargo el ACOG recomienda la utilización de Metformina caso de que la paciente no pueda costear el tratamiento con insulina o en su defecto rechace la instauración de la misma. ⁽³⁾

Monitorización

Los niveles de glucosa se deben vigilar de manera diaria, por lo menos cuatro veces al día, dos mediciones en ayuno y dos postprandiales, teniendo como meta una glucosa en ayuno ≤ 95 mg/dl, a la hora postprandial ≤ 140 mg/dl y dos horas posprandial ≤ 120 mg/dl; la Asociación Americana de Diabetes (ADA) sugiere que las pacientes que tengan valores ≤ 95 mg/dl en ayuno después de 1 semana de haber instaurado el tratamiento dietético pueden automonitorizar su glucosa cada dos días en lugar de hacerlo diariamente. ^(4, 6)

Seguimiento posparto en pacientes con GDM

El seguimiento posparto se debe realizar con una curva de tolerancia a la glucosa con 75 gramos de las 4-12 semanas posparto; utilizando los criterios para diagnóstico de diabetes mellitus no gestacional. Si existe el diagnóstico de DM2, intolerancia a la glucosa o glucosa alterada en ayuno, se debe referir para iniciar tratamiento médico intensivo ^(3, 6). En las pacientes que tengan un resultado normal en las primeras 12 semanas posparto se tiene que monitorizar cada 1-3 años con la misma prueba para detectar anomalías en el control glucémico; la frecuencia de la prueba depende de los factores de riesgo que presente la paciente (antecedentes heredofamiliares, IMC durante la gestación, y la necesidad de medicamentos para control glucémico durante el embarazo). ^(3, 4)

Tabla 8. Criterios diagnósticos de DM

Requisito de la prueba	Valores de Glicemia (mg/dl)
En ayuno	≥126 mg/dl
Al azar	≥200 mg/dl
2 horas poscarga con 75 gramos de glucosa vía oral	≥200 mg/dl
Hemoglobina glucosilada (AC1)	≥6.5%

*Valores diagnósticos de Diabetes Mellitus no gestacional para la reclasificación posparto de la GDM

** Adaptado Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México:

Secretaria de Salud

03/11/2011. ⁽⁶⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus gestacional (GDM), se define como un estado de hiperglicemia y resistencia a la insulina, que se diagnostica a mediados de la gestación o cerca del inicio del tercer trimestre. ⁽¹⁾

En México, la prevalencia de GDM se reporta entre 8.7% al 17.7% de la gestación, que sería equivalente a un promedio de 200,000 casos al año. Alrededor del 90% de los casos de embarazos complicados por diabetes son secundarios a GDM. ⁽⁶⁾ Existen diversos factores de riesgo que se deben de tomar en cuenta; ya que algunos de ellos son prevenibles; entre los que se encuentran el sedentarismo, etnia latina, dislipidemia, hipertensión crónica, obesidad, antecedente de muerte intrauterina, edad gestacional mayor a 30 años, síndrome de ovario poliquístico, antecedentes heredofamiliares de DM. ^(3, 6)

Se ha descrito que la GDM es una patología que se presenta por la incapacidad de las células β del páncreas de adaptarse a este periodo por diversas situaciones, se ha demostrado que existen diversos factores que contribuyen a la disfunción y a la mala adaptación de las células β durante la gestación. ⁽¹⁾

El diagnóstico de la GDM se realiza en todas las pacientes embarazadas a partir de la semana 24-28 de gestación con la prueba de uno o dos pasos. ⁽³⁾

La oportuna intervención en GDM tiene un impacto importante en cuanto a la reducción de las complicaciones tanto maternas como fetales de dicha patología; algunos estudios demostraron una reducción importante de muertes perinatales, distocia de hombros, macrosomía, enfermedades hipertensivas del embarazo y en cuanto a la incidencia de cesárea. ⁽³⁾

El ACOG y la ADA no han recomendado el uso de Metformina como terapia de primera línea para el tratamiento de GDM; esto debido a que no existen suficientes estudios que confirmen que no existe riesgo a largo plazo en los hijos de madres tratadas con Metformina en relación con aquellas tratadas con insulina; ^(4, 3) sin embargo el ACOG recomienda la utilización de Metformina en caso de que la paciente no pueda costear el tratamiento con insulina o en su defecto rechace la instauración de la misma. ⁽³⁾

Por lo antes descrito y debido a la falta de estudios comparativos en nuestra población, se requiere un antecedente sobre los resultados perinatales en nuestras derechohabientes para mejorar las directrices de tratamiento e implementar mejoras que ayuden a disminuir las complicaciones maternas y fetales asociadas al mal control glucémico, mejorar la adherencia al tratamiento y reducir los costos que genera dicha enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

La GDM es una patología que requiere especial atención por las complicaciones que representa para el binomio. Una prevención oportuna, el reconocimiento de factores de riesgo en las pacientes, el diagnóstico oportuno y sobre todo un tratamiento que condicione además de un control adecuado, un mejor apego que, por ende, se traduce en una disminución de los resultados desfavorables; nos permitirá establecer un mejor pronóstico para las pacientes y sus hijos aquejados por esta condición.

Como se puede observar en los trabajos que se han realizado en el mundo; existen diversos estudios que han determinado la seguridad de la Metformina en la gestación, así como sus ventajas respecto al tratamiento convencional con insulina; sin embargo, hacen falta estudios en nuestra población que determinen si la terapia oral es una opción viable en el tratamiento de GDM; lo cual sería un adelanto importante en el tratamiento de las pacientes que la presentan. La implicación económica que representa la administración de insulina en nuestro entorno, la preparación que requiere el paciente para aprender cómo se debe suministrar de manera correcta y el difícil apego al tratamiento que presenta nos genera el deber de revisar opciones terapéuticas en nuestros centros de atención para un mejor control y así disminuir las complicaciones para el binomio. El estudiar los efectos obtenidos en el control glicémico, ganancia ponderal gestacional, peso al nacimiento e incidencia de partos pretérmino en el tratamiento con metformina e insulina en esta institución nos permitirá romper los paradigmas sobre el uso de este

medicamento en el embarazo; además sentara las bases a largo plazo para decidir cuál es el mejor tratamiento para las pacientes mexicanas con GDM.

HIPÓTESIS

Las pacientes tratadas con metformina presentan en un 65% mejor control glucémico, menor ganancia peso, menor frecuencia de cesárea, menor peso de producto al nacimiento y menor riesgo de presentar hemorragia obstétrica.

OBJETIVO

Objetivo general

Determinar los resultados perinatales obtenidos en pacientes tratadas con metformina e insulina en el servicio de Perinatología de enero del 2018 a diciembre del 2020

Objetivos específicos

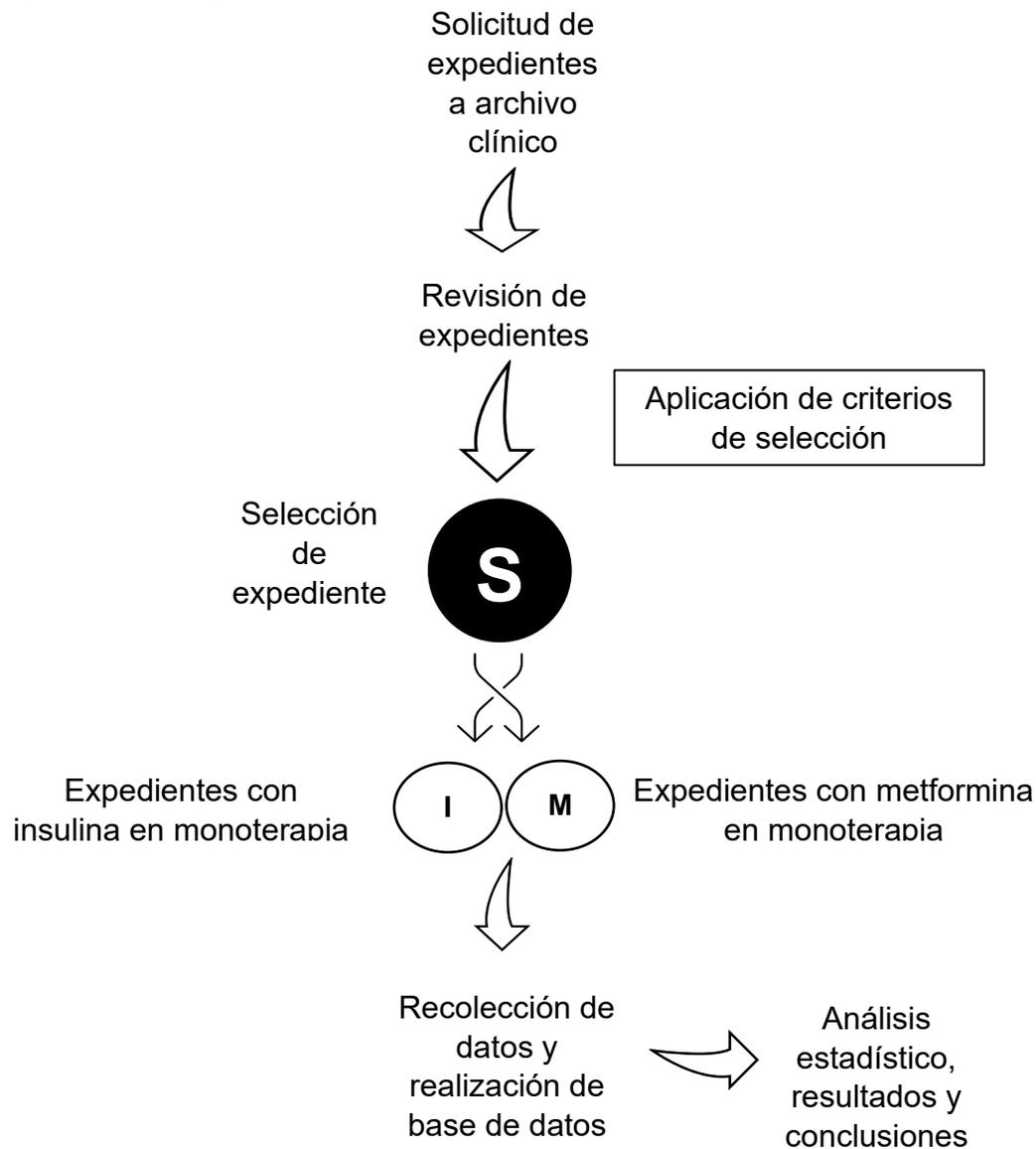
- 1.- Identificar cual es la frecuencia de GDM en el Hospital Regional 1º de Octubre
- 2.- Determinar los niveles de glucosa en pacientes tratadas con metformina en comparación con la insulina
- 3.- Establecer cuál es la ganancia de peso promedio en pacientes tratadas con metformina vs insulina
- 4.- Saber cuál es la edad gestacional de resolución del embarazo de las pacientes tratadas con metformina vs insulina
- 5.- Observar cual es el peso del producto al nacimiento en paciente que llevaron tratamiento con metformina e insulina
- 6.- Reconocer cuales fueron los efectos adversos maternos de la terapéutica con metformina e insulina.
- 7.- Establecer cuáles fueron los efectos adversos del producto con el uso de metformina en GDM.
- 8.- Observar cual fue la frecuencia de cesárea en los grupos que utilizaron metformina vs insulina

9.- Concluir si existen malformaciones fetales con el uso de la metformina

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico. Se llevó a cabo revisión de expedientes de pacientes del servicio de embarazo de alto riesgo del Hospital Regional 1º de Octubre de enero 2018 a diciembre 2020.

Figura 8. Flujograma.



Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes con diagnósticos de GDM tratadas con metformina e insulina en monoterapia, que llevaron su control en embarazo de alto riesgo y resolvieron su embarazo en el Hospital Regional 1° de Octubre

Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes tratadas previamente con metformina

Expedientes de pacientes con algún trastorno tiroideo

Criterios de eliminación

Expedientes de pacientes que resuelvan su embarazo en otra unidad hospitalaria

Expedientes de pacientes que se agregó tratamiento con insulina en algún momento del embarazo

Figura 9. Universo de estudio y tamaño de la muestra.

En la siguiente tabla se muestran las variables consideradas en el presente estudio.

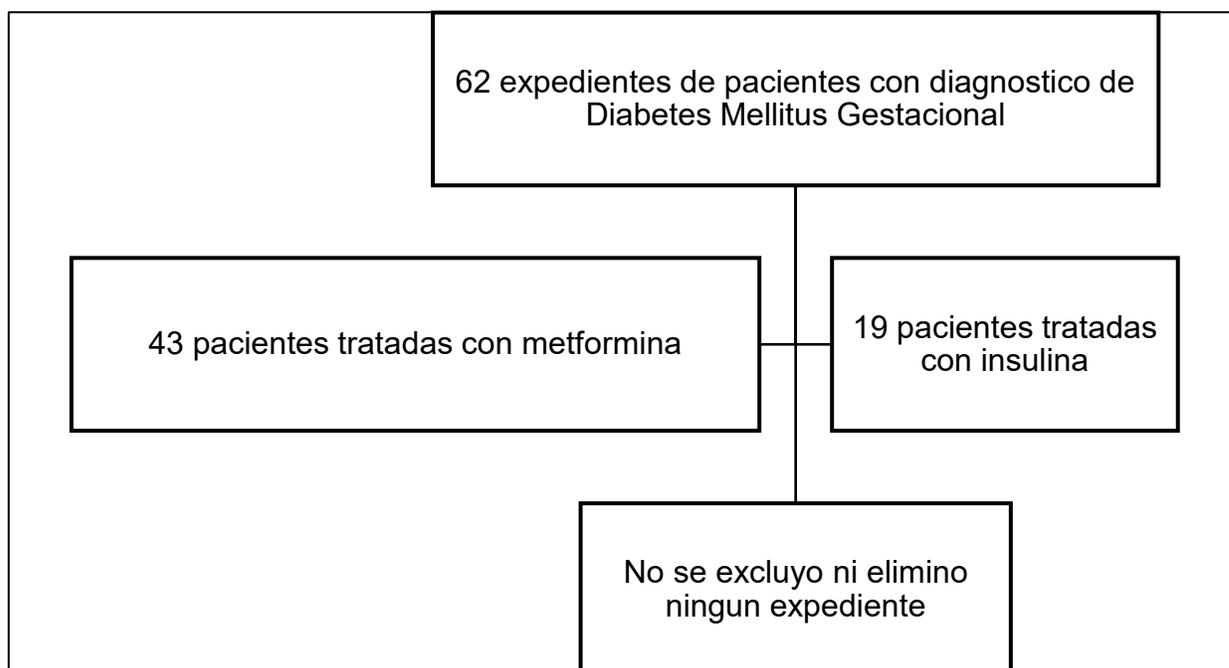


TABLA 9. Descripción operacional de las variables.

VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICION
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Cuantitativa discreta	15, 16, 17...
Escolaridad	Periodo de tiempo que una persona asiste a la escuela para estudiar, especialmente que dura la enseñanza obligatoria	Cualitativa politómica	Analfabeta, primaria, secundaria, preparatoria, licenciatura, maestría, doctorado
Estado civil	situación jurídica concreta de un individuo con respecto a la familia, el estado o nación a la que pertenece	Cualitativa politómica	Casada, soltera, viuda, divorciada.
Ocupación	Actividad o trabajo que desempeña un individuo	Cualitativa politómica	Docente, secretaria, abogada, etc.
Control de glucosa en ayuno materna (mg/dL)	Nivel de glucosa menor a 92 mg/dl tomado de muestra sanguínea con 8 hrs previas de ayuno	Cualitativa dicotómica	Si o no

Hemoglobina glicosilada	Nivel promedio de glucosa en sangre en los últimos tres meses	Cuantitativa continua	%
Peso del producto al nacimiento	Peso del producto al finalizar la gestación	Cuantitativa continua	Kg
Edad gestacional al nacimiento	Sistema estandarizado para cuantificar la progresión del embarazo	Cualitativa discreta	Termino/pretérmino
Malformaciones	Defecto en la anatomía o funcionamiento de un órgano o sistema desde el momento del nacimiento	Cualitativa dicotómica	Si/No
Efecto adverso de metformina en madre	Cualquier respuesta nociva, no intencionada y que se produce a las dosis habituales de un fármaco	Cualitativa dicotómica	Si o No
Efecto adverso de metformina en el producto	Cualquier respuesta nociva, no intencionada y que se produce a las dosis habituales de	Cualitativa dicotómica	Si o No

	un fármaco en el recién nacido		
Vía de terminación del embarazo	Vía por la cual se resuelve la gestación	Cualitativa dicotómica	Parto o Cesárea
Peso materno al inicio del embarazo	Peso de la paciente al diagnóstico del embarazo	Cuantitativa continua	Kg
Peso materno al final del embarazo	Peso de la paciente al momento de la resolución del embarazo	Cuantitativa continua	Kg
Ganancia ponderal materna	Aumento en kg desde el diagnóstico de la gestación	Cuantitativa Continua	Kg
Semanas de gestación al diagnóstico de GDM	Semanas a las cuales fue diagnosticada la paciente	Cuantitativa continua	Semanas de gestación
Amenaza de parto pretérmino	Actividad uterina regular (1/10, 4/20, 6/60), <2cm de dilatación o >80% de borramiento	Cualitativa dicotómica	Si o No
Apgar al nacimiento	Método de adaptación y vitalidad del recién nacido al nacimiento	Cuantitativa discreta	0-10

Silverman	Escala utilizada para determinar dificultad respiratoria	Cuantitativa discreta	0-10
Hospitalizaciones	Requirió internamiento durante el embarazo	Cualitativa dicotómica	Si//No
Antecedente de GDM en embarazo previo	Paciente presento en gestaciones anteriores GDM	Cualitativa dicotómica	Si//No
Consultas de control prenatal	Número de consultas durante el embarazo	Cuantitativa Discreta	0, 1, 2...

Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS statistics 19 se realizó análisis univariado para variables cuantitativas con distribución normal Se realizo análisis bivariado a las variables cualitativas con prueba de chi cuadrada con intervalo de confianza del 95%. Las variables continuas se compararon mediante prueba de U de Mann-Whitney. Un valor de $p < 0.05$ fue aceptado como estadísticamente significativo.

Hoja de recolección de datos: se utilizó el formato descrito en el anexo 1.

RESULTADOS

Después de aplicar los criterios de selección se incluyó un total de 62 expedientes de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus gestacional atendidas en el Hospital Regional 1° de Octubre de enero del 2018 a diciembre del 2020. La edad promedio de las pacientes fue de 36.2 años, la paciente más joven de 20 años y la mayor con una edad de 40 años.

Predominaron las ocupaciones administrativas y docentes ocupando entre ambas más del 60% de todas las pacientes.

Respecto a la escolaridad casi el 63% tuvieron un grado de licenciatura. Por lo que tomando en cuenta los datos del INEGI 2020 en cuanto promedio de escolaridad en la población femenina, nuestra muestra se encontró por arriba de la media de escolaridad nacional.

El principal estado civil fue casada y en cuanto a religión la principal fue católica, la cual es la religión más frecuente en México.

Tabla 10.- Características sociodemográficas de las mujeres participantes en el estudio

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Ocupación		
Administrativo	22	35.48%
Docente	19	30.65%
Hogar	13	20.97%
Enfermera	3	4.84%
Secretaria	1	1.61%
Investigador	1	1.61%
Médico	1	1.61%
Limpieza	1	1.61%
Abogada	1	1.61%
Total	62	100.00%
Escolaridad		
Licenciatura	39	62.90%
Bachillerato	11	17.74%
Posgrado	6	9.68%
Secundaria	5	8.06%

Primaria	1	1.61%
Total	62	100.00%
Estado civil		
Casada	33	53.23%
Unión Libre	23	37.10%
Soltera	6	9.68%
Total	62	100.00%
Religión		
Católica	55	88.71%
Otro	4	6.45%
Cristiana	3	4.84%
Total	62	100.00%

En cuanto a los antecedentes personales patológicos y gineco obstétricos, se identificó que el 30.65% tuvo antecedente de DMG durante el embarazo previo; En cuando al tratamiento farmacológico durante el embarazo actual se encontró con mayor frecuencia el uso de metformina con un 62.9% en comparación con el uso de insulina que tuvo una proporción de uso del 37.1%, además, el 12.9% de las pacientes presentó hospitalización a lo largo del embarazo y como otra complicación de importancia el 14.52% de las pacientes refirió un evento de amenaza de parto pretérmino. Así mismo se encontró una alta proporción de embarazos resultado vía cesárea con una proporción del 95.16%, cifra elevada que puede explicarse por las múltiples complicaciones que puede presentar una paciente con diabetes mellitus gestacional. Estos datos se refuerzan con los datos cuantitativos, por ejemplo, se identificó una media de 2.5 embarazos y de ellos la media de cesáreas fue de 1.6. En general se logró un diagnóstico oportuno de la GDM debido a que la media de semanas de gestación al diagnóstico fue de 28.7 y en cuanto a la ganancia ponderal la media y mediana de la muestra fue de 8.5 para ambas medidas de tendencia central. Otro hallazgo interesante y en el que se debe poner atención es la variabilidad de la glucosa sérica en ayuno, debido a que a pesar de que la media fue de 108.9 mg/dL se encontraron valores mínimos de 58 mg/dL y un valor máximo de 384 mg/dL, lo que puede traer mayor riesgo de complicaciones agudas y crónicas tanto para la madre como para el recién nacido.

Tabla 11.- Análisis descriptivo de las características maternas de las pacientes incluidas en el estudio

Variable	Media	Desviación estándar	Mediana	Rango Inter cuartil	Mínimo	Máximo
Número de embarazos	2.5	1.3	2.0	2.0	1.0	6.0
Número de partos	0.3	0.7	0.0	0.0	0.0	4.0
Número de cesáreas	1.6	0.9	1.0	1.0	0.0	4.0
Número de abortos	0.6	0.9	0.0	1.0	0.0	5.0
Número de embarazos ectópicos	0.2	1.2	0.0	0.0	0.0	9.0
Semanas de gestación del diagnóstico de DMG	28.7	4.5	28.5	4.5	12.3	36.5
Peso inicial	77.1	13.8	75.0	18.5	50.0	113.0
Peso final	85.1	13.3	85.0	16.1	50.0	125.0
Ganancia ponderal	8.5	5.9	8.5	7.3	0.0	27.0
Glucosa en ayuno	108.9	50.1	91.5	46.5	58.0	384.0

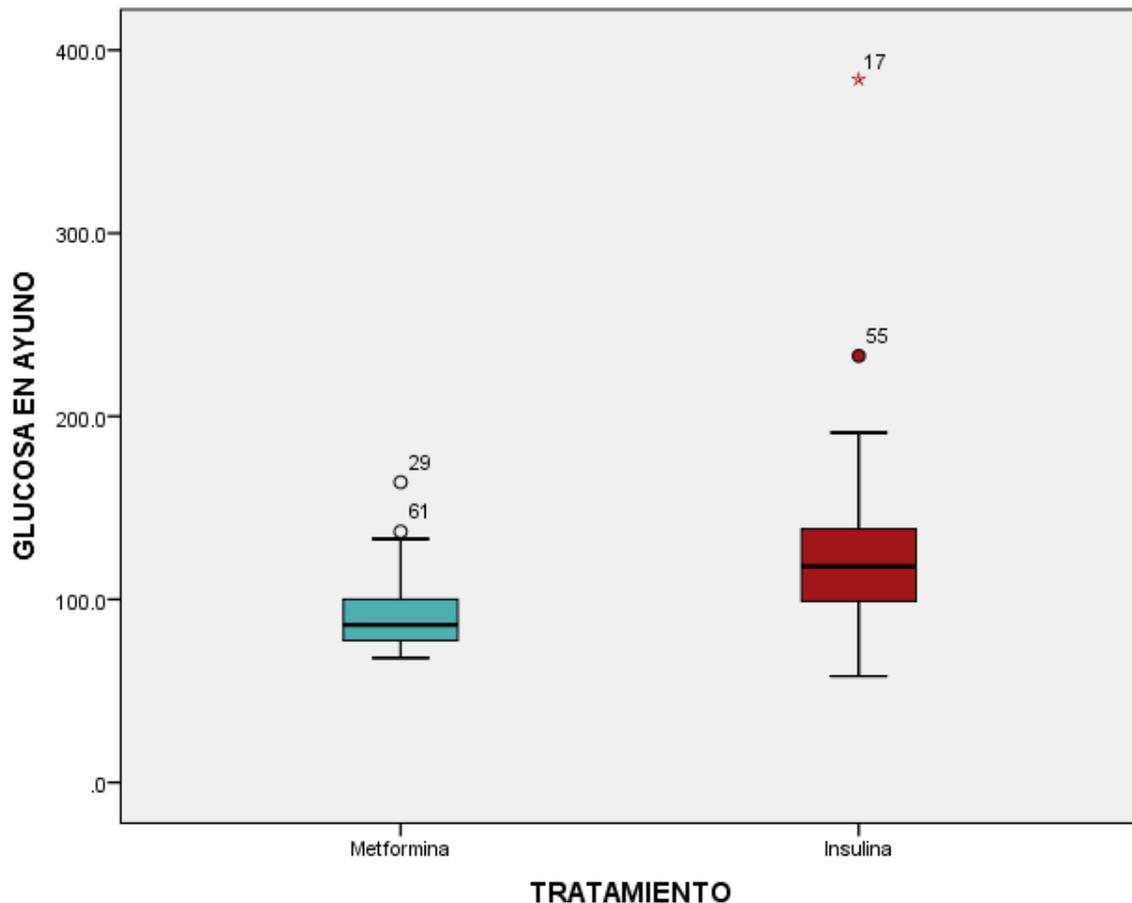
La mediana de edad gestacional revela en términos generales nacimientos de término, con un peso normal tanto por la media como la mediana, teniendo como valores menos comunes productos con bajo peso para edad gestacional o macrosómicos. Además, de manera general tuvieron un APGAR adecuado al nacimiento, 5 y 10 minutos.

Tabla 12.- Análisis descriptivo de las características perinatales de los recién nacidos incluidos

Variable	Media	Desviación estándar	Mediana	Rango Inter cuartil	Mínimo	Máximo
Edad gestacional al nacimiento	37.6	1.6	38.0	2.5	32.0	40.2
Peso al nacimiento	3128.4	595.0	3175.0	672.5	1625.0	4415.0
Apgar al nacimiento	7.9	0.5	8.0	0.0	6.0	9.0
Apgar 5 minutos	8.8	0.4	9.0	0.0	8.0	9.0
Apgar 10 minutos	9.0	0.0	9.0	0.0	9.0	9.0
Silverman	0.8	1.2	0.0	1.3	0.0	5.0

Al momento de comparar el tratamiento farmacológico de las pacientes con GDM (Metformina contra insulina), se observó que la media de glucosa en ayuno en el grupo bajo tratamiento con metformina fue de 92.4 mg/dL, mientras que el grupo en manejo con insulina tuvo una media de 133.3 mg/dL empleando la prueba de hipótesis de U de Mann-Whitney se observa un valor de $p=0.0017$ con lo que se interpreta una diferencia de la media de glucosa en ayuno estadísticamente significativa favoreciendo al grupo con tratamiento a base de metformina.

Gráfico 1. Distribución de la glucosa en ayuno por tipo de tratamiento farmacológico, medidas de tendencia central y dispersión



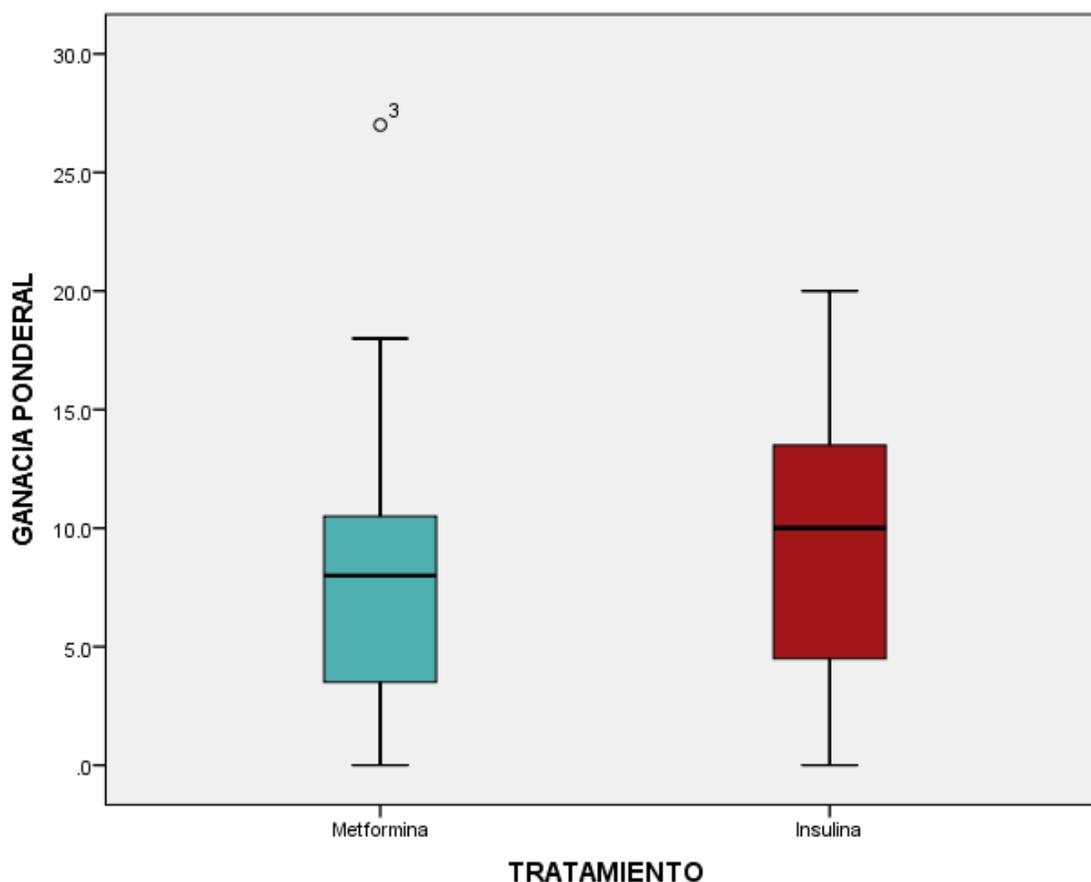
Estos datos cobran mayor relevancia al compararlos con la probabilidad de hospitalizaciones, en donde se puede observar una menor probabilidad de hospitalización en el grupo de paciente con manejo a base de metformina RM 0.15 (0.02-0.83) probabilidad que usando prueba de chi cuadrada se obtiene un valor de $p= 0.04$ lo cual se considera estadísticamente significativo.

Tabla 13.- Asociación entre tipo de tratamiento farmacológico con variables maternas.

		RESOLUCION DEL EMBARAZO			Razón de momios	Intervalo de confianza a 95%	Chi cuadrada	Valor de p
		Parto	Cesárea	Total				
Tratamiento	Metformina	2	37	39	1.19	(0.10-13.88)	0.19	1.00
	Insulina	1	22	23				
	Total	3	59	62				
HOSPITALIZACION								
		Si	No					
Tratamiento	Metformina	2	37	39	0.15	(0.02-0.83)	5.65	0.04
	Insulina	6	17	23				
	Total	8	54	62				
APP								
		Si	No					
Tratamiento	Metformina	4	35	39	0.41	(0.09-1.72)	1.54	0.27
	Insulina	5	18	23				
	Total	9	53	62				

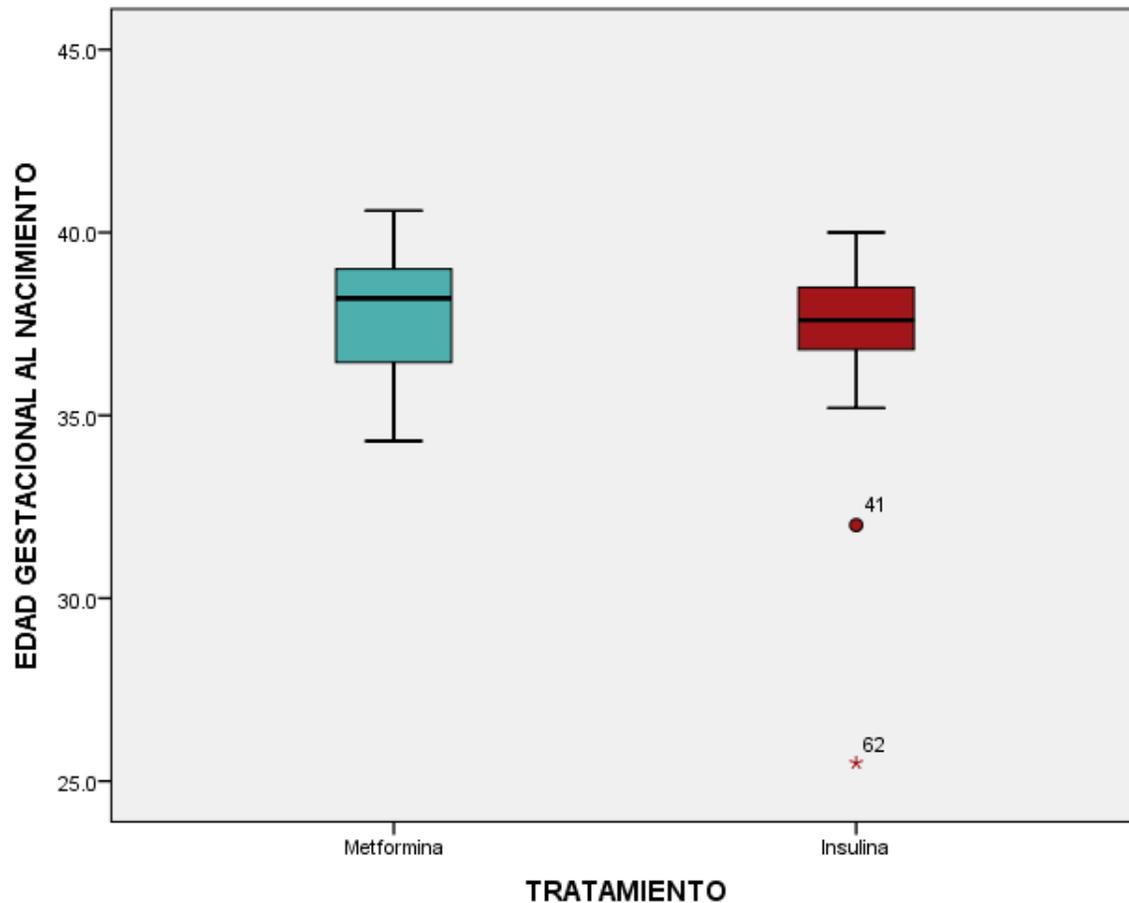
En cuanto al análisis de la ganancia ponderal el grupo con tratamiento a base de metformina la media de ganancia fue de 7.8 kg mientras que el grupo con insulina tuvo una ganancia de 9.1 kg, aunque existe diferencia, usando prueba U de Mann-Whitney la diferencia no estadísticamente significativa $p=0.3090$. En investigaciones posteriores se podrían considerar otras variables como dieta o actividad física entre otras variables del estilo de vida para observar la interacción con otras variables.

Gráfico 2.- Distribución de la ganancia ponderal por tipo de tratamiento farmacológico, medidas de tendencia central y dispersión



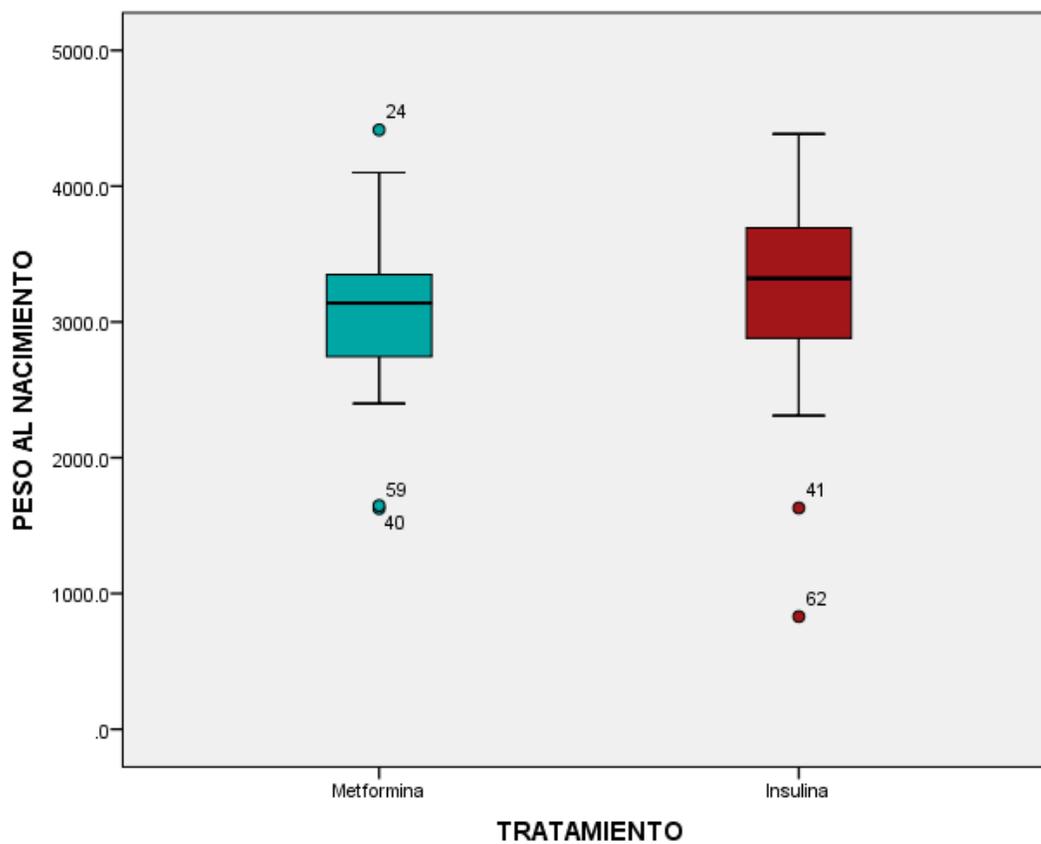
Al comparar la edad gestacional al nacimiento no se encontró diferencia estadísticamente significativa con una media de SDG de 38 en el grupo de metformina contra una media de 37 SDG en el grupo con manejo a base de insulina.

Gráfico 3.- Distribución de la edad gestacional al nacimiento por tipo de tratamiento farmacológico, medidas de tendencia central y dispersión



El peso de los recién nacidos en ambos grupos fue normal, en el grupo con uso de metformina la media fue de 3047 gr, mientras que en el grupo con insulina fue de 3024 gr, lo cual no representó una diferencia estadísticamente significativa al usar U de Mann-Whitney $p= 0.1121$.

Gráfico 4.- Distribución del peso al nacimiento por tipo de tratamiento farmacológico, medidas de tendencia central y dispersión



Por último, se analizó la frecuencia de efectos adversos para ambos tipos de tratamiento farmacológico, encontrando una proporción de 4.84% de pacientes con efectos adversos a la metformina contra un 3.23% en el grupo de insulina, lo cual no representa una diferencia de importancia. Además de que en la muestra no se encontró presencia de malformaciones fetales.

Tabla 14.- Descripción de los efectos adversos del tratamiento farmacológico

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Presencia de efectos adversos con metformina		
Si	3	4.84%
No	59	95.16%
Tipo de efectos adversos con metformina		
Ninguno	59	95.16%
Amenaza de parto pretérmino	3	4.84%
Presencia de efectos adversos con insulina		
No	60	96.77%
Si	2	3.23%
Tipo de efectos adversos con insulina		
Ninguna	60	96.77%
Macrosomía	2	3.23%

DISCUSION

La Diabetes Mellitus Gestacional es una enfermedad que afecta de manera importante a la población mexicana, esto debido a que nuestra población al ser latina presenta un mayor riesgo de presentar esta patología. (3, 4, 5)

Actualmente en tratamiento de la Diabetes Mellitus Gestacional es controvertido, la ACOG y la ADA no han recomendado el uso de metformina como tratamiento de primera línea para esta enfermedad debido a la falta de estudios concluyentes sobre la misma. (4, 3)

En nuestro estudio se encontró que las pacientes que fueron tratadas con metformina presentaron mejor control glucémico que aquellas tratadas con insulina, tal como Rowan y cols lo describieron en su estudio, igualmente no se encontró presencia de efectos adversos significativos en las pacientes que tomaron terapia oral; esto puede deberse a que el tratamiento con insulina no siempre es bien aceptado por las pacientes debido a la dificultad e incomodidad en su aplicación; por ende podemos intuir que el mejor control glucémico se debió a un mejor apego al tratamiento médico. (28)

En nuestro estudio no encontramos diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la ganancia ponderal ($p=0.3090$), comparado con Ashoush y cols quienes encontraron menor ganancia ponderal en el grupo tratado con metformina. (29)

Ainuddin y cols encontraron por su parte un peso de producto al nacimiento menor y morbilidad fetal mas baja en el grupo tratado con metformina; sin embargo en nuestro estudio no se encontró diferencia significativa en estos dos parámetros, podemos inferir que al presentar producto con peso <4000 gr (macrosómicos), existió menor frecuencia de complicaciones maternas.

En nuestro estudio no se encontró aumento de la frecuencia de parto pretermino en las pacientes tratadas con metformina RM 0.41 (0.09-1.72); coincidiendo con el metaanálisis realizado por Lanlan Guo y cols. Así mismo no se encontró diferencia significativa en relación a la vía de resolución del embarazo esto debido a que la proporción de cesarea fue del 95.16%, una cifra elevada que se pudiera explicar

debido a que nuestra institución es un hospital de tercer nivel y en general la proporción de partos es baja. ⁽³³⁾

En relación con la hemoglobina glucosilada en nuestro estudio se tuvo un sesgo debido a que no todos los expedientes contaban con dicho estudio; además no se contaba con las bitácoras de glucosa posprandial 2 hr, que nos hubiera dado un mejor panorama sobre el control de las pacientes.

En cuanto al peso del recién nacido nuestro estudio no conto con diferencia significativa ($p=0.1121$) en las pacientes tratadas con metformina o insulina.

La edad gestacional al nacimiento en las pacientes fue similar en ambos grupos, presentando una media de 38 sdg para las pacientes con metformina y 37 sdg para las pacientes con insulina; ambos valores demostrando que en ambos grupos los productos fueron de termino en su gran mayoría lo que implica mejor Apgar la nacimiento y menor frecuencia de ingreso a unidad de cuidados intensivos.

Nuestro estudio encontró que las pacientes que fueron tratadas con metformina presentaron menor probabilidad de hospitalización RM o.15 (0.02-0.83), al usar chi cuadrada se obtuvo un valor de $p=0.04$; con significancia estadística; esto puede ser debido a como se comentó anteriormente; las pacientes tratadas con metformina tienen mejor apego a tratamiento y por ende mejor control glucémico y menor probabilidad de ser hospitalizadas durante su embarazo.

En nuestro estudio ninguna paciente presento ningún efecto adverso materno ni fetal asociado al consumo de metformina, lo que indicaría que este medicamento es seguro en nuestra población.

CONCLUSIÓN

Con base en los resultados obtenidos podemos inferir que el diagnóstico de las pacientes fue oportuno, obteniendo recién nacidos en su mayoría de término, con adecuado peso al nacer y con una buena calificación de Apgar para ambos grupos. En este estudio podemos concluir que la metformina parece ser un mejor tratamiento para las pacientes con Diabetes Mellitus gestacional; esto debido a que presenta un mejor control glucémico, así como menor frecuencia de hospitalizaciones.

En cuanto a las demás variables perinatales no se observó diferencia significativa; por lo encontrado en nuestro estudio parece ser una mejor opción terapéutica la metformina, ya que presenta resultados similares en comparación con la terapia estándar; además de la mejoría en cifras de glucosa y la disminución en la hospitalización durante el embarazo. De acuerdo con esto el tratamiento deberá basarse de acuerdo con los resultados en el control glucémico.

Al no contar con estudios realizados en nuestra institución no se puede hacer una comparación; lo que implica un sesgo en este estudio, al haber sido un estudio retrospectivo con las limitaciones que esto conlleva se requieren más estudios de preferencia ensayos clínicos que nos den un mejor panorama acerca del control de las pacientes que padecen esta patología y así determinar con certeza si la metformina es una mejor opción terapéutica.

Cabe mencionar que las pacientes que presentan Diabetes Mellitus Gestacional tienen un riesgo de hasta el 70% de desarrollar Diabetes Mellitus en 5 años; además de requerir una curva de tolerancia oral a la glucosa 6 semanas posteriores a la resolución de la gestación para determinar si existe la persistencia de esta patología. (3, 4, 5)

La consecuencia lógica de esta situación es que debemos de fomentar un adecuado estudio y seguimiento de las pacientes que presente factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad, realizar un adecuado cribado de esta, ofrecer un tratamiento y seguimiento oportuno para así disminuir la morbimortalidad asociada a la Diabetes Mellitus Gestacional.

REFERENCIAS

1. Moyce BL, Dolinsky VW. Maternal β -Cell Adaptations in Pregnancy and Placental Signalling: Implications for Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11).
2. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014;103(2):176–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.003>
3. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gestational Diabetes Mellitus. 2018;132(138):18–34.
4. Of S, Care diabetes M. Updates to the Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(9):2045–7.
5. Barrett HL, Nitert MD, McIntyre HD, Callaway LK. Normalizing metabolism in diabetic pregnancy: Is it time to target lipids? *Diabetes Care*. 2014;37(5):1484–93.
6. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Secretaría de Salud; 03/11/2016. 1987;22(5):535–41.
7. Ernst S, Demirci C, Valle S, Velazquez-Garcia S, Garcia-Ocaña A. Mechanisms in the adaptation of maternal β -cells during pregnancy. *Diabetes Manag* [Internet]. 2011;1(2):239–48. Available from: <http://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/dmt.10.24>
8. Butler AE, Cao-Minh L, R. Galasso, Rizza RA, Corradin A, Cobelli C, et al. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia*. 2010;53(10):2167–76.
9. Bonner-Weir S, Guo L, Li WC, Ouziel-Yahalom L, Lysy PA, Weir GC, et al. A Possible Pathway for Beta-Cell Replenishment. *Rev Diabet Stud*. 2012;9(4):407–16.
10. Baeyens L, Hindi S, Sorenson RL, German MS. β -Cell adaptation in pregnancy. *Diabetes, Obes Metab*. 2016;18(Suppl 1):63–70.
11. Lencioni C, Resi V, Romero F, Lupi R, Volpe L, Bertolotto A, et al. Glucagon-like peptide-1 secretion in women with gestational diabetes mellitus during and after pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(9 SUPPL.):287–90.
12. Demirci C, Ernst S, Alvarez-Perez JC, Rosa T, Valle S, Shridhar V, et al. Loss of HGF/c-Met signaling in pancreatic β -cells leads to incomplete

- maternal β -cell adaptation and gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2012;61(5):1143–52.
13. Kim C. Gestational diabetes: Risks, management, and treatment options. *Int J Womens Health*. 2010;2(1):339–51.
 14. Schraenen A, De Faudeur G, Thorrez L, Lemaire K, Van Wichelen G, Granvik M, et al. mRNA expression analysis of cell cycle genes in islets of pregnant mice. *Diabetologia*. 2010;53(12):2579–88.
 15. Almaça, J.; Molina, J.; Menegaz, D.; Pronin, A.N.; Tamayo, A.; Slepak, V.; Berggren, P.-O.; Caicedo A. Human beta cells produce and release serotonin to inhibit glucagon secretion from alpha cells. *CELL REP*. 2017;17(12):3281–91.
 16. Liong S, Lappas M. Endoplasmic reticulum stress regulates inflammation and insulin resistance in skeletal muscle from pregnant women. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2016;425:11–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2016.02.016>
 17. Boyle KE, Hwang H, Janssen RC, DeVente JM, Barbour LA, Hernandez TL, et al. Gestational diabetes is characterized by reduced mitochondrial protein expression and altered calcium signaling proteins in skeletal muscle. *PLoS One*. 2014;9(9).
 18. Prentice KJ, Luu L, Allister EM, Liu Y, Jun LS, Sloop KW, et al. The furan fatty acid metabolite CMPF is elevated in diabetes and induces β cell dysfunction. *Cell Metab* [Internet]. 2014;19(4):653–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2014.03.008>
 19. Retnakaran R. Adiponectin and β -cell adaptation in pregnancy. *Diabetes*. 2017;66(5):1121–2.
 20. Hill DJ. Placental control of metabolic adaptations in the mother for an optimal pregnancy outcome. What goes wrong in gestational diabetes? *Placenta* [Internet]. 2018;69(2017):162–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.01.002>
 21. Jansson, N.; Rosario, F.J.; Gaccioli, F.; Lager, S.; Jones, H.N.; Roos, S.; Jansson, T.; Powell TL. Activation of placental mTOR signaling and amino acid transporters in obese women giving birth to large babies. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;97(12):4578–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071162>
 22. Chen J, Tan B, Karteris E, Zervou S, Digby J, Hillhouse EW, et al. Secretion of adiponectin by human placenta: Differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia*. 2006;49(6):1292–302.
 23. Metzger BE. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676–82.
 24. Fuller KP, Borgida AF. Gestational diabetes mellitus screening using the one-step versus two-step method in a high-risk practice. *Clin Diabetes*. 2014;32(4):148–50.

25. Olivares Reyes J, Arellano Plancarte A. Bases Moleculares De La Acción De La Insulina. *REB*. 2008;27(1):9–18.
26. José Á, Revollo F. Fisiología de la secreción de insulina y glucagón. *Asoc Colomb Endocrinol* [Internet]. 2007;23(3):7–11. Available from: https://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/10/Fisiologia_de_la_Secrecion_de_Insulina_AJ_Fortich.pdf
27. Castro-Martínez MG, Castillo-Anaya V, Ochoa-Aguilar A, Godínez-Gutiérrez SA. La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. *Med Interna Mex*. 2014;30(5):562–74.
28. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR MM. Metformin Versus Insulin for the Treatment of Gestational A Behavioral Intervention to. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2):373–6.
29. Ashoush S, El-Said M, Fathi H, Abdelnaby M. 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;42(6):640–7.
30. Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, Drake AJ, Forbes S, Newby DE, et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):778–86.
31. Beyuo T, Obed SA, Adjepong-Yamoah KK, Bugyei KA, Oppong SA, Marfoh K. Metformin versus insulin in the management of pre-gestational diabetes mellitus in pregnancy and gestational diabetes mellitus at the Korle Bu Teaching Hospital:A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(5):1–10.
32. 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 Pract* [Internet]. 2015;107(2):290–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.10.001>
33. Id JLT, Id CEA, Ozanne SE. Neonatal , infant , and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes : A systematic review and meta-analysis. 2019;1–20.
34. Ghomian N. The efficacy of metformin compared with insulin in regulating blood glucose levels during gestational diabetes mellitus : A randomized clinical trial. 2018;(June).

ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN

Hospital Regional 1º de Octubre

Metformina _____ Insulina _____
 Fecha _____
 Nombre _____ RFC _____

 Edad ____ Ocupación _____ Escolaridad _____
 Estado civil _____
 Religión _____ Antecedente de Diabetes
 Gestacional _____
 Embarazos _____ Partos _____ Cesáreas _____ Abortos _____
 Ectópicos _____
 Semanas a la que se diagnosticó la diabetes
 gestacional _____
 Peso materno al inicio del embarazo _____ Peso materno al final del
 embarazo _____
 Ganancia ponderal materna _____ Consultas de control
 prenatal _____
 Hospitalizaciones ____ Amenaza de parto pretérmino ____ Vía de terminación del
 embarazo _____
 Glucosa en ayuno _____ Hemoglobina
 glicosilada _____
 Efectos adversos maternos con metformina _____
 Cuáles _____
 Edad gestacional al nacimiento _____ Peso del producto al
 nacimiento _____
 Efecto adverso de metformina en el producto _____
 Cuáles _____
 Apgar al nacimiento _____ Silverman al
 nacimiento _____
 Malformaciones fetales _____