



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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 3
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”**

***Factores de riesgo asociados a falla terapéutica en pacientes
con metformina como tratamiento de primera línea para la
diabetes gestacional.***

Registro: R-2019-3504-027

T E S I S

Para obtener el título de especialista en

MEDICINA MATERNO FETAL.

PRESENTA:

Dra. Natalia Julieta Cambranis Rodríguez.

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Dra. María Nallely Moreno Uribe.

INVESTIGADOR ASOCIADO:

Dra. Mary Flor Díaz Velázquez.

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Nombre: Dra. María Nallely Moreno Uribe.
Área de adscripción: Médico Adscrito al servicio de Medicina Materno Fetal.
Domicilio: Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono: 57245900 Extensión 23707 y 23708
Correo electrónico: moreno.uribe.nallely@gmail.com
Matrícula IMSS 98368188

INVESTIGADOR ASOCIADO ADSCRITO AL IMSS.

Nombre: Dra. Mary Flor Díaz Velázquez.
Área de adscripción: Jefa de División de Obstetricia.
Domicilio: Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono: 57245900 Extensión 23707 y 23708
Correo electrónico: dramaryflordiaz@gmail.com
Matrícula IMSS 99151381

Nombre: Natalia Julieta Cambranis Rodríguez.
Área de adscripción: Residente de la especialidad de Medicina Materno Fetal.
Domicilio: Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono: 57245900 Extensión 23707 y 23708
Correo electrónico: nataliacambranisr@gmail.com
Matrícula IMSS 99195941

UNIDADES Y DEPARTAMENTOS DONDE SE REALIZÓ EL PROYECTO.

Unidad: UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN "La Raza" IMSS. Ciudad de México.
Delegación: Norte DF.
Dirección: Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Ciudad: Ciudad de México.
Teléfono: 55-57-24-59-00



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3504.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 009 2018072

FECHA Miércoles, 29 de mayo de 2019

Dra. MARIA NALLELY MORENO URIBE

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Factores de riesgo asociados a falla terapéutica en pacientes con metformina como tratamiento de primera línea para la diabetes gestacional**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3504-027

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Rosa María Arce Herrera
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ

Director de Educación e Investigación en Salud

DRA. VERÓNICA QUINTANA ROMERO

Jefa de División de Educación en Salud

DR. JUAN ANTONIO GARCÍA BELLO

Jefe de la División de Investigación en Salud

DRA. MARÍA NALLELY MORENO URIBE

Profesora Titular del Curso y Tutora de tesis

AGRADECIMIENTOS.

Primeramente, agradezco a Dios por haberme permitido llegar hasta este punto y lograr mis objetivos.

Agradezco de manera especial a mi madre Ma. Isabel, por darme todos los días ejemplo de lucha, tenacidad, fortaleza, coraje, por siempre estar a mi lado y tener las palabras correctas en los momentos oportunos, por apoyarme en absolutamente toda locura que he querido hacer y cuya infinita confianza en mí me ha hecho creer que no existen imposible.

A mi padre Manuel, que, aunque al igual que yo no somos de muchas palabras, se que siempre puedo contar con su apoyo, por ser un ejemplo de perseverancia, y por enseñarme a siempre seguir adelante.

A mis hermanos Tony y Erick porque sé que siempre cuento con ustedes.

A Leo, quien después de tantos años, sigues siendo parte fundamental, siempre motivándome y ayudándome muy a tu manera. Te lo agradezco muchísimo.

Gracias de corazón a mi asesor y maestra Dra. Nallely Moreno por su paciencia, dedicación, motivación, apoyo, incluso preocupación y ocupación por nuestra enseñanza, siempre al pendiente de todos nosotros, ha hecho fácil lo difícil. Ha sido un privilegio poder contar con su guía y ayuda.

Al Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 y a todos los médicos del Servicio de Materno Fetal, por hacerme sentir como en casa.

Y finalmente gracias a todas aquellas personas que, de una manera u otra, han sido claves en mi vida profesional, y por extensión en la personal, maestros, familia y amigos, mil gracias.

ÍNDICE.

RESUMEN...	7
INTRODUCCIÓN.	8
JUSTIFICACIÓN.	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	13
OBJETIVOS.	14
Objetivo general.	14
Objetivos específicos.	14
HIPÓTESIS	15
MATERIAL Y MÉTODOS.	16
Diseño de estudio.	16
Población de estudio	16
Lugar de estudio.	16
Criterios de inclusión.	16
Criterios de no inclusión.	17
Criterios de exclusión.	17
Forma de selección de los participantes.	17
TAMAÑO DE MUESTRA.	18
VARIABLES.	19
DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO.	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	23
PROCESAMIENTO DE DATOS.	24
ASPECTOS ÉTICOS.	24
RESULTADOS.	26
Figuras y Gráficas.	31
DISCUSIÓN.	37
CONCLUSIONES.	40
PERSPECTIVA	40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	41
ANEXOS.	44
Cronogramas de actividades.	44
Hoja de recolección de datos.	45
Dictamen Comité de Ética en Investigación. (No es requerido).	46

Factores de riesgo asociados a falla terapéutica en pacientes con metformina como tratamiento de primera línea para la diabetes gestacional.

RESUMEN.

Antecedentes: Actualmente no se tienen indicaciones precisas para iniciar metformina como tratamiento de primera línea, la identificación temprana y correcta de los factores de riesgo en nuestra población con resistencia a la metformina, que necesitan dosis alta y/o insulina complementaria, puede aumentar la tasa de éxito de esta opción de tratamiento.

Objetivo: Determinar cuáles son los factores de riesgo asociados a falla terapéutica en pacientes con metformina como tratamiento de primera línea para la diabetes gestacional.

Material y métodos: estudio de cohorte, retrospectivo, longitudinal, observacional, analítico en pacientes puérperas que cursaron con diabetes gestacional e iniciaron metformina como tratamiento farmacológico de primera línea atendidas en el servicio de Medicina Materno Fetal en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" del CMN La Raza, en el período comprendido del 1 de enero al 31 de diciembre del 2018.

Resultados: Se incluyeron un total de 120 mujeres puérperas con diabetes gestacional que iniciaron con metformina como tratamiento de primera línea. El primer grupo logró metas terapéuticas solo con metformina. El segundo grupo falló al tratamiento inicial con metformina y necesitó agregar insulina. La glucosa sérica en ayuno > 94 mg/dl (OR 6.62 IC 95% 2.5-16.4), la dosis ponderal de metformina menor a 20 mg/kg/día (OR 4.45 IC 95% 1.948-10.18) y la edad gestacional menor a 24 semanas al iniciar tratamiento (OR 2.62 IC 95% 1.211-5.691), resultaron ser las variables más importantes. Al conjuntarlas en un modelo multivariado, se puede explicar hasta el 40% de falla terapéutica.

Conclusiones: Los niveles de glucosa sérica en ayuno y glucosa sérica postprandial al momento del diagnóstico, así como la dosis ponderal inicial de metformina, son los factores más importantes para predecir falla terapéutica a dicho fármaco.

Palabras claves: Diabetes gestacional, metformina, falla terapéutica, glucosa sérica en ayuno, glucosa sérica post prandial a la hora, índice de masa corporal.

INTRODUCCIÓN.

La diabetes gestacional es un padecimiento que se caracteriza por la intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad y que se reconoce por primera vez durante el embarazo, puede o no resolverse después de éste ^(1,2).

En México, la prevalencia de diabetes gestacional se reporta entre el 8.7 a 17.7 %. La mujer mexicana está en mayor posibilidad de desarrollar diabetes gestacional por pertenecer a un grupo étnico de alto riesgo ⁽³⁾.

Las pacientes que cursan con diabetes durante el embarazo presentan mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales como lo son las malformaciones congénitas, macrosomía, prematuridad, hipoglucemia neonatal, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia neonatal, síndrome de distrés respiratorio, muerte neonatal, preeclampsia, obesidad, además de consecuencias en el feto a largo plazo como enfermedad coronaria, hipertensión arterial crónica, dislipidemia, obesidad y diabetes mellitus tipo 2, así como un alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en los 10 años posteriores al embarazo ^(3,4).

Actualmente existen varios métodos para hacer diagnóstico de diabetes gestacional y se dividen de la siguiente manera:

Opción uno, consiste en dos pasos; paso 1, tamiz con 50 gramos de glucosa y medición a la hora post carga de glucosa, se debe realizar entre la semana 24 y 28 de gestación, no requiere ayuno y los resultados se interpretan de la siguiente manera: si a la hora se obtiene glucosa <135 mg/dl se considera normal y no se requieren más pruebas, si a la hora se obtienen cifras de 135-200 mg/dl se considera anormal y el paciente debe continuar con el paso 2, pero si a la hora presenta cifras \geq 200 mg/dl se considera diagnóstico de diabetes y no requiere más pruebas. El paso 2 consiste en realizar una curva de tolerancia a la glucosa con 100 gramos y mediciones en ayuno, a la hora, dos hora y tres horas, para hacer el diagnóstico es necesario tener dos valores alterados, los valores de referencia varían de acuerdo a la bibliografía consultada, entre las mas utilizadas esta la propuesta por Coustan y Carpenter quienes manejan cifras en ayuno de 95mg/dl, a

la hora 180mg/dl, a las 2 horas 155mg/dl y a las 3 horas 140mg/dl mientras que NDDG propone cifras en ayuno de 105mg/dl, a la hora 190mg/dl, a las dos horas 165mg/dl y a las 3 horas 145mg/dl ^(5,6,7,8).

La opción dos, consiste en un solo paso, y es la propuesta por la Sociedad Americana de Diabetes, incluye realizar una curva de tolerancia con 75 gramos de glucosa, requiere preferentemente 8 horas de ayuno y con un solo valor alterado se hace el diagnóstico; los parámetros son: ayuno ≥ 92 mg/dl, a la hora ≥ 180 mg/dl o a las dos horas ≥ 153 mg/dl; importante considerar que algunos de los hospitales que nos refieren pacientes, por falta de recursos, no se cuenta con curva de tolerancia a la glucosa, y la sola cifra en ayuno ≥ 92 mg/dl lo consideran diagnóstico y se inicia tratamiento a fin de reducir los resultados perinatales adversos ^(8,9,10).

No hay evidencia que apoye la superioridad entre las opciones de diagnóstico, la importancia radica en hacer el diagnóstico, se puede tomar en cuenta la infraestructura y recursos con los que cuente cada unidad médica ^(11,12,13).

Después del diagnóstico de diabetes gestacional, se debe iniciar tratamiento el cual esta diseñado para reducir la morbimortalidad perinatal, debe de individualizarse dependiendo de las características clínicas de cada paciente ⁽¹⁴⁾.

Las metas terapéuticas para la diabetes gestacional son: glucosa en ayuno ≤ 95 mg/dl, glucosa 1 hora postprandial ≤ 140 mg/dl, glucosa 2 horas postprandial ≤ 120 mg/dl, HbA1C $\leq 6.0\%$ y glucosa antes de dormir y en la madrugada 60 mg/dl. Otra categoría donde se debe ser mas estrictos incluye a las pacientes con un crecimiento fetal \geq percentil 90 y las cuales deben manejar glucosa en ayuno ≤ 80 mg/dl y glucosa 2 horas postprandial ≤ 110 mg/dl ^(14,15,16).

El pilar del tratamiento sigue siendo la terapia nutricional y la insulina, sin embargo el tratamiento con hipoglucemiantes orales y específicamente hablando de la metformina ha demostrado resultados similares, además de tener ciertas ventajas como lo es un menor costo, vía de administración mas cómoda, lo que mejora el apego al tratamiento, en niños expuesto a metformina durante el embarazo se a

observado una mejor distribución de la grasa, entre otros; en general es un fármaco que ha demostrado grandes beneficio en la población mexicana ^(17,18).

La metformina es un sensibilizador de insulina, inhibe la gluconeogénesis y liberación de glucosa hepática, mientras incrementa el consumo de glucosa por el músculo. Cruza la barrera placentaria y las concentraciones fetales son menores de la mitad de la concentración materna. No se ha demostrado que su uso en el primer trimestre aumente el riesgo de malformaciones congénitas. La Food and Drug Administration (FDA) la clasifica como riesgo B ⁽¹⁹⁾.

Una vez iniciado el tratamiento con metformina debe valorarse como se tolera, la dosis inicial recomendada es de 500-850 mg, incrementar 500mg en 1 a 3 tomas al día con los alimentos. Estos incrementos se deben de realizar por semana para disminuir los riesgos de efectos adverso y la dosis máxima es de 2,000 mg/día. Si la paciente desarrolla efectos secundarios, principalmente gastrointestinales después de dos a tres días, la dosis puede ajustarse para alcanzar la meta más rápidamente ^(19, 20).

Si bien, está establecido que el tratamiento farmacológico se debe iniciar cuando la dieta y el ejercicio no logran las cifras metas (glucosa <95mg/dl en ayuno y a la hora <140mg/dl) para el control de la glucosa en sangre en un período de dos semanas, no se tiene claramente establecido en que paciente o a partir de que cifras de glucosa se debe iniciar la metformina como primera línea, la guía de practica clínica de nuestro país menciona arbitrariamente algunas situaciones en las que se podría utilizar, las cuales incluye a pacientes con antecedente de síndrome de ovario poliquístico y tratamiento con metformina, pacientes con falla en la terapia médica nutricional, pacientes con IMC >35, glucosa en ayuno <110 mg/dl que no responden a tratamiento médico nutricional, edad gestacional al momento del diagnóstico por arriba de 25 semanas de gestación y sin historia previa de diabetes gestacional ^(21,22).

Algunos estudios como los realizados por Sherif Ashoush y colaboradores, se han dedicado a tratar de investigar que factores pueden estar involucrados en la falla

terapéutica de la metformina, entre sus resultados destaca que con la utilización de metformina (sin necesidad de insulina complementaria) las pacientes tiene menos ganancia de peso ($p < 0,001$) y una glucosa en ayuno más baja durante la primera y las últimas 2 semanas de tratamiento ($p = 0,014$ y $0,008$, respectivamente) en comparación con la monoterapia con insulina. La administración de suplementos de insulina en el grupo de metformina se relacionó con el índice de masa corporal inicial, HbA1c, la curva de tolerancia oral a la glucosa y el nivel medio de glucosa en la primera semana. El nivel de glucosa de 1 hora durante la curva de tolerancia oral a la glucosa inicial y el nivel de glucosa en ayunas promedio durante la primera semana de terapia fueron los dos parámetros independientes asociados con la necesidad de insulina complementaria. Las mujeres con glucosa a la hora >212 mg/dl y glucosa durante la primera semana de terapia >95 mg/dL tuvieron una relación de riesgo de 58.6 (IC 95%: 3.68-933.35, $p = 0.004$) y 11.5 (IC 95%: 2.77-47.34, $p = 0.0008$) respectivamente ⁽²³⁾.

Por lo tanto, es importante tener en cuenta que, cuando tiene éxito, la monoterapia con metformina es al menos tan efectiva como la insulina para controlar la diabetes gestacional, pero desafortunadamente se asocia con una mayor tasa de fracaso del tratamiento. La identificación temprana y correcta de los factores de riesgo en nuestra población con resistencia a la metformina, que necesitan dosis altas y / o insulina complementaria, puede aumentar la tasa de éxito de esta nueva opción de tratamiento ^(23, 24, 25).

JUSTIFICACIÓN.

En México, del total de mujeres que se embarazan, el 10% desarrollará diabetes gestacional, además, las mujeres que inician el embarazo con obesidad y/o tienen predisposición genética familiar, desarrollarán diabetes gestacional hasta en un 45%, causando esto, una enorme carga médica y económica.

La metformina, hipoglucemiante oral más utilizado para tratar la diabetes, cuenta con múltiples ventajas, destacando el bajo costo, seguridad y vía de administración mas cómoda, permitiendo mayor apego por parte de las pacientes; además recientemente ha ganado un gran interés y aceptación para su uso en la diabetes gestacional, actualmente está clasificada por la FDA entre los medicamentos con categoría B para uso en el embarazo. También se incluye en las directrices del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE) y en el boletín de práctica del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) como opción de tratamiento. Parece ser una opción atractiva, especialmente para pacientes de países en desarrollo, donde el costo y la falta de seguro médico son determinantes importantes del éxito de cualquier medicamento.

A pesar de todo lo mencionado, no existen criterios específicos para iniciar metformina como tratamiento de primera línea, por lo que la identificación temprana y correcta de los factores de riesgo en nuestra población con resistencia a la metformina, que necesitan dosis altas y/o insulina complementaria, puede aumentar la tasa de éxito de esta nueva opción de tratamiento y de esta forma prevenir o reducir no solo las complicaciones de la enfermedad, si no también el gasto económico que tanto genera la enfermedad.

Cabe señalar que, para nuestro conocimiento, hasta la fecha de elaboración de este estudio no existían en nuestro país estudios en los que se evaluarán factores de riesgo para determinar la falla terapéutica al uso de metformina de manera inicial, el presente estudio puede constituir como un primer precedente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las pacientes que cursan con diabetes durante el embarazo presentan mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales en comparación con la población general, aunado a la falla terapéutica, tienen mayor número de desenlaces adverso. En la unidad, el 60% de nuestras pacientes no alcanzan las metas terapéuticas establecidas, y este descontrol metabólico aumenta los costos de la atención por resultados adversos, por lo que resulta importante hacer una selección adecuada de pacientes ya que esto se podría disminuir e incluso prevenir.

La Unidad Médica de Alta especialidad Hospital de Ginecoobstetricia Número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Del Centro Médico Nacional La Raza es un hospital que concentra pacientes con diabetes, de las cuales, ya se tiene establecido que el tratamiento farmacológico se debe de iniciar cuando la dieta y el ejercicio no logran las metas terapéuticas en un período de dos semanas, sin embargo, no se cuenta con criterios claros para iniciar metformina como primera línea.

Numerosos estudios hoy en día hablan sobre los beneficios de dicho medicamento por lo que resulta sumamente importante hacer una identificación temprana y correcta de los factores de riesgo que influyen en la falla terapéutica en nuestra población, para de esa manera aumentar la tasa de éxito, prevenir o reducir las complicaciones.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a falla terapéutica en pacientes con metformina como tratamiento de primera línea para la diabetes gestacional?

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Identificar los factores de riesgo asociados a falla terapéutica en pacientes con metformina como tratamiento de primera línea para la diabetes gestacional.

Objetivos específicos.

- 1) Medir la proporción de pacientes que iniciaron tratamiento con metformina y necesitaron agregar insulina para alcanzar las metas terapéuticas (falla terapéutica).
- 2) Medir y comparar la glucosa sérica en ayuno y glucosa sérica una hora post prandial de las pacientes puérperas que recibieron tratamiento con metformina vs aquellas a las que se agregó insulina para alcanzar las metas terapéuticas.
- 3) Medir y comparar el Índice de Masa Corporal pregestacional de las pacientes puérperas que recibieron tratamiento con metformina vs aquellas a las que se agregó insulina para alcanzar las metas terapéuticas.
- 4) Medir y comparar la depuración de creatinina inicial de las pacientes puérperas que recibieron tratamiento con metformina vs aquellas a las que se agregó insulina para alcanzar las metas terapéuticas.
- 5) Medir y comparar la dosis ponderal de metformina inicial de las pacientes puérperas que recibieron tratamiento con metformina vs aquellas a las que se agregó insulina para alcanzar las metas terapéuticas.
- 6) Medir y comparar la ganancia de peso de las pacientes puérperas que recibieron tratamiento con metformina vs aquellas a las que se agregó insulina para alcanzar las metas terapéuticas.
- 7) Describir los criterios con los que se hizo diagnóstico de diabetes gestacional.
- 8) Determinar a que semanas se hizo diagnóstico de diabetes gestacional.
- 9) Determinar el tiempo en que se inició metformina posterior a no alcanzar las metas terapéuticas con dieta y ejercicio.
- 10) Describir las comorbilidades asociadas.
- 11) Describir la proporción de pacientes que asistieron a evaluación nutricional.

HIPÓTESIS

Hipótesis de investigación.

Los factores de riesgo asociados a falla terapéutica en pacientes con metformina como tratamiento de primera línea para la diabetes gestacional son: glucosa sérica en ayuno ≥ 110 mg/dl, glucosa 1 hora postprandial ≥ 150 mg/dl, IMC > 25 , depuración de creatinina baja al momento de iniciar el tratamiento con metformina y dosis ponderal de metformina.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño de estudio. Cohorte retrospectivo, longitudinal, observacional, analítico.

Población de estudio. Pacientes puérperas que cursaron con diabetes gestacional e iniciaron metformina como tratamiento farmacológico de primera línea atendidas en el servicio de Medicina Materno Fetal de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional La Raza, en el período comprendido del 1 de enero al 31 de diciembre del 2018.

Lugar de estudio. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México.

Criterios de inclusión.

- Pacientes puérperas (finalización del embarazo antes del 31 de diciembre del 2018) que cursaron con diabetes gestacional.
- Tratamiento farmacológico de primera línea con metformina.
- Pacientes en quienes se conozcan los niveles de glucosa sérica (mg/dl) con los que se inició metformina.
- Paciente en quienes se conozcan los niveles de glucosa sérica (mg/dl) con los que se inicio insulina.
- Pacientes a las que se pueda obtener el IMC pregestacional.
- Pacientes con alguna otra comorbilidad conocida (Hipertiroidismo, hipotiroidismo, hipertensión crónica, cardiopatía materna, lupus, alteraciones hematológicas, epilepsia).

Grupo 1: Pacientes que cuenten con los criterios referidos arriba y que culminaron el control metabólico utilizando solo metformina.

Grupo 2. Pacientes que cuenten con los criterios referidos arriba y que al haber comenzado con metformina como primera línea de tratamiento para la diabetes gestacional hubiesen tenido que agregar insulina para lograr el control metabólico.

Criterios de no inclusión.

- Diabetes pregestacional tipo 1 y 2.
- Pacientes con lesión renal aguda o crónica.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que comenzaron metformina con dosis subóptima y que se agregó insulina.

Forma de selección de los participantes.

Muestreo no probabilístico de casos por conveniencia.

TAMAÑO DE MUESTRA.

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra mediante la fórmula de evento por variable, considerando la inestabilidad de los datos cuando se incorporan distintas variables, por lo que se requieren más de 10 eventos en cada variable, para dar estabilidad a los resultados.

$$n = (x) \left[1 + \frac{p \text{ mayor}}{p \text{ menor}} \right]$$

Dónde:

X: número de variables x.

P mayor: prevalencia mayor en variables (%)

P menor: prevalencia menor en variables (%)

Utilizando el artículo de Sherif Ashoush, Mourrad El-Said, Hisham Fathi and Mohamed Abdelnaby. Identification of metformin poor responders, requiring supplemental insulin, during randomization of metformin versus insulin for the control of gestational diabetes mellitus. J. Obstet. Gynaecol. 2016; 42(6), 640–647.

Considerando todas las variables que estudiaron estos autores, el tamaño de muestra se calculó utilizando como prevalencia mayor a la glucosa 1 hora postprandial y prevalencia menor a la ganancia ponderal.

La sustitución de los valores de la siguiente forma:

X: número de variables (12)

P mayor: prevalencia mayor en variables (glucosa 1 hora postprandial: 65%)

P menor: prevalencia menor en variables (ganancia ponderal: 16%)

Y sustituyendo en la fórmula:

$$n = (12) \left[1 + \frac{65}{16} \right] = 60$$

Por lo tanto, se incluyeron 60 pacientes en cada grupo (primer grupo conformado por pacientes que lograron control solo con metformina, segundo grupo conformado por paciente que aún con metformina necesitaron de insulina para su control).

VARIABLES.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Variable de interés				
Falla terapéutica	Cuando los niveles de glucosa sérica en ayuno son persistentemente >95 mg/dl, y/o los niveles de 1 hora postprandial son persistentemente ≥ 140 mg/dl; con la necesidad de agregar insulina para el control.	En el expediente cuando se encontró indicada insulina después de haber iniciado metformina.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si / No
Glucosa sérica en ayuno	Glucosa sérica con un mínimo de ayuno de 8 horas.	Se consideró la primera glucosa sérica en ayuno reportada en el expediente por nuestro laboratorio clínico.	Cuantitativa Discreta	mg/dl
Glucosa 1 hora postprandial	Glucosa sérica la cual se toma 1 hora posterior de haber iniciado los alimentos.	Se consideró la primera glucosa 1 hora postprandial reportada en el expediente por nuestro laboratorio clínico.	Cuantitativa Discreta	mg/dl
Índice de masa corporal pregestacional	Relación del peso y talla del paciente, expresado como índice de masa corporal [peso (kg)/talla (m) ²].	Se consideró el peso y talla de la paciente registrados en la primera consulta de control prenatal en el primer trimestre o, en su defecto, la referida por la paciente.	Cualitativa Ordinal	Peso Bajo (<19) Peso Adecuado (19 - 24.9) Sobrepeso (24.0 - 29.9) Obesidad Grado 1 (30.0- 34.9) Obesidad Grado II (35.0- 39.9) Obesidad Grado III (> 40)

Depuración de creatinina	Se realizó el calculo de acuerdo a la ecuación Cockcroft-Gault: $140 - [\text{edad (años)} \times \text{peso (kg)} \times 0,85] / [72 \times \text{creatinina plasmática (mg/dl)}]$.	El calculo se realizó utilizando la primera creatinina sérica reportada por el laboratorio de nuestro hospital y considerando el peso del paciente referido en el expediente clínico en la consulta subsecuente.	Cuantitativa Continua	ml/min/1.73 m ² sc
Dosis ponderal de metformina	Dosis de metformina en mg/kg de peso al momento de la indicación inicial.	Dosis de metformina en mg/kg que se consignó en el expediente con la cual se inicio el tratamiento.	Cuantitativa Continua	mg/kg
Ganancia ponderal	Ganancia de peso durante la gestación.	Diferencia aritmética entre el último peso, menos el peso pregestacional, que se consignó en la nota de historia clínica.	Cuantitativa continua	Kg

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Variable potencialmente confusora.				
Criterios diagnósticos	Se consideran criterios diagnósticos para diabetes gestacional aquellas pruebas de uno o dos pasos que se encuentran especificados en la guía de practica clínica (GPC diabetes y embarazo actualización 2016). Se agregó también como criterio diagnóstico la glucosa sérica en ayuno, considerando que en algunos lugares no se cuenta con curva de tolerancia a la glucosa y que nuestro hospital inicia tratamiento a fin de reducir los resultados perinatales adversos.	Según la nota de referencia se evaluó si la paciente fue diagnosticada por: 1) Tamiz con 50 gramos: ≥ 200 mg/dl 2) Tamiz 50 gr (135-200 mg/dl) + CTOG 100 grs con dos valores alterados. 3) CTOG 75 grs con un solo valor alterado. 4) Otra: Glucosa sérica en ayuno ≥ 92 mg/dl.	Cualitativa Nominal	1) Tamiz con 50 grs: ≥ 200 mg/dl. 2) Tamiz con 50 grs (135 – 200 mg/dl) + CTOG 100 grs con dos valores alterados utilizado los siguientes criterios: <u>Coustan/Carpenter:</u> basal 95mg/dl, 1 hora 180mg/dl, 2 horas 155mg/dl y 3 horas 140 mg/dl. <u>NDDG:</u> basal 105mg/dl, 1h 190mg/dl, 2 h 165mg/dl y 3h 145mg/dl. 3) CTOG 75grs con un solo valora alterado: basal ≥ 92 mg/dl, 1h ≥ 180 mg/dl y 2h ≥ 153 mg/dl. 4) Otra: Glucosa sérica en ayuno ≥ 92 mg/dl.
Semanas de gestación al diagnóstico	Tiempo transcurrido en semanas a partir de la fecha de última menstruación o del ultrasonido del primer trimestre hasta el diagnóstico de diabetes gestacional.	Semana de gestación al diagnóstico, que se consignó en el expediente.	Cuantitativa Discreta	Semanas
Tiempo de inicio de Metformina	Tiempo de inicio de metformina posterior a no alcanzar las metas terapéuticas con dieta y ejercicio.	Días que transcurrieron entre el inicio de metformina, después de haber iniciado dieta y ejercicio.	Cuantitativa Continua	Días

Comorbilidad	Cualquier otra enfermedad que acompañe a la diabetes gestacional.	Otras enfermedades que estaban consignadas en el expediente, nota de referencia o en la historia clínica que no se debieron al embarazo.	Cualitativa Nominal	Hipotiroidismo. Hipertiroidismo. Cardiopatía materna. Hipertensión arterial. Lupus. Alteraciones hematológicas. Epilepsia. Ninguna. Otras.
Asistencia a evaluación nutricional	Herramienta fundamental que determina la ingesta de alimentos en un grupo específico, evalúa los hábitos alimenticios y estilo de vida.	Se tomó en cuenta la asignación de una dieta específica para paciente diabético (kilocalorías).	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si / No

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO.

1. La Dra. María Nallely Moreno Uribe, Dra. Mary Flor Díaz Velázquez, y la Dra. Natalia Julieta Cambranis Rodríguez acudieron a las hojas diarias de consulta externa para identificar a las pacientes con diabetes gestacional.
2. Una vez elaborado el listado, la Dra. María Nallely Moreno Uribe, Dra. Mary Flor Díaz Velázquez y la Dra. Natalia Julieta Cambranis Rodríguez acudieron al archivo clínico a solicitar los expedientes.
3. La Dra. Natalia Julieta Cambranis Rodríguez buscó en los expedientes clínicos las variables a estudiar.
4. La Dra. María Nallely Moreno Uribe, Dra. Mary Flor Díaz Velázquez y la Dra. Natalia Julieta Cambranis Rodríguez llenaron las hojas de recolección de datos.
5. La Dra. Natalia Julieta Cambranis Rodríguez transcribieron estos datos a una hoja de Excel creada para tal fin.
6. La Dra. Natalia Julieta Cambranis Rodríguez elaboraron y transcribieron los datos a SPSS y llevaron a cabo el análisis estadístico.
7. La Dra. María Nallely Moreno Uribe, Dra. Mary Flor Díaz Velázquez y la Dra. Natalia Julieta Cambranis Rodríguez redactaron el informe final y el manuscrito para publicación de los resultados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó estadística descriptiva para variables cuantitativas y cualitativas. Se utilizó medidas de tendencia central y de dispersión considerando la distribución de los datos. El análisis bivariado utilizó T Student o U Mann Whitney, además de tablas de 2x2 para obtener. OR se consideró estadísticamente significativo si se

encontraba una $p < 0.05$ así como análisis multivariado para riesgos ajustados. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS versión 22.0.

PROCESAMIENTO DE DATOS.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.0 y Microsoft Excel versión 2016.

ASPECTOS ÉTICOS.

Los investigadores garantizan que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación vigentes. De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación se consideró como sin riesgo y se realizó en una población vulnerable como lo es la mujer embarazada.

Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Dado que se trató de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardo de manera estricta y que el hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, se propuso a los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permitieran que se llevara a cabo sin consentimiento informado y fue aceptado.

Las pacientes no obtendrán algún beneficio directo puesto que se trató de un estudio retrospectivo. Sin embargo, se espera que los resultados nos permitan conocer mejor la enfermedad y, sobre todo, optimizar el tratamiento. Se trató de un estudio sin riesgo en el que sólo se revisaron de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio fue adecuado.

En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de recolección contienen información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información es conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expuso información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.

La muestra estuvo conformada de acuerdo al cálculo realizado mediante la fórmula de evento por variable, obteniendo un total de 60 pacientes en cada grupo de la siguiente manera:

Grupo 1: Pacientes que culminaron el control metabólico utilizando solo metformina.

Grupo 2. Pacientes que iniciaron con metformina como primera línea de tratamiento para la diabetes gestacional y tuvieron que agregar insulina para lograr el control metabólico.

La selección de pacientes se realizó por muestreo no probabilístico de casos por conveniencia.

La forma de asignar los beneficios a las participantes no aplico para este protocolo.

RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 120 mujeres puérperas con diabetes gestacional que iniciaron con metformina como tratamiento de primera línea. El primer grupo (60 n 100%) logro metas terapéuticas con metformina. El segundo grupo falló al tratamiento inicial con metformina (60 n) 100%; de estos el 10% no alcanzó metas terapéuticas a pesar de haber agregado insulina, (50 n) 90% respondió adecuadamente al tratamiento de metformina/insulina. Ver tabla 1, figura 1.

En la descripción general de la población, la mediana de la edad materna fue de 32 años, con un rango intercuartil de 9, la mediana de peso pregestacional fue de 80 kg con rango intercuartil de 20.3, la mediana de IMC pregestacional fue 32.3 kg/cm² con rango intercuartil de 6.6, la mediana de las semanas de gestación a las que se hizo el diagnóstico de diabetes gestacional fue de 26.4 semanas, con rango intercuartil de 7.48, el tiempo de inicio de la metformina, posterior a la dieta y ejercicio tuvo una mediana de 15 días, con rango intercuartil de 12.75, la mediana de la depuración de creatinina fue de 167.36 ml/min/1.73 m²sc con rango intercuartil de 41.65.

Entre los métodos para hacer diagnóstico de diabetes gestacional la opción de dos pasos represento el 0.8% (1) la cual consiste en realizar un tamiz con 50 gramos de glucosa y medición a la hora post carga de glucosa, si a la hora se obtienen cifras de glucosa entre 135-200 mg/dl se continúa con el paso dos el cual consiste en realizar una curva de tolerancia a la glucosa con 100 gramos y mediciones en ayuno, a la hora, a las dos horas y tres horas, haciendo diagnóstico con dos valores alterados, los valores de referencia varían de acuerdo a la bibliografía consultada, entres las que destacan la propuesta por Coustan y Carpenter quienes manejan cifras en ayuno de 95mg/dl, a la hora 180mg/dl, a las 2 horas 155mg/dl y a las 3 horas 140mg/dl mientras que NDDG propone cifras en ayuno de 105mg/dl, a la hora 190mg/dl, a las dos horas 165mg/dl y a las 3 horas 145mg/dl, la opción de un paso representó el 69.2% (83) y consiste en realizar una curva de tolerancia a la glucosa

con 75 gramos de glucosa, se requiere tan solo un valor alterado para hacer el diagnóstico y los parámetros son: ayuno ≥ 92 mg/dl, a la hora ≥ 180 mg/dl o a las dos horas ≥ 153 mg/dl, y la opción de solo la glucosa sérica en ayuno ≥ 92 mg/dl se presentó en el 30% (36), dicha opción se considera como método diagnóstico de diabetes gestacional en muchos de los hospitales de referencia ya que por falta de recursos, no se cuenta con curva de tolerancia a la glucosa, y se inicia tratamiento a fin de reducir los resultados perinatales adversos. Ver tabla 1.

En cuanto al estado nutricional pregestacional el peso normal (IMC 18.5 – 24.9) representó el 5.8% (7), el sobrepeso (IMC 25 - 29.9) 23.3% (28) y la obesidad (IMC ≥ 30) 70.8% (85).

Respecto a las comorbilidades, ninguna con 87.5% (105), hipertiroidismo 0.8% (1), hipotiroidismo 5% (6), cardiopatía materna 0.8% (1), hipertensión arterial crónica 3.3% (4), enfermedades hematológicas 0.8% (1), epilepsia 0.8% (1), otras 0.8% (1). Ver tabla 1.

Se dividieron las pacientes en dos grupos de acuerdo a si presentaron o no falla terapéutica, definidas por pacientes que iniciaron metformina con tratamiento de primera línea y necesitaron además de insulina para alcanzar las metas terapéuticas.

Del grupo con falla terapéutica la media de la edad materna fue 32 con rango intercuartil de 8, para el peso pregestacional la media fue de 79, con rango intercuartil de 23.7, la media del IMC pregestacional fue de 32.4 con rango intercuartil de 6.6, la media de la ganancia ponderal fue de 6 con rango intercuartil de 4.2, la media de las semanas de gestacional al diagnóstico fue de 24 con rango intercuartil de 6.8, la media de la dieta (kilocalorías totales) fue de 1,800 con rango intercuartil de 200, la media de la depuración de creatinina fue 169.4 con rango intercuartil de 43.8, la media de la dosis de metformina (mg/kg) fue de 24.6, con rango intercuartil de 39, la media de la glucosa sérica en ayuno (mg/dl) fue de 108,

con rango intercuartil de 87, la media de glucosa post prandial a una hora fue de 174 con rango intercuartil de 133. Ver tabla 2.

En cuanto al estado nutricional pregestacional en el grupo de con falla terapéutica el peso normal (IMC 18.5-24.9) se presentó en el 1.7% (1), el sobrepeso (IMC 25 – 29.9) representó el 30% (18) y la obesidad (IMC \geq 30) 68.3% (41). Finalmente, las comorbilidades en el grupo de falla terapéutica, ninguna 90% (54) y alguna 10% (6). Ver tabla 2.1

En el grupo sin falla terapéutica la media de edad materna fue 32 con rango intercuartil de 11, la media del peso pregestacional fue 80 con rango intercuartil de 17.88, la media de IMC pregestacional fue de 32.2 con rango intercuartil de 6.7, la media de la ganancia ponderal fue de 5 con rango intercuartil de 3, la media de semanas de gestación al diagnóstico de diabetes fue de 28 con rango intercuartil de 8, la media de dieta (kilocalorías totales) fue de 1800 con rango intercuartil de 100, la media de la depuración de creatinina fue de 166.20 con rango intercuartil de 38.6, la media de dosis de metformina (mg/kg) fue 19.9 con rango intercuartil de 9.3, la media de glucosa sérica en ayuno (mg/dl) fue de 94, con rango intercuartil de 19.10 y la media de la glucosa post prandial a la hora fue de 146.5 con rango intercuartil de 54.5. Ver tabla 2.

El estado nutricional pregestacional en el grupo de sin falla terapéutica, el peso normal (IMC 18.5 – 24.9) se presentó en el 10% (6), sobrepeso (IMC 25- 29.9) 16.7 % (10) y la obesidad (IMC \geq 30) 73.3 % (44).

Las comorbilidades en el grupo de sin falla terapéutica, ninguna en 85% (51) y alguna 15% (9). Ver tabla 2.1

Los OR (IC 95%) para el estado nutricional pregestacional, peso normal (IMC 18.5 – 24.9) fue de 0.15 (0.01 – 1.30), para sobrepeso (IMC 25- 29.9) fue de 0.08 (0.03 – 0.20) y para obesidad (IMC \geq 30) fue de 0.78 (0.35 – 1.72). Para las comorbilidades

los OR para ninguna fue de 1.50 (0.52 – 4.77) y para alguna comorbilidad 0.62 (0.20 – 1.80). Ver tabla 2.1

No hubo diferencia estadísticamente significativa en edad materna, peso pregestacional, IMC pregestacional, ganancia ponderal, dieta (kilocalorías totales) y depuración de creatinina entre las pacientes con vs. sin falla a tratamiento con metformina. Sin embargo, resultaron ser importantes los valores de GSA > 94 mg/dl (OR 6.62 IC 95% 2.5-16.4), la dosis ponderal de metformina menor a 20 mg/kg /día (OR 4.45 IC 95% 1.948-10.18) y la edad gestacional menor a 24 semanas al iniciar tratamiento (OR 2.62 IC 95% 1.211-5.691), todas de riesgo y con intervalos de confianza significativos. Ver Tabla 2 y 2.1

Con la intención de completar el estudio e identificar los valores que permitirían determinar clínicamente la falla terapéutica al uso de metformina en nuestra población, se decidió realizar una Curva de Receptor Operador para las variables de Índice de Masa Corporal, glucosa sérica en ayuno, glucosa post prandial a la hora y depuración de creatinina. Las áreas bajo la curva se muestran abajo. Ver figura 2.

Sin embargo, los puntos de rendimiento óptimo identificados son para el Índice de Masa Corporal 23, para glucosa sérica en ayuno 100 mg/dl con OR de 6.474 e IC 2.9 - 14.83, para glucosa sérica post prandial a la hora 126mg/dl y para depuración de creatinina 105 ml/min/1.73 m²sc. Ver figura 2.

Se delinearon diferentes modelos multivariados, por pasos y de manera ascendente considerando la falla terapéutica. El modelo 1 solo evalúa el valor de la glucosa sérica en ayuno considerada como variable cuantitativa continua por arriba de 94 mg/dl, que fue la mediana de glucosa sérica en ayuno, en el grupo que no tuvo falla terapéutica, este modelo tiene una R² de Nagelkerke de 0.193. El modelo 2 agrega la dosis ponderal de metformina, considerando la mediana en el grupo que tuvo falla terapéutica (20 mg/kg/día), obteniendo resultados significativos y una R² de

Nagelkerke de 0.336. El tercer modelo, incluye además la glucosa postprandial del grupo que tuvo falla terapéutica, explicando en total casi el 40% del desenlace (R2 Nagelkerke en 0.403). Ver tabla 3.

Figuras y Gráficas.

Figura 1. Diagrama de flujo.

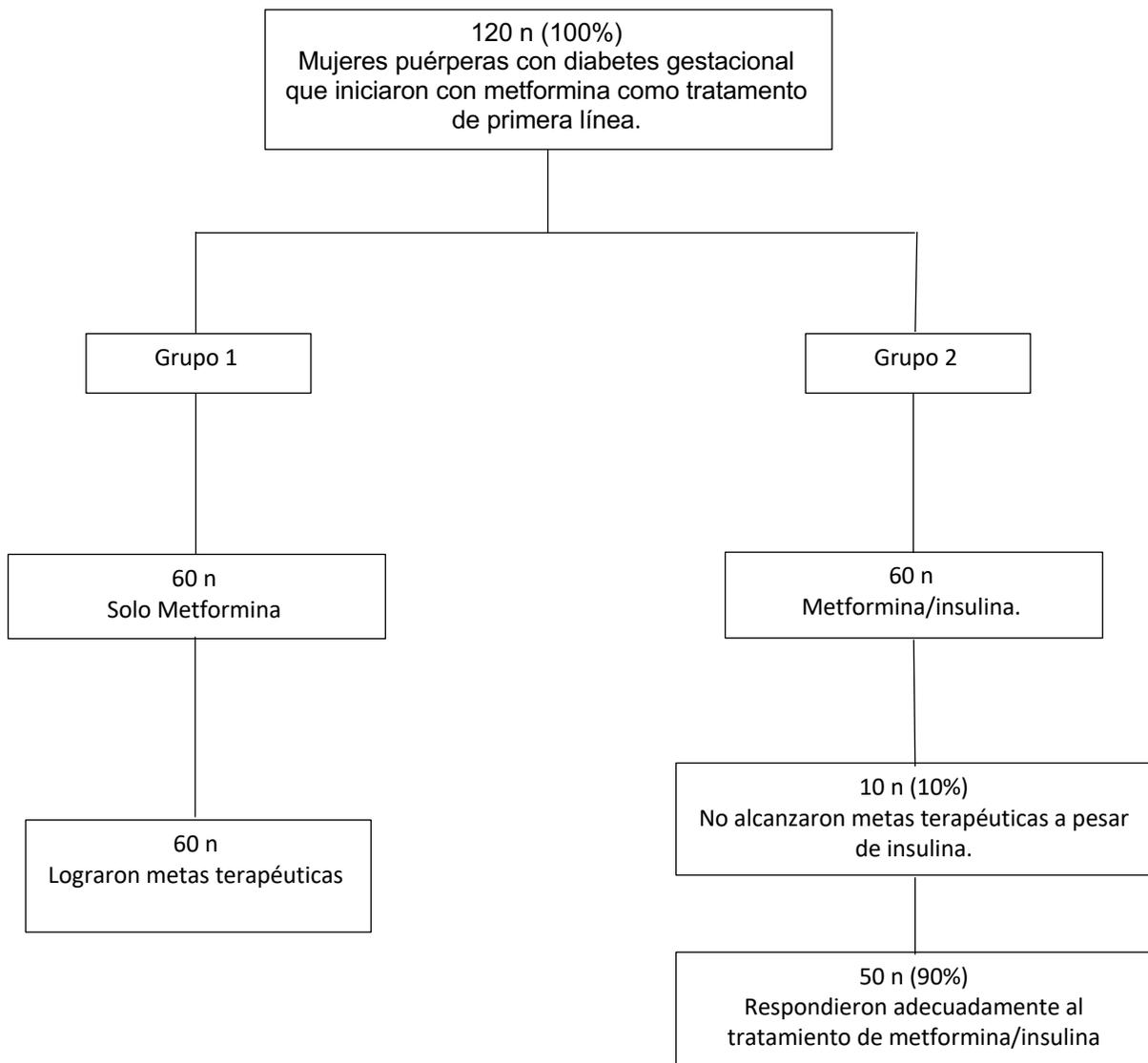


Tabla 1. Características basales de las 120 mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional.

Características	Mediana	RIQ (25-75)
Edad materna	32	9
Peso pregestacional	80	20.3
IMC pregestacional	32.3	6.6
Semanas de Gestación al diagnóstico	26.4	7.48
Tiempo de Inicio de Metformina (días)	15	12.75
Depuración de Creatinina	167.36	41.65
Criterios diagnósticos de Diabetes Gestacional		
	n	%
Dos Pasos (*)	1	0.8
Un Paso (**)	83	69.2
GSA \geq 92 mg/dl	36	30
Estado nutricional pregestacional		
Peso normal (IMC 18.5-24.9)	7	5.8
Sobrepeso (IMC 25-29.9)	28	23.3
Obesidad (\geq 30)	85	70.8
Comorbilidades		
Ninguna	105	87.5
Hipertiroidismo	1	0.8
Hipotiroidismo	6	5
Cardiopatía Materna	1	0.8
Hipertensión Arterial Crónica	4	3.3
Hematológicas	1	0.8
Epilepsia	1	0.8
Otras	1	0.8

Las variables cuantitativas tuvieron libre distribución, por lo que se expresan en medianas con rangos intercuantilares. Las variables cualitativas se expresan en frecuencia y porcentajes.

(*) Dos pasos = tamiz con 50 gramos de glucosa y medición a la hora post carga de glucosa, si a la hora se obtienen cifras de glucosa entre 135-200 mg/dl se continúa con el paso dos el cual consiste en realizar una curva de tolerancia a la glucosa con 100 gramos y mediciones en ayuno, a la hora, a las dos horas y tres horas, se hace diagnóstico con dos valores alterados, los valores de referencia son: por Coustan y Carpenter cifras en ayuno de 95mg/dl, a la hora 180mg/dl, a las 2 horas 155mg/dl y a las 3 horas 140mg/dl; NDDG propone cifras en ayuno de 105mg/dl, a la hora 190mg/dl, a las dos horas 165mg/dl y a las 3 horas 145mg/d.

(**) Un paso = curva de tolerancia a la glucosa con 75 gramos de glucosa, se requiere tan solo un valor alterado para hacer el diagnóstico y los parámetros son: ayuno \geq 92mg/dl, a la hora \geq 180 mg/dl o a las dos horas \geq 153mg/dl.

GSA = glucosa sérica en ayuno.

Tabla 2. Análisis bivariado que muestra las características generales con falla y sin falla terapéutica de las 120 pacientes puérperas que cursaron con diabetes gestacional.

Características	Con falla terapéutica (60)		Sin falla terapéutica (60)		P
	Mediana	RIQ	mediana	RIQ	
Edad materna	32	8	32	11	0.267
Peso pregestacional	79	23.7	80	17.88	0.654
IMC pregestacional	32.4	6.6	32.2	6.7	0.436
Ganancia ponderal	6	4.2	5	3	0.457
Semanas de Gestación al diagnóstico	24	6.8	28	8	0.006*
Dieta (kilocalorías totales)	1800	200	1800	100	0.198
Depuración de Creatinina	169.4	43.8	166.20	38.6	0.304
Dosis de metformina (mg/kg)	24.6	39	19.9	9.3	0.001*
GSA (mg/dl)	108	87	94	19.10	0.001*
GPP 1 hora (mg/dl)	174	133	146.5	54.5	0.001*

IMC = índice de masa corporal, GSA = glucosa sérica en ayuno, GSP = glucosa sérica post prandial a la hora.

El valor de P se obtuvo con Prueba de U Mann Whitney. Se estableció significancia estadística con un valor menor a 0.05*

Tabla 2.1 Análisis bivariado que muestra la razón de momios de las variables estadísticamente significativas demostradas en la Tabla 2.

	β	OR	IC 95%	P Valor
GSA > 94 (mg/dl)	1.891	6.62	2.5-16.4	0.001*
GPP > 146 (mg/dl)	-1.668	0.189	0.79-4.5	0.001*
Dosis de metformina <20mg/kg/día	-1.494	4.45	1.948-10.18	0.001*
Semanas de Gestación al Dx. <24	0.961	2.625	1.211-5.611	0.001*

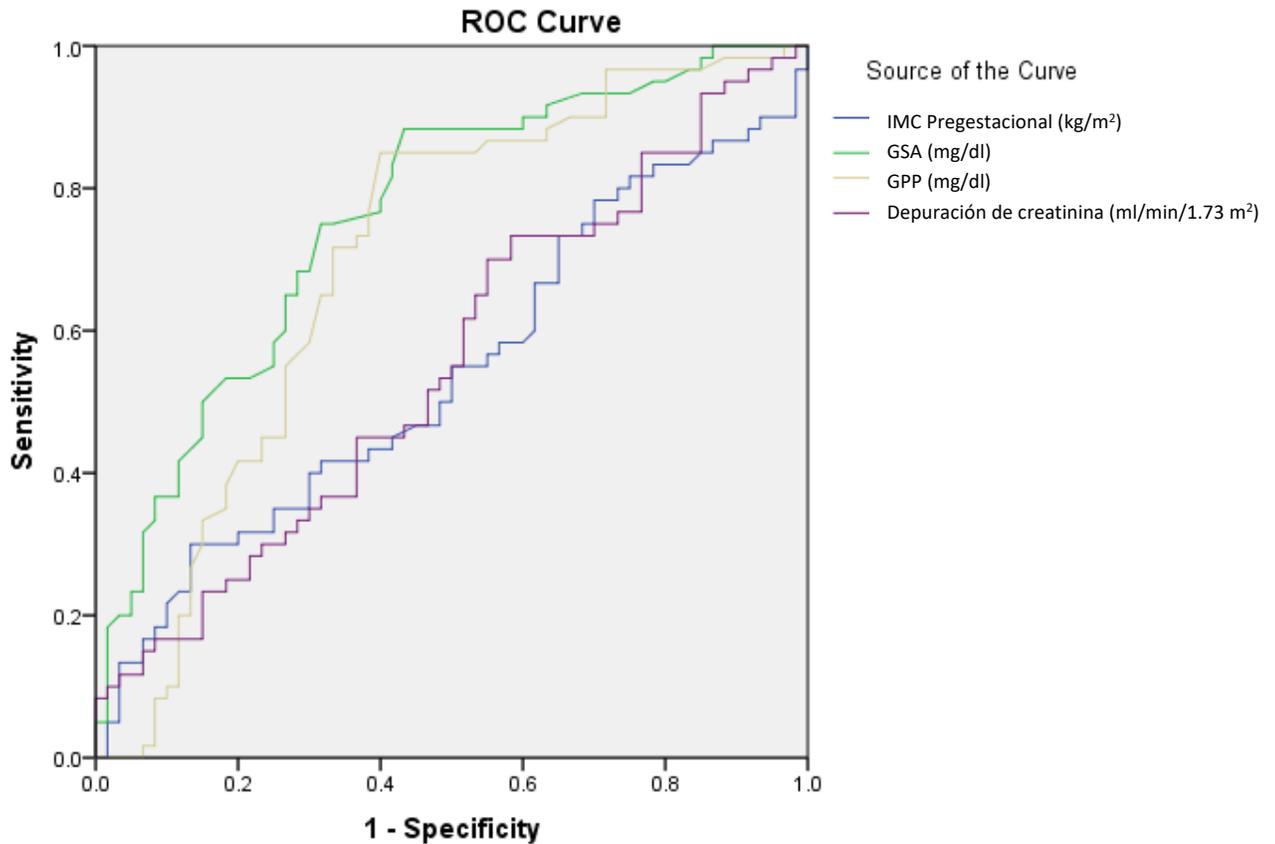
Se estableció Significancia estadística con valores de $p < 0.05$

Tabla 3. Modelos de Análisis Multivariado que muestra los diferentes modelos multivariados que expliquen la falla terapéutica.

	β	OR	IC 95%	P Valor
Modelo 1			R2 Nagelkerke	0.193
GSA (mg/dl)	1.891	6.62	2.5-16.4	0.001*
Modelo 2			R2 Nagelkerke	0.336
GSA (mg/dl)	2.148	8.571	3.1-23.5	0.001*
Dosis de metformina <20mg/kg/día	1.768	5.861	2.3-14.6	0.001*
Modelo 3			R2 Nagelkerke	0.401
GSA (mg/dl)	2.002	7.404	2.68-20.9	0.001*
GPP > 146 (mg/dl)	1.368	3.928	1.4-10.3	0.006*
Dosis de metformina <20mg/kg/día	1.610	5.004	1.9-12.86	0.001*
GSA (mg/dl)	0.49	1.050	1.023-1.079	0.01*

GSA = glucosa sérica en ayuno, GPP = glucosa post prandial, IMC = índice de masa corporal.
Resultados obtenidos con Regresión Logística Binaria por pasos Ascendentes. La significancia estadística se estableció con un valor de p menor a 0.05

Figura 2. Curva ROC que muestra el Área bajo la Curva (ABC) para el Índice de Masa Corporal, glucosa sérica en ayuno, glucosa post prandial a la hora y depuración de creatinina.



Diagonal segments are produced by ties.

Variable (s) el resultado de la prueba	Área	Error estándar ^a	Intervalo de confianza asintomático del 95%	
			Límite inferior	Límite superior
IMC pregestacional (kg/m ²)	.541	.053	.437	.645
GSA (mg/dl)	.762	.044	0.67	.847
GPP (mg/dl)	.699	.049	.000	.796
Depuración de creatinina (Crockcofft Gault ml/min/1.73m ²)	.554	.053	.304	.658

GSA = Glucosa sérica en ayuno, GPP = glucosa post prandial a la hora.

a. Bajo el supuesto no paramétrico.

Figura 3. Diferencia de medias de glucosa sérica en ayuno (mg/dl) entre las pacientes con Diabetes Gestacional y Falla terapéutica al manejo inicial con metformina.

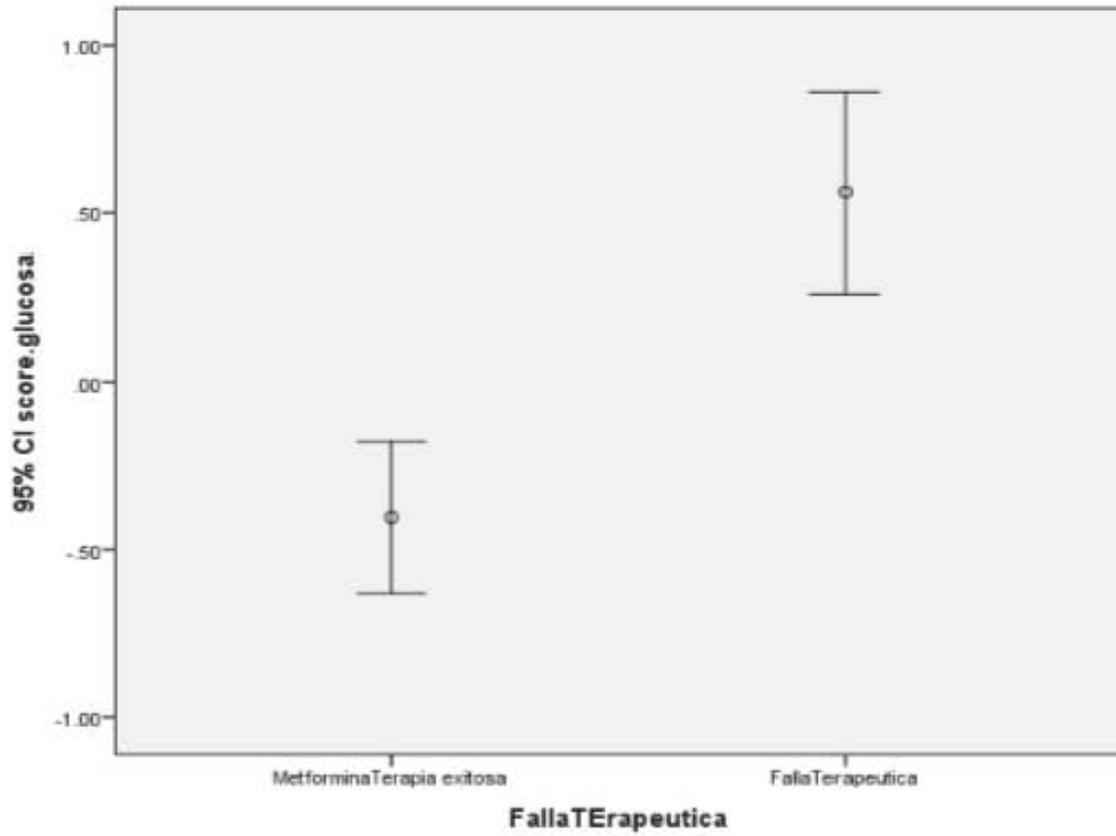
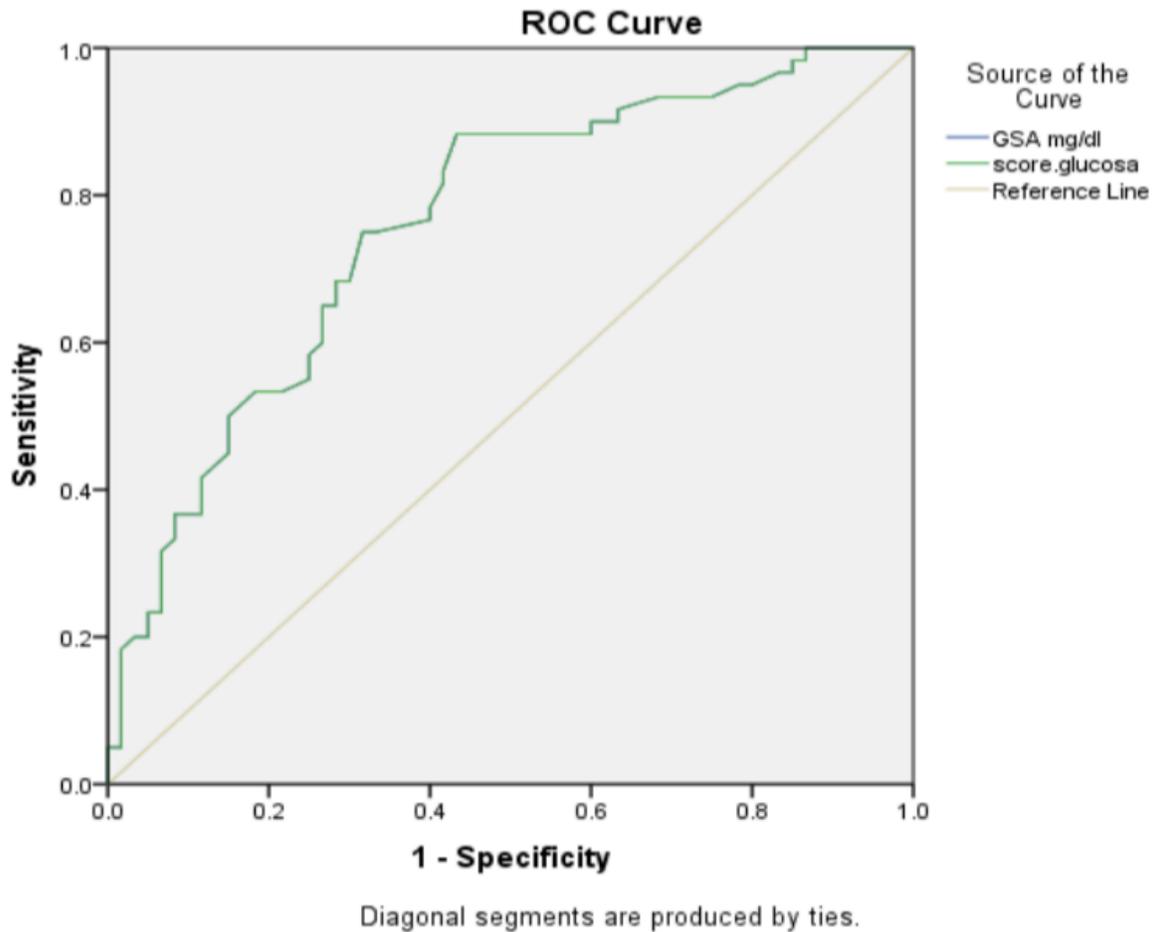


Figura 4. Curva de Operador Receptor que muestra el rendimiento de la Glucosa Sérica en Ayuno mayor de 100 mg (mejor punto de corte) y la falla terapéutica al manejo inicial con metformina en pacientes con Diabetes Gestacional.



Variable	Área bajo la curva	Intervalo de confianza asimtomático del 95%		OR	Intervalo de confianza 95%	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
GSA >100 mg/dl	0.762	0.67	0.847	6.474	2.914	14.383

GSA = glucosa sérica en ayuno.

DISCUSIÓN.

El objetivo principal de este estudio fue identificar los factores de riesgo asociados a falla terapéutica en pacientes con metformina como tratamiento de primera línea para la diabetes gestacional.

Varios estudios han evaluado los factores que predicen una respuesta deficiente a los hipoglucemiantes orales, incluida la metformina. En el ensayo MiG, las mujeres que fueron tratadas con metformina sola versus las mujeres que requerían insulina suplementaria tenían mayor edad (OR: 1.08 IC 1.03-1.13, P = 0.003), mayor índice de masa corporal antes del embarazo (OR 1.06 IC 1.02-1.10, P = 0.003) e introducción más temprana de metformina (OR 0.89 IC 0.85-0.94, P <0,001). Contrario a lo que encontramos nosotros, puesto que la mediana de edad gestacional para el grupo que tuvo falla terapéutica fue de 24 semanas, vs 28 semanas, en el grupo que no falló al tratamiento inicial con metformina. Este resultado puede deberse al sesgo de referencia con que contamos nosotros al ser un hospital de tercer nivel. Además, la introducción de esta variable a los modelos de regresión logística múltiple, no es adecuada, puesto que los grupos no se excluyen entre sí. En nuestro estudio el índice de masa corporal no fue diferente o determinante para los dos grupos, probablemente dicha diferencia se deba al diseño de nuestro estudio ya que se trata de un estudio retrospectivo. ⁽²⁶⁾

En un reciente estudio retrospectivo de cohorte multicéntrico, Gante y sus colegas determinaron que los factores predictores de respuesta deficiente incluían, mayor edad (OR 1,08, IC 95%: 1.03–1.13; p = 0.003), IMC superior (OR 1.06, IC 95%: 1.02–1.10; p = 0.003) y tratamiento anterior (OR 0,89; IC del 95%: 0,85-0,94; p <0,001). Si vale la pena resaltar, que el índice de masa corporal no es tan importante para indicar o no metformina, por lo menos en nuestra población, dado que para nosotros no hubo diferencias en el análisis bivariado y no fue una variable que tuviese un peso importante en el análisis multivariado, insistimos que esto probablemente tenga relación con el diseño de nuestro estudio. ⁽²⁷⁾

En nuestro estudio incluimos como factores principales al Índice de Masa Corporal con un punto de rendimiento óptimo en 23, glucosa sérica post prandial a la hora de 126 mg/dl, para la depuración de creatinina 105 ml/min/1.73 m² y la glucosa sérica en ayuno con un valor mayor de 100 mg/dl. Todos ellos con rendimientos pobres excepto para la glucosa sérica en ayuno, la cual resultó ser el factor más importante, demostrando un OR de 6.474 e IC 2.9 - 14.83; Resultados similares a los obtenidos por May Oo Khin y colaboradores, destacan también a la glucosa sérica en ayuno como uno de sus mejores predictores independientes para la falla terapéutica, el nivel de glucosa sérica en ayuno > 4.8 mmol/l (sensibilidad 69%, especificidad 62%), Además, también informaron que los criterios independientes como HbA1c (> 5.5%) y edad (≥30 años) podrían ser la mejor alternativa para ayunar a la glucosa sérica en ayuno según su conveniencia. Resultados similares fueron encontrados por Ashoush y colaboradores, donde el nivel de glucosa de 1 hora post prandial y el nivel de glucosa en ayuno promedio durante la primera semana de terapia fueron los dos parámetros independientes asociados con la necesidad de insulina suplementaria. Las mujeres con glucosa sérica postprandial a la hora >212 mg/dL y glucosa en ayuno promedio durante la primera semana de terapia >95 mg/dL tuvieron una relación de riesgo de 58,6 (IC 95%: 3.68-933.35, P = 0.004) y 11.5 (IC 95%:2.77-47.34, P=0.0008).^(23, 28)

A pesar de que la glucosa fue estadísticamente significativa en muchos estudios, incluido el nuestro, debemos destacar que la glucosa sérica en ayuno no es fisiopatológicamente todo lo que puede determinar el control de la enfermedad, se deben tomar en cuenta factores ambientales y genéticos que influyen en la medida en que una madre puede compensar adecuadamente el aumento de la resistencia a la insulina y, por tanto, considerar un todo a la paciente. Esto se puede observar claramente en la Tabla 4. con los modelos multivariados. (Modelo 1 R² Nagelkerke 0.251 vs Modelo 4 R² Nagelkerke de 0.261). Que solo explican el 26% del desenlace considerando todas las variables.

Finalmente, y a pesar de que no era parte de los objetivos de nuestro estudio, consideramos una de nuestras limitaciones el no contar con los resultados perinatales adversos, ya que podrían ayudar a determinar si la suplementación con insulina se asocia o no a ellos. Otra de nuestras limitaciones es el diseño de nuestro estudio, ya que se trata de un estudio retrospectivo. Sugerimos estudios adicionales sobre el punto de corte para el inicio de tratamiento farmacológico en pacientes con factores de riesgo de respuesta deficiente, así como la validación de nuestros resultados, para posteriormente poder decidir claramente qué pacientes son candidatas al uso de metformina y quienes, a insulina, de esta manera optimizando los tratamientos y disminuyendo los costos.

CONCLUSIONES.

Los niveles de glucosa sérica en ayuno y glucosa sérica postprandial al momento del diagnóstico, así como la dosis ponderal inicial de metformina, son los factores más importantes para predecir falla terapéutica a dicho fármaco.

PERSPECTIVA

Se debe considerar realizar un estudio prospectivo que valide estos resultados. Además, se deberán incluir los resultados perinatales adversos, que permitirán determinar otras diferencias en estos grupos. Una manera de controlar la colinealidad existente entre los niveles de glucosa (glucosa sérica en ayuno y glucosa sérica postprandial) y la dosis de Metformina, será iniciar con la dosis ponderal adecuada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Fraser A, Lawlor DA. Long-term health outcomes in offspring born to women with diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep*, 2014; 14(489), 1-8.
2. Gilinsky AS, Kirk AF, Hughes AR, et al. Lifestyle interventions for type 2 diabetes prevention in women with prior gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of behavioural, anthropometric and metabolic outcomes. *Prev Med Rep*, 2015; 24 (2) 448-461.
3. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 03/11/2016.
4. Group Health Cooperative. Gestational Diabetes Screening and Treatment Guideline. *Gr Heal Coop Guidel*, 2018; 1-12.
5. The International Federation of Gynecology and Obstetrics. Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015; 131(3), 173–211.
6. Jafari-shobeiri M, Ghojzadeh M, Azami-aghdash S, et al. Prevalence and Risk Factors of Gestational Diabetes in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*, 2015; 44(8), 1036-1044.
7. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*, 2008; 358(19), 1991-2002.
8. Lenhard MJ, Kinsley BT. Insulin therapy for the treatment of type 1 diabetes during pregnancy. *J Matern Neonatal Med*, 2014; 27(12), 1270–1275.
9. Jonathan Webber, Mary Charlton, Nina John. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. *Br J Diabetes Vas Dis*, 2015; (15), 107-111.
10. Poolsup N, Sukomboon N, Amin M. Efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in comparison to insulin in treating gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *PLoS One*, 2015; 9(10), 1-13.
11. Prutsky GJ, Domecq JP, Wang Z, et al. Glucose targets in pregnant women with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98(11), 4319–4324.

12. San Martín-Herrasti JM, Alcázar-Álvarez LS, Serrano-Berrones MA, et al. Metformina y diabetes gestacional. *Rev Esp Méd Quir*, 2014; (19), 347–355.
13. ShiShi Lv, Wang JY, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2015; 292(4), 749–756.
14. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, et al. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 2013; 209 (1), 1–7.
15. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin, Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*, 2013; 122(2), 406-416.
16. Vercoza Viana L, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care*, 2014; 37(12), 3345 – 3355.
17. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2016. *Diabetes Care*, 2016; 39(1), 1–120.
18. Gagan Priya, Sanjay Kalra. Metformin in the management of diabetes during pregnancy and lactation. *Drugs Context*, 2018; (7) 1-22.
19. Hui-ling Liang, Shu-juan Ma, Yan-ni Xiao, et al. Comparative efficacy and safety of oral antidiabetic drugs and insulin in treating gestational diabetes mellitus. *Medicine*, 2017; 96(38), 1-11.
20. Inês Gante, Luís Melo, Jorge Dores, et al. Metformin in Gestational Diabetes Mellitus: predictors of poor response. *Eur J Endocrinol*, 2018; 178(1), 131-137.
21. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin, Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*, 2018; 132(6), 228-248.
22. Janet A. Rowan, Elaine C. Rush, Victor Obolonkin, et al. Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU) Body composition at 2 years of age. *Diabetes Care*, 2011; (34) 2279–2284.

23. Sherif Ashoush, Mourrad El-Said, Hisham Fathi et al. Identification of metformin poor responders, requiring supplemental insulin, during randomization of metformin versus insulin for the control of gestational diabetes mellitus. *J. Obstet. Gynaecol*, 2016; 42(6), 640–647.
24. Mohammed Bashir, Khaled Baagar, Emad Naem, et al. Pregnancy outcomes of early detected gestational diabetes: a retrospective comparison cohort study, Qatar. *BMJ Open*, 2019; (9), 1-6.
25. Louise J. Maple-Brown, Greta Lindenmayer, Federica Barzi, et al. A real-world experience of metformin use in pregnancy: observational data from the Northern Territory Diabetes in Pregnancy Clinical Register. *J Diabetes*, 2019; (5), 1-25.
26. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. For the MiG Trial Investigators Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(19):2003-2015.
27. Ines Gante, Luis Melo, Jorge Dores, et al. Metformin in Gestational Diabetes Mellitus: predictor of poor response. *Eur J Endocrinol*, 2018; 178 (1): 129-135.
28. May Oo Khin, Simon Gates, Ponnusamy Saravan. Predictors of Metformin failure in Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr*, 2018; 12 (3): 405-410.

ANEXOS.

Cronogramas de actividades.

Factores de riesgo asociados a falla terapéutica en pacientes con metformina como tratamiento de primera línea para la diabetes gestacional.

ACTIVIDAD	FECHA PROGRAMADA ORIGINALMENTE	FECHA REALIZADA
Elaboración de protocolo	Febrero – Marzo	Febrero – Abril
Registro de protocolo	Abril	Mayo
Recolección de datos	Mayo	Junio
Análisis y resultados	Junio	Julio
Elaboración de tesis	Julio	Julio

Hoja de recolección de datos.

Factores de riesgo asociados a falla terapéutica en pacientes con metformina como tratamiento de primera línea para la diabetes gestacional.

Datos generales:

Folio: _____ Fecha de ingreso al hospital: _____

Edad: _____ Peso pregestacional: _____ Talla: _____ IMC pregestacional: _____

Peso al Final del Embarazo _____ Ganancia ponderal: _____

Criterios diagnósticos para diabetes gestacional:

- 1) Tamiz de 50 grs \geq 200 mg/dl.
- 2) Tamiz de 50 grs (135-200 mg/dl) + CTOG 100 gramos (2 valores alterados).
- 3) CTOG 75 grs (1 valor alterado).
- 4) Glucosa sérica en ayuno \geq 92 mg/dl.

Generalidades:

Comorbilidad: _____

Semanas de gestación a las que se hizo diagnóstico de diabetes: _____

Fecha: _____ Creatinina sérica: _____ Peso de siguiente consulta: _____

Fecha: _____ Depuración de creatinina: _____

Fecha: _____ glucosa sérica en ayuno: _____ glucosa sérica postprandial _____

Tratamiento:

Asistencia a evaluación nutricional: si / no.

Tiempo transcurrido entre dieta e inicio de metformina _____

Dosis ponderal de metformina: _____

Continuo con metformina todo el embarazo: si / no.

Requirió insulina: si / no. Dosis: _____

Observaciones:

Dra. Natalia Julieta Cambranis Rodríguez _____ Fecha: _____

Dictamen Comité de Ética en Investigación. (No es requerido).

16/5/2019

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 35048.

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 009 2018072

FECHA Jueves, 16 de mayo de 2019

Dra. MARIA NALLELY MORENO URIBE

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Factores de riesgo asociados a falla terapéutica en pacientes con metformina como tratamiento de primera línea para la diabetes gestacional.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. EFREEN HORACIO MONTAÑO FIGUEROA
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 35048

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL