



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ÁNGELES MÉXICO

**FACTORES ASOCIADOS A LA ELEGIBILIDAD DEL
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE DIABETES MELLITUS
GESTACIONAL**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. MARÍA FERNANDA ORTIZ VERA

DIRECTOR DE TESIS

DR. FRANCISCO JAVIER BORRAJO CARBAJAL

DIRECTOR METODOLÓGICO

DR. CARLOS ALBERTO LOZADA PÉREZ

Facultad de Medicina



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



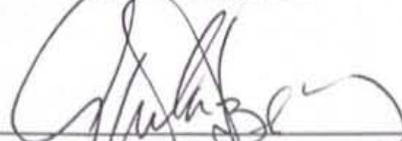
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

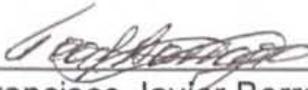
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

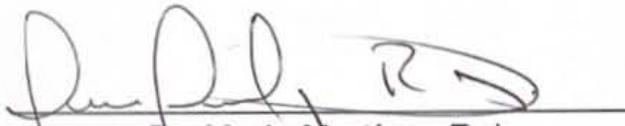
Autorizaciones



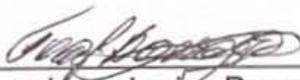
Dra. María del Pilar Velázquez Sánchez
Jefe de la División de Educación Médica
Hospital Ángeles México



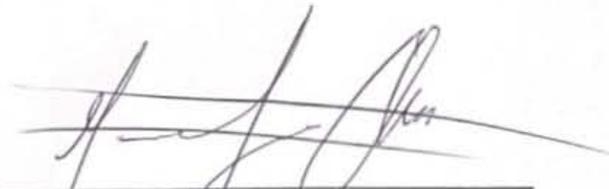
Dr. Francisco Javier Borrajo Carbajal
Profesor Titular del Curso de Ginecología y Obstetricia
Hospital Ángeles México



Dr. Mario Martínez Ruiz
Profesor Adjunto del Curso de Ginecología y Obstetricia
Hospital Ángeles México



Dr. Francisco Javier Borrajo Carbajal
Asesor de Tesis
Hospital Ángeles México



Dra. María Fernanda Ortiz Vera
Residente IV año Ginecología y Obstetricia
Hospital Ángeles México

Dedicatoria

A Dios, por cuidarme, guiarme y hacerme siempre sentir Su hija favorita.

A mi esposo Fernando, por cuidarme y amarme sin condición.

A mi mamita, por siempre tener fe en mí, incluso cuando yo no la tenía.

A mi Jorgito, por salvarme la vida en más de una ocasión.

A mis abuelos, porque a través de sus ojos pude verme de verdad.

A mi, por haberlo logrado.

AGRADECIMIENTOS

A mi esposo Fernando Góngora, por ayudarme a ser fuerte, por amarme y cuidarme sin condición. Dios me premió contigo.

A Benjamín Fernández, mi hermano mayor y mejor amigo, por nunca dejarme sola y demostrarme que la amistad verdadera existe.

A mi familia, por confiar en mí y tenerme en sus oraciones. A mis abuelos, por ser mi ejemplo de fortaleza. Los amo.

A mi Jorgito, porque tu llegada a éste mundo fue mi primera señal para elegir Ginecología y Obstetricia. A mi mamita, porque pensar en ti me hizo ser mejor doctora. Con su amor, soy invencible.

Al Dr. Borrajo Carbajal, porque haber operado con usted en el convenio por COVID-19, fue lo mejor que me ha pasado.

Al Dr. Vielma Valdéz, el mejor ser humano que he conocido, por ser una inspiración, mi Maestro, enseñarme tanto y siempre creer en mí.

Al Dr. Adame Pinacho, por enseñarme tanto en cada cirugía y ser tan maravilloso ser humano conmigo.

A la Dra. Velázquez Sánchez por ser ejemplo de que las mujeres podemos ser grandes y poderosas en la medicina.

Al Dr. Ambás Argüelles, por ser tan constructivo y maravilloso docente en cada sesión mensual.

Al Dr. Alfán Guzmán, por dejarme mi primera histerectomía piel a piel.

A cada uno de los enfermeros del hospital por enseñarme tanto, ser tan pacientes conmigo y regalarme una risa en el momento menos esperado.

A todos los internos (nenucos) que se cruzaron en mi formación como residente, son grandes médicos y personas.

A la Lic. Wendy Riverón y la Dra. Martha Camargo por cuidarme, curarme y no dejarme caer.

A Rich, Paola, Sofi, Vale, Daph, Raúl: me llenaron el alma.

ÍNDICE

Índice.....	5
1. Introducción.....	6
1.1 Marco teórico.....	6
a. Epidemiología.....	7
b. Factores de riesgo.....	8
c. Complicaciones.....	8
d. Diagnóstico.....	9
e. Tratamiento.....	13
f. Metformina y embarazo.....	17
2. Planteamiento del problema.....	21
a. Pregunta de investigación.....	21
3. Hipótesis.....	22
a. Hipótesis de investigación.....	22
b. Hipótesis nula.....	22
c. Hipótesis alterna.....	22
4. Objetivos.....	22
a. Objetivo general.....	22
b. Objetivos particulares.....	22
5. Material y métodos.....	23
a. Diseño del estudio.....	23
b. Criterios de selección de las unidades de muestreo.....	24
c. Variables.....	25
6. Resultados.....	26
7. Discusión.....	35
8. Conclusiones.....	39
9. Referencias.....	41
10. Anexos.....	43

1. Introducción

Marco Teórico

Existe un notable aumento en los malos hábitos alimentarios y la falta de actividad física en la población general, especialmente aquella población que se encuentran en etapa reproductiva. Lo cual genera aumento en la prevalencia de obesidad, sedentarismo y trastornos del metabolismo de los carbohidratos¹ que genera graves consecuencias, altos costos humanos, sociales y económicos.²

La Diabetes Mellitus se define como una enfermedad endócrino-metabólica, poligénica, caracterizada por un grupo heterogéneo de patologías cuya acción provoca hiperglicemia.³

En el año 2013, la cantidad de personas con diabetes reportada en 130 países fue de 382 millones aproximadamente. Se espera que para el año 2035 esas cifras alcancen los 592 millones de personas en caso de no existir modificaciones en los factores de riesgo principales: obesidad y sedentarismo.²

Diabetes en el embarazo
Diabetes pregestacional
Diabetes tipo 1 <ul style="list-style-type: none">• Complicada con nefropatía• Complicada con retinopatía• Complicada con cardiopatía isquémica
Diabetes tipo 2 <ul style="list-style-type: none">• Complicada con nefropatía• Complicada con retinopatía• Complicada con cardiopatía isquémica
Diabetes gestacional <ul style="list-style-type: none">• Controlada con dieta• Controlada con insulina

Clasificación de Diabetes Mellitus. Tomado de: Medina EA, et al. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. Med Int Méx. 2017 ene; 33(1): 91-98.

La Diabetes Mellitus tipo 1 representa aproximadamente el 5-10% de todos los casos y es causada por una deficiencia absoluta en la secreción de insulina provocada por una destrucción autoinmune de las células beta del páncreas. Tiene inicio en la niñez y adolescencia, sin embargo, puede presentarse en épocas más tardías de la vida, con o sin complicaciones vasculares.³

Con base a la clasificación de diabetes mellitus, la tipo 2 representa el 90-95% de los casos y es causada por una combinación de resistencia a la insulina y una respuesta compensatoria que es inadecuada.

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es un padecimiento caracterizado por la intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad que se reconoce por primera vez durante el embarazo y que puede o no resolverse al finalizar la gestación, por lo que requiere reclasificación en el puerperio.⁴ A diferencia de los otros tipos de diabetes, se presenta generalmente a partir del segundo y tercer trimestre.

Epidemiología

La prevalencia de diabetes mellitus gestacional varía entre 10-20% con base al criterio diagnóstico elegido, etnia, historia familiar y personal.⁴

La prevalencia en la población global se estima que aproximadamente de 6-7% de los embarazos se complican por diabetes, de los cuales 88-90% corresponden a mujeres con diabetes mellitus gestacional, 10-12% a diabetes mellitus pregestacional de los cuales 35% son tipo 1 y 65% son tipo 2.²

En México, la prevalencia de diabetes mellitus gestacional se reporta entre 8.7-17.7%, esto debido a que la población mexicana pertenece a un grupo étnico de alto riesgo.⁴

Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo asociados con la diabetes mellitus gestacional se resumen en el siguiente cuadro:

ACOG	ADA	CDA	IDF	NICE
Antecedente de diabetes gestacional o intolerancia a los carbohidratos	Antecedente de diabetes gestacional	Antecedente de diabetes gestacional	Antecedente de diabetes gestacional	Antecedente de diabetes gestacional
IMC ≥ 30 kg/m ²	Obesidad	Obesidad	Familiares de primer grado con diabetes	Familiares de primer grado con diabetes
	Glucosuria	Etnicidad con alta prevalencia	Etnicidad con alta prevalencia	Obesidad
	Familiares de primer grado con diabetes	>35 años	Aumento excesivo de peso	Macrosomía en embarazo previo
		Síndrome de ovarios poliquísticos		Etnicidad con alta prevalencia
		Macrosomía fetal o polihidramnios		

Factores de riesgo para diabetes mellitus gestacional. Tomado de: Font-López K, et al. Diagnóstico de diabetes gestacional en población mexicana. Ginecol Obstet Mex. 2017 Febrero; 85(2): 116-124.

Complicaciones

La morbilidad y mortalidad perinatal actual es de 2-5%¹¹ con tendencia al alza debido a la occidentalización del estilo de vida de las pacientes.

Las complicaciones fetales y neonatales de DMG incluyen: muerte fetal, anomalías congénitas, macrosomía, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, distrés respiratorio, cardiomiopatía, hipocalcemia, prematuridad.^{2, 4} A largo plazo se incluye el riesgo de alteraciones metabólicas como obesidad, hipertensión, dislipidemia e intolerancia a la glucosa. Estas alteraciones a largo plazo dependen de la susceptibilidad genética y de la asociación con ciertas condiciones ambientales posnatales.²

La diabetes mellitus pregestacional expone al feto a concentraciones elevadas de glucosa durante el primer trimestre del embarazo, incrementando con ello el riesgo de malformaciones congénitas a nivel de sistema nervioso central, cardiovascular, renal y músculo esquelético, con alta probabilidad de abortos espontáneos.⁴

Las complicaciones maternas a corto plazo incluyen: aumento de resolución del embarazo vía cesárea, crisis hiperglucémicas, infecciones del tracto urinario,

preeclampsia y obesidad; mientras que alargo placo tiende a incrementar el riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia e hipertensión.^{2,11}

Este riesgo permanece latente en los 10 años posteriores a la resolución del embarazo y las complicaciones se reportan hasta tres veces más frecuentes que en aquellas pacientes que cursaron un embarazo con cifras glucémicas normales.⁴

La hiperglucemia materna ocasiona hiperinsulinemia fetal que genera alteraciones en el metabolismo de éste y modifica el patrón de crecimiento. Esta alteración del crecimiento genera aumento de peso fetal y con ello el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 hasta 6 veces más.²

La revista *Diabetes Care*, en su artículo *Inflammation and Glucose Intolerance* en el 2004, relacionó la presencia de obesidad con una respuesta inflamatoria persistente por la presencia de citocinas proinflamatorias del tipo factor de necrosis tumoral e interleucina 6, que inducen resistencia a la insulina. Por lo tanto, el daño en la función de las células beta y la resistencia a la insulina son los principales mecanismos participantes en la generación de diabetes mellitus gestacional.⁶

Diagnóstico

Los criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional se establecieron hace más de 40 años, cuando se identificó a pacientes con riesgo elevado de diabetes después del embarazo, más que aquellas embarazadas con riesgo elevado de resultados perinatales adversos. El tamizaje de DMG se basa en la historia clínica, antecedentes familiares y factores de riesgo asociados con esta patología. Sin embargo, la búsqueda de factores de riesgo, tanto personales como familiares, solo consigue identificar a la mitad de las pacientes que la padecen.²

El método diagnóstico más utilizado fue el de O'Sullivan y Mahan en 1973, proponiendo la prueba de tolerancia a la glucosa de 50 gr en una hora, entre las 24 y 28 semanas de gestación. De resultar positiva, la prueba diagnóstica es la de 75 o 100 g de tolerancia oral a la glucosa.²

La Organización Mundial de la Salud propone dos padecimientos diferentes en el embarazo:

- a) Diabetes mellitus gestacional: que se diagnostica en cualquier momento del embarazo, con glucemia en ayuno de 92-125 mg/dL, o 180-199 mg/dL a las 2 h postcarga de 75 gr de glucosa.
- b) Diabetes mellitus en el embarazo: que se diagnostica en cualquier momento de la gestación, con glucemia en ayuno de 126 mg/dL o 200 mg/dL 2 h postarga con 75 gr de glucosa o al azar.⁷

Con base en estos dos conceptos, puede establecerse el diagnóstico durante el primer trimestre con una glucemia en ayuno ≥ 92 mg/dL. Este valor se discutió en la Asociación Internacional de Grupos de Estudios para la Diabetes y Embarazo (IADPSG) proponiendo dicha cifra de acuerdo con los resultados del estudio HAPO en 2008, debido a que con el punto de corte de 90-94 mg/dL se tenía (9.32 veces más probabilidad) de padecer DMG que se confirmaría con la curva de tolerancia oral a la glucosa en las 24-28. Lo que significa que todas las pacientes con un valor de glucemia igual o mayor a 92 mg/dL en el primer trimestre deben considerarse diabéticas.⁷

La población mexicana pertenece a un grupo étnico de riesgo para diabetes mellitus, sin embargo, no se realiza tamizaje a todas desde el primer trimestre. En el estudio de Hedderson en el 2014, con un grupo de 216,089 mujeres en Estados Unidos en el periodo de 1995-2004, se observó que la población mexicana tuvo mayor prevalencia de diabetes mellitus gestacional que las mujeres de raza blanca: 6.1% vs 5.4%.⁸ Estudios realizados posteriormente llegaron a los mismos resultados: la mujer latinoamericana tiene más riesgo de desarrollar DMG que las mujeres de raza blanca.²

El presentar un factor de riesgo es indicación para realizar alguna prueba diagnóstica antes de la semana 20 de gestación. Esta premisa proporciona un índice de detección de 85% y una tasa de falsos positivos de 40%.⁷

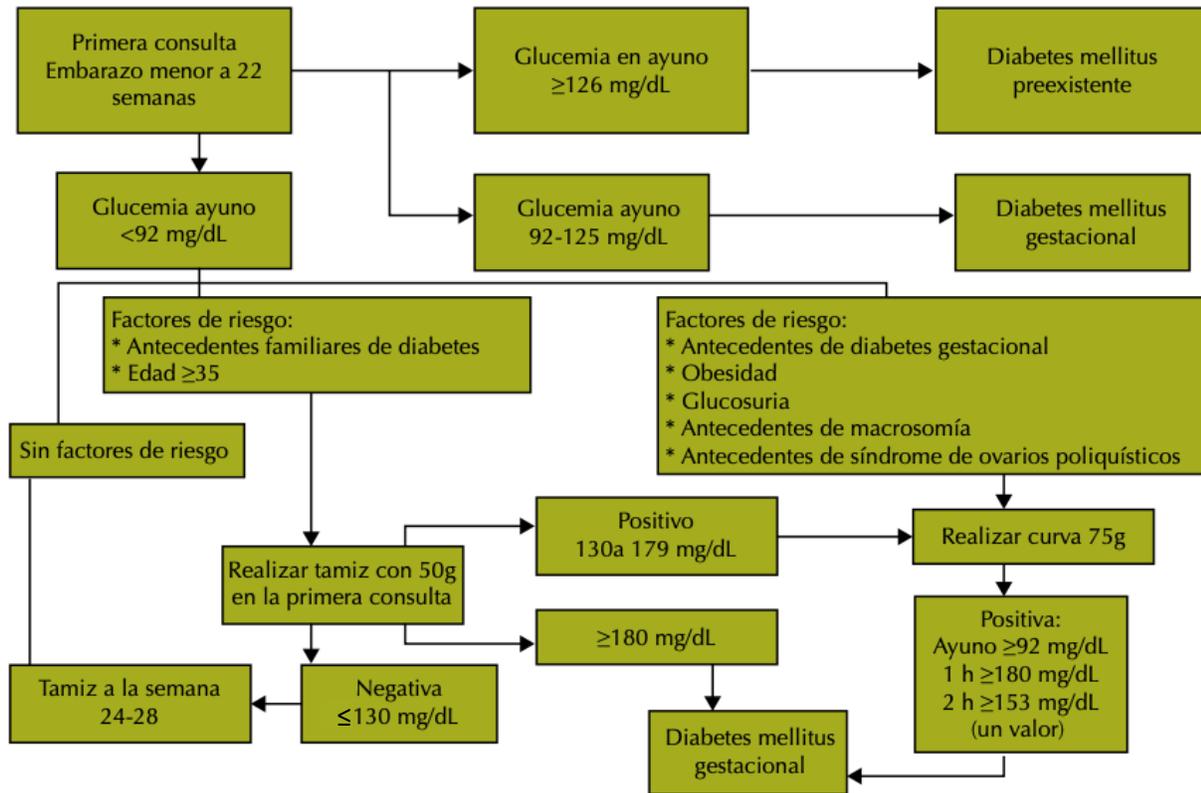
Factor de riesgo	WHO 1999 OR (IC 95%)	IADPSG OR (IC 95%)
Edad ≥35 años	5.7 (0.67-40.25)	2.09 (0.69-6.32)
IMC ≥30 kg/m ²	2.57 (1.13-5.85)	1.81 (1.03-3.18)
Antecedente familiar de diabetes tipo 2	1.82 (0.75-4.46)	1.43 (0.73-2.79)
Glucosuria en el primer trimestre del embarazo	8.79 (3.54-21.86)	2.66 (1.06-4.04)
Antecedente de macrosomía	4.71 (1.72-12.87)	2.29 (0.92-5.66)
Antecedente de diabetes gestacional	50.44 (42.14-60.39)	

Principales factores de riesgo y su asociación con diabetes gestacional.

Tomado de: Font-López K, et al. Diagnóstico de diabetes gestacional en población mexicana. Ginecol Obstet Mex. 2017 Febrero; 85(2): 116-124.

Para poder elegir el método diagnóstico adecuado, de un paso o dos pasos, hay que tomar en cuenta los factores de riesgo siguientes: antecedente de diabetes mellitus gestacional, recién nacido previo con macrosomía, glucosuria en el primer trimestre y obesidad. Estos son los factores de riesgo más importantes para realizar la prueba de un solo paso, es decir solo curva de tolerancia a la glucosa. Aquellas que no cuenten con esos factores de riesgo deberán incluirse en el protocolo de dos pasos: primero la prueba con glucosa de 50 gr y de ser positiva (glicemia de 130 a 179 mg/dL) continuar con la curva de tolerancia a la glucosa, que otorgaría diagnóstico con un valor igual o mayor a 180 mg/dL. Si el resultado es negativo, realizar de nuevo la prueba en la semana 24 a 28 de la gestación.⁷

Para poder elegir el método diagnóstico adecuado, de un paso o dos pasos, hay que tomar en cuenta los factores de riesgo siguientes: antecedente de diabetes mellitus gestacional, recién nacido previo con macrosomía, glucosuria en el primer trimestre y obesidad. Estos son los factores de riesgo más importantes para realizar



Algoritmo diagnóstico diabetes mellitus gestacional. Tomado de: Font-López K, et al. Diagnóstico de diabetes gestacional en población mexicana. Ginecol Obstet Mex. 2017 Febrero; 85(2): 116-124.

Se recomendará el diagnóstico en uno o dos pasos de acuerdo con el criterio médico, la infraestructura y recursos de cada unidad médica. Se debe tener la premisa que el diagnóstico de diabetes mellitus pregestacional se establece en embarazadas antes de la semana 15 de gestación, utilizando los criterios estándar para diabetes mellitus tipo 2 en población general:

- Glucosa plasmática en ayuno >126 mg/dL.
- Glucosa plasmática al azar >200 mg/dL.
- Glucosa plasmática 2 horas postcarga oral de 75 g >200 mg/dL.
- HbA1c >6.5%.

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento de DMG, es el control glicémico. La primera estrategia terapéutica siempre será la intervención en modificaciones en el estilo de vida, que incluyen manejo nutricional y actividad física.

Es de vital importancia el seguimiento en casa de los niveles glicémicos, con la finalidad de identificar si se están logrando las cifras metas, y de no ser así, iniciar tratamiento farmacológico.⁹

El objetivo metabólico pretende cifras glicémicas en ayuno >70 mg/dL, ≤ 92 mg/dL; glucemia postprandial en una hora ≤ 140 mg/dL y en dos horas ≤ 120 mg/dL, nocturna 60-100 mg/dL; cetonuria negativa, glucosurias negativas.¹

Este seguimiento deberá realizarse 4 veces al día: en ayuno al despertar, y 1 o 2 horas postprandial. Se prefiere el monitoreo posterior a los alimentos, ya que el riesgo de macrosomía, resolución del embarazo vía abdominal e hipoglicemia neonatal, están en relación con el incremento de glucosa sérica materna postprandial. Sin existir argumento que indique preferencia sí una o dos horas postprandial.²

El seguimiento a través de la monitorización con hemoglobina glucosilada, no es recomendable, debido a que las concentraciones de glucosa tienden a ser menores en mujeres embarazadas por el aumento de masa eritrocitaria que conlleva a una disminución de HbA1C. Solo se ha sugerido que aquellas pacientes con HbA1c $\geq 5.4\%$, requieren curva de tolerancia oral a la glucosa porque tienen 5.5 veces más probabilidad de tener diabetes gestacional que aquellas con valores por debajo de éste. Ha de considerarse de utilidad en aquellas pacientes conocidas previamente con diabetes mellitus tipo 1 o 2.⁹

La meta del tratamiento nutricional es alcanzar valores normales de glucemia, prevenir la cetosis, ganancia de peso adecuada y mantener el bienestar fetal. El tratamiento nutricional debe de promover una ganancia de peso entre 8-12 kg con un aporte calórico calculado en relación a la talla, peso ideal y edad gestacional.⁴

Se recomienda una ingesta de carbohidratos de 33-40%, proteínas 20% y grasas en 40%. Con restricción energética moderada con dietas entre 1600-1800 kcal/día, distribuidas en 3 comidas y 2-4 colaciones. ⁴

Estado nutricional	IMC	Calorías diarias
Bajo peso	<19.5	35 kcal/día
Normal	19.5-25	25-30 kcal/día
Sobrepeso	25-30	25 kcal/día
Obesidad	≥30	<20 kcal/día

Ingesta calórica según es estado nutricional. Tomado de: Vigil-De García, et al. Diabetes gestacional: conceptos actuales. Ginecol Obstet Mex. 2017 junio;85(6): 380-390

Las restricciones energéticas severas con <1500 kcal/día se han asociado a mayor desarrollo de cetosis y alteraciones neurológicas fetales.

Carbohidratos	40-45% del total de calorías
Desayuno	15-30g (individualizado)
Colaciones	15-30g (individualizado)
Fibra	20-35g
Proteínas	10-20% Agregar 10g/día a partir del 2° trimestre
Grasa	<40% del total de calorías (<10% grasa saturada)
Complementos de Vitaminas y minerales	Ácido fólico y hierro multivitamínico según se requiera
Calcio	1g al día
Hierro	27 mg/día (si hay anemia 100-120g/día)

Recomendaciones dietéticas para el manejo de diabetes gestacional. Tomado de: Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Instituto Mexicano del Seguro Social. 2016.

Si el crecimiento fetal es igual o mayor al percentil 90, las metas de glucemia materna deberán ser más estrictas a ≤80 mg/dL en ayuno y ≤110 mg/dL dos horas postprandiales. Otro objetivo, es el control en el incremento de peso. El cual está basado en el Índice de Masa Corporal previo al embarazo:

- ≥18.5 kg/m²: 12.5-18 kg
- 18.5-24.9 kg/m²: 11.5-16 kg
- 25-29.9 kg/m²: 7-11.5 kg
- ≥30 kg/m²: 5-9 kg

No se debe olvidar la importancia del ejercicio físico, ya que mejorará la sensibilidad a la insulina en los tejidos, lo que significa mejores índices glucémicos.² De no presentar contraindicación obstétrica, puede recomendarse el ejercicio diario o 2-3 veces por semana, moderado por 30 minutos o más, que incluya caminata vigorosa, así como ejercicios con los brazos mientras se encuentran sentadas por al menos 10 minutos posterior a sus alimentos, ya que facilita la reducción de los picos glicémicos postprandiales.⁹

Pese a que el tratamiento nutricional logra el objetivo en el 80-90% de las veces, cuando las cifras meta para el control de glucosa sérica no se alcanzan en un periodo de dos semanas, deberá considerarse tratamiento farmacológico.

	Fuente	Inicio (H)	Pico (H)	Duración (H)
De acción corta				
Humulin R (Lilly)	Humanos	0.5	2-4	5-7
Velosulin-H (Novo Nordisk)	Humanos	0.5	1-3	8
R Novolin (Novo Nordisk)	Humanos	0.5	2.5-5	6-8
Lispro	Análoga	0.25	0.5-1.5	4-5
Aspart	Análoga	0.25	1-3	3-5
Acción intermedia				
Humulina lenta (Lilly)	Humanos	1-3	6-12	18-24
Humulina NPH (Lilly)	Humanos	1-2	6-12	18-24
L Novolin (Novo Nordisk)	Humanos	2.5	7-15	22
Novolin N (Novo Nordisk)	Humanos	1.5	4-20	24

Tipo de insulina: inicio, pico de acción y tiempo de duración. Tomado de: Vigil-De García, et al. Diabetes gestacional: conceptos actuales. Ginecol Obstet Mex. 2017 junio;85(6): 380-390

De manera histórica, la insulina ha sido considerada la primera línea en el manejo de diabetes mellitus gestacional refractaria a nutrición y ejercicio. La insulina no cruza la barrera placentaria, no se conocen efectos teratogénicos y ofrece un control metabólico más estricto.⁹

Las insulinas más prescritas son la regular y la protamina neutral Hagedorn (NPH). La insulina regular tiene inicio de acción a los 30-60 minutos y alcanza su pico de acción 2-3 horas después, con efecto de 8-10 horas. Por este motivo, existen análogos de insulina de acción rápida con inicio de acción a los 5-15 minutos y con efecto de 4-6 horas.²

La insulina NPH tiene un inicio de acción a las 2-4 horas, con pico de acción a las 4-10 horas y duración de 12-18 horas.²

El tipo de insulina y el tiempo de aplicación deberán basarse en el momento específico de pico glicémico. Los aspectos que se deberán de tomar en cuenta para el cálculo de la dosis de insulina: presencia de sobrepeso, edad gestacional, administración de esteroides y enfermedades que modifiquen la glucemia como la hiperémesis gravídica o infecciones.

Si los niveles de glucosa en ayuno son elevados, la dosis basal de insulina puede calcularse acorde al peso de la paciente a dosis de 0.2 UI/kg/día. En casos donde el nivel de glucosa postprandial se encuentre elevado, deberá de prescribirse insulina de acción rápida o regular, antes de los alimentos. Sugiriéndose el inicio con 2-4 unidades o calculada a una unidad por cada 10-15 gramos de carbohidratos.⁹

El cálculo de la dosis de insulina en mujeres con DMG se basa en el índice de masa corporal previo al embarazo. Para las pacientes no obesas es de 0.6-0.8 UI/kg/día y para aquellas con sobrepeso y obesidad es de 0.9-1 UI/kg/día.² Aunque existen autores que recomiendan dosis de 1.5-2 U/kg/día en aquellas mujeres con obesidad mórbida.⁹ Se recomienda iniciar con la dosis mínima de insulina e incrementarla de manera gradual, de acuerdo con la autovigilancia de las glucemias capilares pre y postprandiales, previamente descritas.

La dosis de insulina total se divide en tercios; dos tercios se administran por la mañana, que se divide en una proporción de 2:1 (intermedia y de acción rápida), y un tercio se administra con la cena y a la hora de dormir en una proporción de 1:1 (acción rápida e intermedia). La dosis de insulina rápida se administra con la cena y la dosis intermedia antes de irse a dormir. Si después de 3-7 días la paciente no ha alcanzado las concentraciones deseadas de control glicémico, la dosis total de insulina debe de aumentarse en 10-20%.²

El uso de insulina de acción rápida generalmente es necesario para el control de la hiperglicemia postprandial, así como para optimizar la dosis de insulina de

acción intermedia y mantener un adecuado rango de insulina basal. Los análogos de insulina de acción rápida han sido asociados con menor incidencia de hipoglicemia, mejor control glicémico postprandial y menores niveles de hemoglobina glicosilada.⁴

Los análogos de insulina se asocian a un incremento de seis veces en la actividad del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, comparada con la insulina humana lo que podría incrementar el riesgo de teratogenicidad y embriotoxicidad por aumento de mitogénesis e inmunogenicidad, así como por el paso transplacentario de anticuerpos-análogos.⁹

Pese a que la insulina es el estándar de oro para el manejo de pacientes con DMG este tiene las desventajas de ser caro, invasivo debido a las aplicaciones subcutáneas diarias y poca conformidad por parte de las usuarias. Contrario a los hipoglucemiantes orales: no invasivos, menos costosos y con apego mayor por parte de la paciente que se traduce en cifras glicémicas similares a los generados por la insulina.⁹

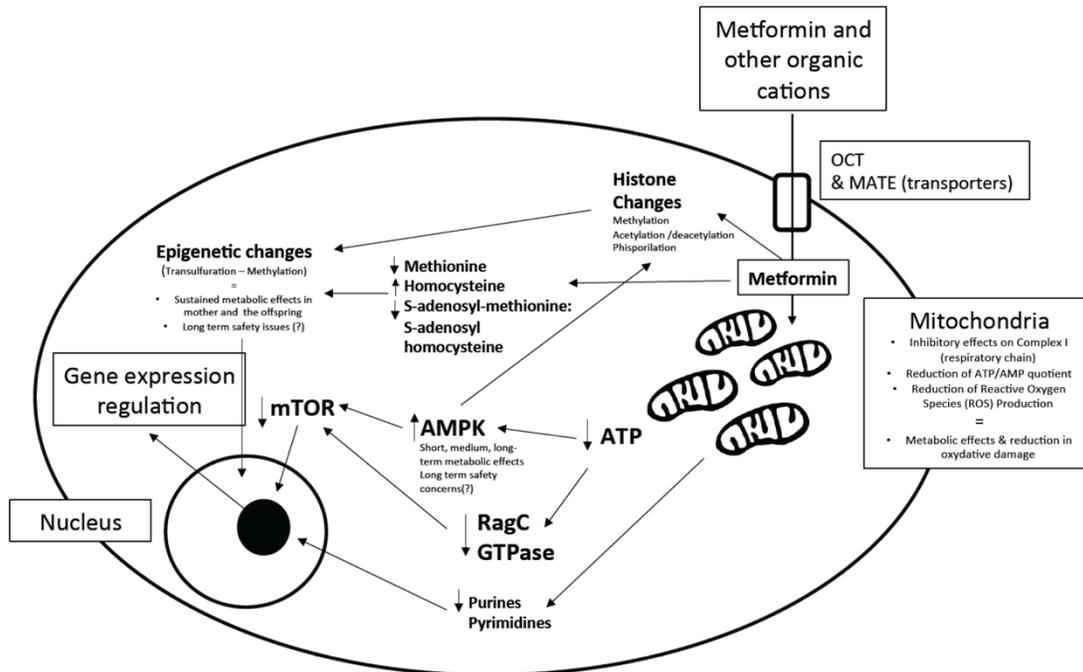
Metformina y embarazo

La metformina es un derivado sintético de la galegina, compuesto natural extraído de la *Galena officinalis*. La actividad de la metformina está asociada con una inhibición de la gluconeogénesis y lipogénesis que conlleva a reducción en los niveles de glucosa sérica. Sus efectos no son solo hepáticos, también presenta efectos antiinflamatorios a través de la reducción de concentraciones de citocinas proinflamatorias y reducción en la diferenciación de monocitos a macrófagos. También se describen efectos intestinales al modificar la microbiota con un incremento en especies como *Akkermansia* y reducción de especies de *Intestinibacter*.¹⁰

Estructuralmente está compuesta por dos moléculas de guanidina, lo que la incluye en el grupo de las biguanidas. Se describe como un antihiperoglucemiante y sensibilizador a la insulina.

La metformina inhibe al Complejo mitocondrial I. Reduciendo la relación entre las concentraciones de ATP y AMP, cuyo efecto tendrá impacto en incrementar la fosforilación de AMPcinasa-Thr172 (AMPK), lo que resulta en la inhibición de la vía mTOR el cual está asociado con una disminución en la síntesis de proteínas, proliferación celular, apoptosis, autofagia y modulación celular.¹⁰

Además, estos cambios reducen la gluconeogénesis por inhibición de la fructosa-1,6-bifosfatasa, además de inhibición del adenilato ciclasa, disminuyendo las concentraciones intracelulares de AMPc. Estos fenómenos de señalización implican la fosforilación de las proteínas ACC1 y ACC2, que inhiben la síntesis hepática de lípidos y promueven su oxidación, lo cual se traduce en una reducción de los depósitos hepáticos de grasa y mejoría en la señalización insulínica.¹¹



Mecanismo de acción de la metformina. Tomado de: Hardie R, et al. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60: 1577-85

La metformina es la principal alternativa al uso de insulina en pacientes con DMG, ya que no se ha asociado a hipoglicemia materna ni ganancia de peso materno. Se clasifica como categoría B, lo que implica que no hay evidencia animal ni fetal de toxicidad o teratogenicidad. Aunque se ha demostrado que la metformina cruza libremente la placenta, no se han reportado efectos adversos en el feto

cuando se ha utilizado como tratamiento de infertilidad por síndrome de ovario poliquístico.¹¹

No se ha revelado que su uso incrementa el riesgo de anomalías congénitas complicaciones maternas o neonatales, en comparación con la insulina, a excepción de mayor riesgo de trabajo de parto pretérmino (RR 1.5), pero menor riesgo de hipertensión gestacional (RR 0.53). El uso de metformina se asocia con tasas bajas de hipoglicemia neonatal versus aquellos con uso de insulina. También, mujeres que han usado metformina, han referido que volverían a utilizarla de ser necesario en el siguiente embarazo, en comparación a aquellas que utilizaron insulina.¹³

La obesidad durante el embarazo está asociado a mayor morbilidad y mortalidad, tanto para la madre como para el hijo. Se ha asociado a mayor riesgo de pérdida del embarazo, parto pretérmino, hipertensión, preeclampsia, diabetes gestacional y macrosomía fetal; con riesgo incrementado hasta 5 veces más de muerte fetal.¹⁴

Dodd y colaboradores en el 2018, realizaron una revisión sistemática, con 1099 pacientes embarazadas con IMC de 30 kg/m² y 35 kg/m², sin evaluar pacientes con sobrepeso, acerca de la administración de metformina comparada con placebo en el segundo y tercer trimestre del embarazo. Dentro de los resultados se reportaron que las pacientes que recibieron metformina o placebo tuvieron un riesgo similar de tener un parto de un recién nacido grande para la edad gestacional al parto.¹⁵ También, aquellas que recibieron metformina pueden tener un aumento de peso gestacional inferior (-2.6 kg, IC 95). Relacionaron a 400 mujeres con efectos adversos tales como dolor abdominal, diarrea o cefalea; dichos efectos adversos se han reportado en el 2.5-47.5% de las pacientes.¹² Sin embargo, por el escaso número de estudios incluidos en la revisión, tres, así como la calidad de evidencia que osciló de alta a baja, así como las inconsistencias, se limitan las conclusiones. Sugiriendo entonces la necesidad de estudios de investigación futuros para evaluar de manera adicional la función del tratamiento con metformina en aquellas mujeres con cualquier índice de masa corporal y no solo aquellas con obesidad.¹⁵

La Sociedad de Medicina Materno Fetal ha publicado que en mujeres con diabetes mellitus gestacional, en donde la hiperglicemia no puede ser manejada a través de terapia nutricional, la metformina es una alternativa segura de primera línea a la insulina.¹⁶

Sin embargo, el uso de metformina tiene un alto porcentaje de ineffectividad con respecto al control glicémico, requiriendo que del 26-46% de ellas incorpore insulina en su tratamiento. Sin embargo, el tratamiento con metformina es capaz de reducir la ganancia de peso materno, riesgo de macrosomía, hipoglicemia fetal e ingreso a terapia intensiva neonatal.¹⁴

Con respecto a los efectos postnatales de la metformina en el contexto de una madre con diabetes mellitus gestacional, niños de 18 meses de edad presentan mayor corpulencia y talla que aquellos que estuvieron expuesto a insulina. Sin embargo, no existe diferencia motora, social o del desarrollo lingüístico entre aquellos tratados con insulina o metformina.¹⁴

La dosis de metformina usualmente inicia con 500 mg por la noche por una semana, con incremento de 500 mg cada 12 horas. Generalmente la metformina requerirá monitorización con creatinina basal y seriada a fin de evaluar una correcta función renal.¹² Los efectos adversos mencionados anteriormente, pueden ser reducidos si el medicamento se acompaña con los alimentos. La dosis máxima oscila entre 2500-3000 mg al día.

En el meta-análisis de Guo y colaboradores en 2019, mencionan que el uso de metformina presenta menor incidencia de preeclampsia en comparación con las usuarias de insulina (RR 0.56, IC 95%); el uso de metformina fue asociado a una reducción significativa en la incidencia de inducción de trabajo de parto en comparación con el uso de insulina (RR 0.85, IC 95); no se demostraron diferencias significativas con respecto a la resolución del embarazo vía abdominal o vaginal. Respecto a la hipoglicemia materna, aquellas con esquema a base de metformina mostraron menor incidencia que aquellas con insulina (RR 0.28, IC 95%). Con relación a la ganancia de peso materno, la metformina obtuvo menor ganancia en comparación a aquellas con insulina.¹⁷

Se contraindicará el uso de metformina en la paciente embarazada si presenta: deterioro de la función renal, hepática, con afecciones o circunstancias que pudieran cursar con hipoxia ya que esto incrementa el riesgo de desarrollar acidosis láctica.⁴

2. Planteamiento del problema

El uso de la insulina es referido actualmente como tratamiento médico de primera línea “histórico”⁹ para el tratamiento de pacientes con DMG. Esto significa que nuevos esquemas terapéuticos se han postulado como primera línea terapéutica médica debido a los beneficios que pueden proporcionar al binomio o a los inconvenientes que la propia administración de la insulina conlleva.

Farrar y colaboradores en el 2017 realizaron una revisión sistemática y meta-análisis con el propósito de investigar la efectividad de los distintos tratamientos para DMG. El Network meta-análisis que realizaron, sugiere que la metformina tiene la mayor probabilidad de ser el tratamiento más efectivo para reducir los riesgos de las principales complicaciones asociadas a DMG en comparación con insulina y glibenclamida.¹⁸

Diversas guías internacionales como la de Reino Unido, Nueva Zelanda y la Sociedad de Medicina Materno Fetal, soportan el uso de metformina como alternativa favorable a la insulina en el manejo farmacológico de primera línea de la DMG.^{16,19,20}

Entendiendo que tanto la insulina como la metformina pueden ser terapia farmacológica de primera línea, se desconocen cuáles son los factores asociados a la elegibilidad del médico entre estos en el manejo de diabetes mellitus gestacional en nuestra población.

Pregunta de investigación

¿Qué factores determinan la elegibilidad médica en el tratamiento farmacológico de diabetes mellitus gestacional?

3. Hipótesis

Hipótesis de investigación (Hi)

- Existen factores claramente determinados que dirigen la elegibilidad médica en el tratamiento farmacológico de pacientes con diabetes mellitus gestacional como lo es la vía de administración, riesgo de hipoglucemia y nivel socioeconómico.

Hipótesis nula (Ho)

- No existen factores determinados que dirijan la elegibilidad médica en el tratamiento farmacológico de pacientes con diabetes mellitus gestacional.

Hipótesis alterna (Ha)

- La toma de decisiones con base al tratamiento farmacológico está establecida por lo determinado en la guía de práctica clínica de cada región.

4. Objetivos

Objetivo general

- Identificar los factores asociados a la elegibilidad médica por Insulina o Metformina en el tratamiento de diabetes mellitus gestacional.

Objetivos particulares

- Determinar si el riesgo de hipoglicemia durante la insulino terapia es un factor asociado a la preferencia en el manejo de diabetes mellitus gestacional.
- Determinar si el almacenamiento de la insulina es un factor asociado a la preferencia en el manejo de diabetes mellitus gestacional.
- Determinar si la vía de aplicación de los medicamentos es un factor asociado a la preferencia en el manejo de diabetes mellitus gestacional.
- Determinar si el costo es un factor asociado a la preferencia en el manejo de diabetes mellitus gestacional.
- Determinar si la opinión del paciente es un factor asociado a la preferencia en el manejo de diabetes mellitus gestacional.

5. Material y métodos

Diseño de estudio

Por la imposición o no de una maniobra por el investigador:

- Observacional.

Por el seguimiento del investigador a través del tiempo:

- Transversal.

Por la direccionalidad en la recolección de datos del investigador:

- Prolectivo.

Por la búsqueda de asociación o no entre dos variables por el investigador:

- Descriptivo.

Tipo de medición:

- Preferencia declarada por encuesta de elección.

Estudio descriptivo, observacional, transversal y prolectivo, de preferencia declarada por encuesta de elección. (Anexo 1)

A. Ubicación espacio-temporal

Médicos gineco-obstetras ya titulados, relacionados con el abordaje terapéutico de diabetes mellitus gestacional, que respondan a una encuesta de elección.

B. Calendario

- I. Revisión bibliográfica: diciembre 2021.
- II. Elaboración del protocolo: enero 2022.
- III. Aplicación de encuesta: febrero-marzo 2022.
- IV. Procesamiento y análisis de datos: abril 2022.
- V. Elaboración del informe técnico final: mayo 2022.
- VI. Divulgación de los resultados: junio 2022.

C. Muestreo

Definición de la unidad de población:

- Médicos gineco-obstetras titulados relacionados con el abordaje terapéutico de diabetes mellitus gestacional en México.

Selección de la muestra:

- Será no probabilística, por disponibilidad.

Tamaño de la muestra

- Para poder obtener validación de un instrumento tipo cuestionario, es necesario aplicar la regla del Alfa de Cronbach que consiste en aplicar como mínimo a una cantidad de individuos a 5 veces al número de ítems.
- El instrumento de valoración es un cuestionario con 21 ítems, lo que arroja un mínimo de población de 108 encuestas a realizar.

Crterios de selección de las unidades de muestreo

A. Criterios de inclusión

- Médico gineco-obstetra titulado
- Médico que acepte responder la encuesta.

B. Criterios de exclusión

- Médico que labora en un país distinto a México.

Variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición	Escala de medición
Tratamiento farmacológico (independiente)	Elección por metformina o insulina como manejo farmacológico	Cualitativa categórica	Nominal	Presencia/ausencia
Edad del médico	Número de años completos que tiene una persona en una fecha concreta	Cuantitativa continua	Años	Razón
Género	Concepto social de las funciones, comportamientos y actividades que la sociedad considera apropiado para hombre y mujer	Categórica	Nominal	Femenino/Masculino
Subespecialidad	Área de especialización a nivel más específico de un profesional de salud	Categórica	Nominal	Biología de la reproducción / medicina materno fetal / cirugía mínima invasión / ginecología oncológica / urología ginecológica
Años de experiencia laboral del médico	Ejercicio profesional practicado durante un periodo específico	Cuantitativa continua	Años	Razón
Práctica médica	Desempeño laboral en instituciones públicas y/o privadas	Categórica	Nominal	Privada/Pública

6. Resultados

Se realizó una encuesta utilizando como medio *Formularios de Google*, con la finalidad de conocer los factores asociados a la elegibilidad del tratamiento farmacológico de pacientes con diabetes mellitus gestacional.

Se enviaron en su totalidad 138 encuestas a médicos gineco-obstetras. Tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el apartado de materiales y métodos. Se envió dicha encuesta a médicos del área metropolitana en la ciudad de México en el periodo comprendido 01 de febrero al 30 de mayo de 2022.

La encuesta esta conformada por 21 ítems de los cuales los primeros 5 se enfocan en valorar las características demográficas de la población a la cual se aplicó dicha encuesta. Los restantes 16 ítems se conformaron de preguntas orientadas a identificar los factores más relevantes en la literatura al momento de decidir el manejo farmacológico. Se anexa al final de este documento el formato de la encuesta enviada. (Anexo 1)

Se analizó la distribución de variables continuas mediante el estadístico de prueba de Shapiro-Wilk encontrándose distribución no normal, por lo que se decidió utilizar la mediana y el rango intercuartil como medidas de resumen. Se realizó estadística descriptiva calculando la frecuencia de los 16 ítems del cuestionario con el cual se evaluó los factores para decidir el manejo farmacológico de pacientes con diabetes mellitus gestacional. En el análisis de confiabilidad se evaluó la consistencia interna mediante el estadístico alfa de Cronbach de manera global, así como por la edad de los médicos, las diferentes subespecialidades (Biología de la Reproducción Humana, Medicina Materno fetal, Cirugía de mínima invasión, ginecología oncológica, urología ginecológica, Ginecoobstetrica) años de experiencia laboral, tipo de práctica (pública, privada o ambas). Se calcularon las frecuencias relativas de los factores determinantes (6) por los cuales las subespecialidades con el alfa de Cronbach más alto decidieron dar tratamiento a las pacientes con DMG, comparándose mediante una prueba exacta de Fisher o bien una Chi cuadrada, según correspondiera. Se utilizó para el análisis el paquete

estadístico Stata v.12 (Stata®Corp, TX, EUA) teniendo un nivel de significancia estadística de 0.05.

Para evaluar la confiabilidad y validez del instrumento de medición. La validez se refiere al grado en que el instrumento mide la variable realmente. Para ésta encuesta enviada a 6 médicos expertos de las distintas áreas categorizadas: gineco-obstetricia, biología de la reproducción, medicina materno fetal, ginecología oncológica, cirugía endoscópica. Considerando que para que un cuestionario sea válido debe cumplir con las siguientes características: viabilidad, fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio.²¹

Coeficiente Alfa	Significancia
≥0.9	Excelente
≥0.8	Bueno
≥0.7	Aceptable
≥0.6	Cuestionable
≥0.5	Pobre
<0.5	Inaceptable

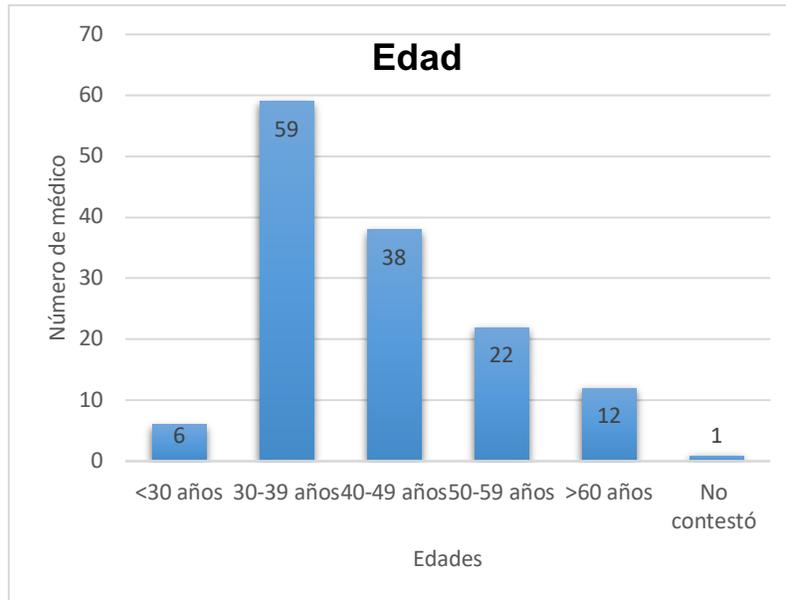
Valores de referencia. Tomado de: Bojórquez J, et al. Utilización del alfa de Cronbach para validar la confiabilidad de un instrumento de medición de satisfacción del estudiante en el uso del software Minitab. 11th Latin American and Caribbean Conference for Engineering and Technology. 2013, México.

La confiabilidad de un instrumento de medición es considerada como el grado en que, al aplicarse de manera repetitiva al mismo objeto de estudio, se producirán resultados iguales o similares. Para este último, se aplicó la prueba de Alfa de

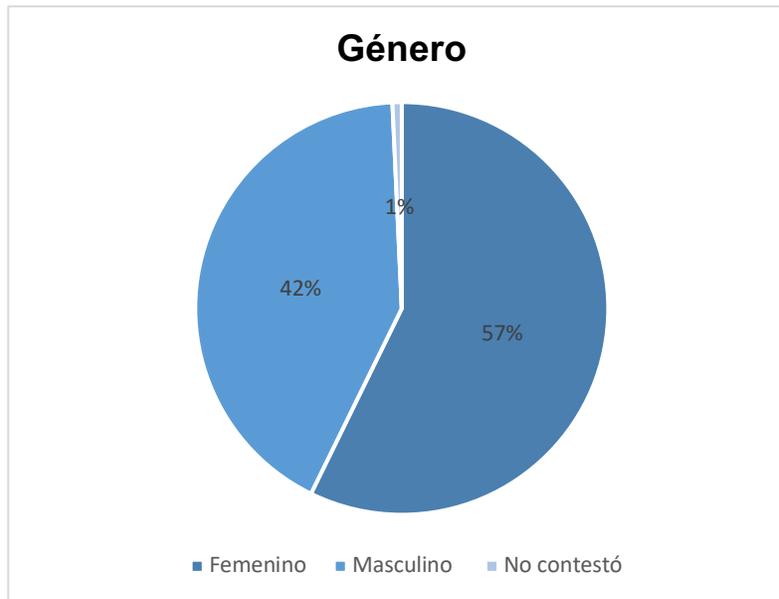
Cronbach, que relaciona las variables y establece la confiabilidad de cada pregunta.

El valor mínimo aceptable para el coeficiente de Alfa de Cronbach es 0.70; por debajo de este valor la consistencia interna de la escala es baja. Mientras que el máximo valor esperado es 0.90 y por encima de este valor se considera que hay redundancia o duplicación.

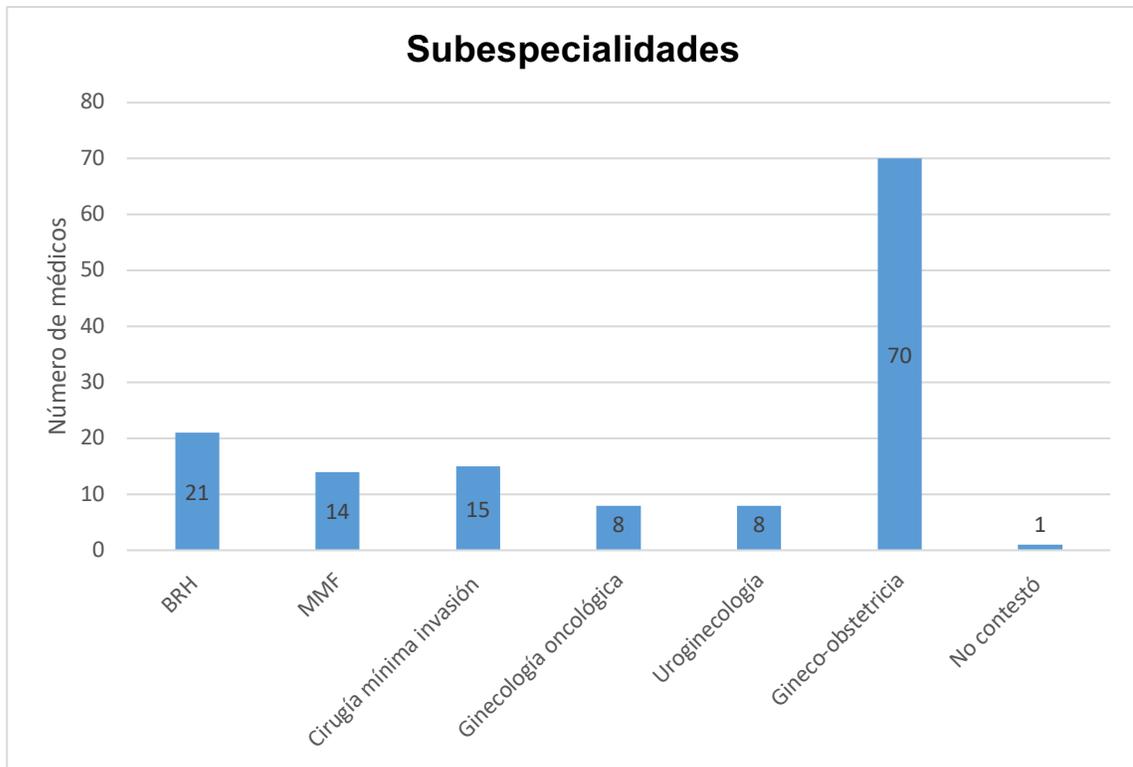
Las especificaciones demográficas de los médicos que realizaron el cuestionario se anexan a continuación.



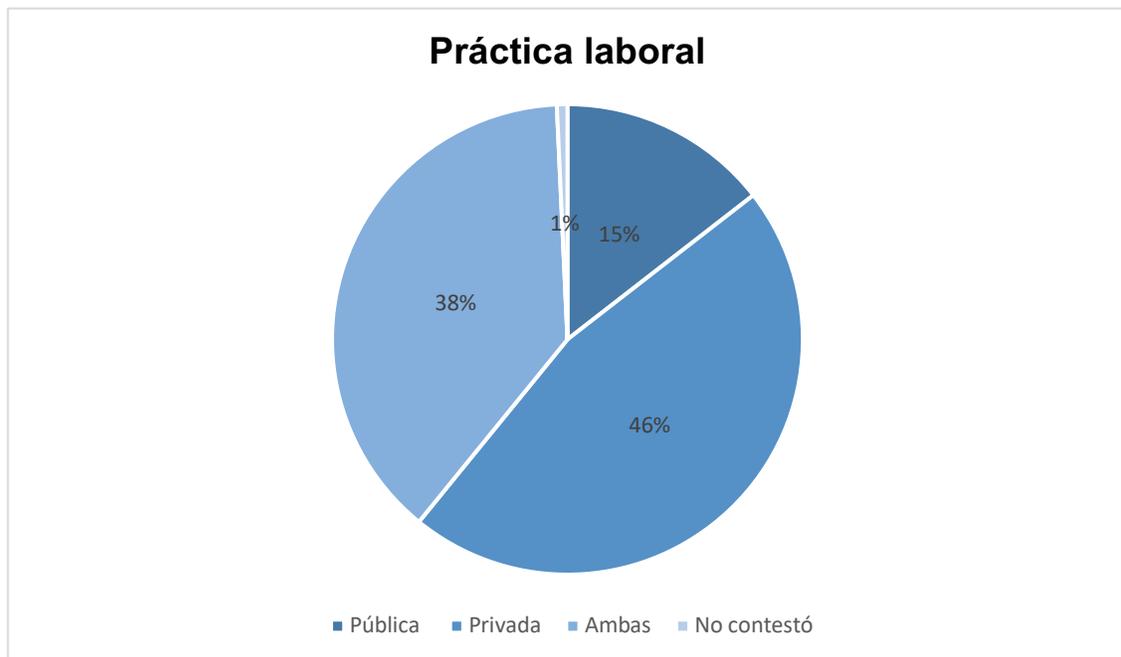
Gráfica 1. Número de médicos con base al rango de edad establecido.



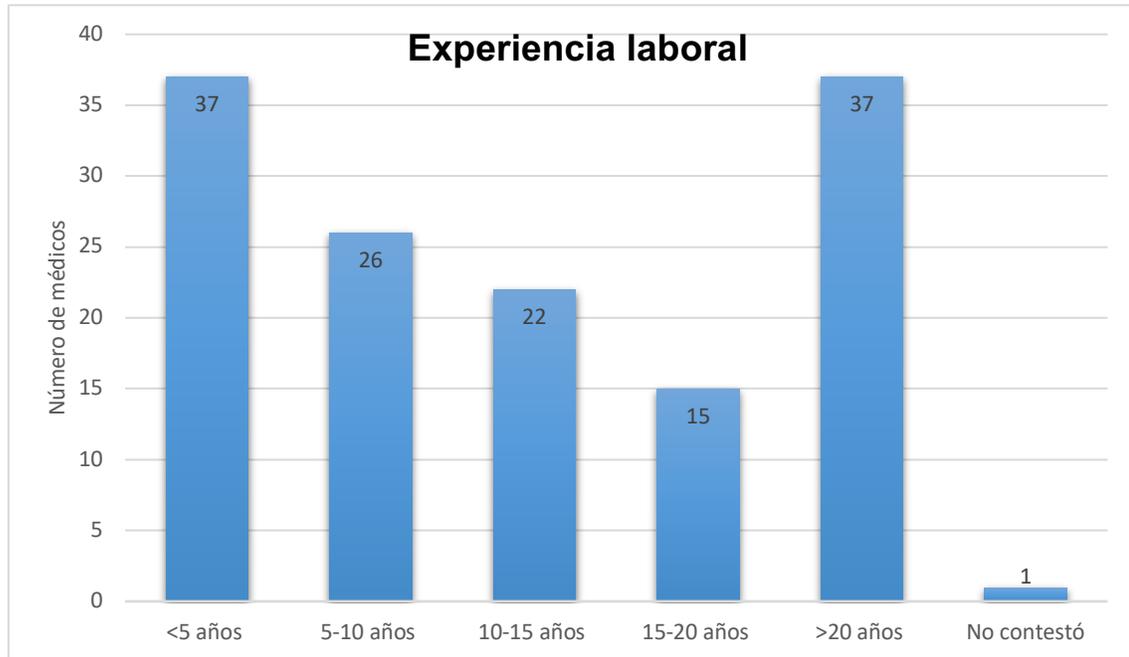
Gráfica 2. Porcentaje de médicos con base al género.



Gráfica 3. Número de médicos con base a la



Gráfica 4. Porcentaje de médicos con base a la principal práctica laboral



Gráfica 5. Categorización médicos con base al número de años de experiencia laboral.

Posteriormente se continuó con el análisis del alfa de Cronbach de todas las especialidades:

Número de elementos	Alfa de Cronbach
138	<u>0.726</u>

Tabla 1.

La concordancia interna exclusiva de cada subespecialidad se desglosa a continuación, dentro de los cuales se tomaron los dos ítems con mayor alfa de Cronbach.

La tabla a continuación representa el grupo de los médicos enfocados a biología de la reproducción:

Elemento	Alfa de Cronbach
Biología de la Reproducción Humana	<u>0.729</u>

Tabla 2.

Al analizar de manera más detallada cada ítem respondido por médicos de esta área, los de mayor concordancia son:

Elemento	Alfa de Cronbach	Pregunta desglosada	Respuesta
Prescripción de insulina	0.741	Se considera capacitado en la prescripción de esquemas de insulina en pacientes con DMG	Sí: 66.6% No: 33.3%
Almacenamiento insulina	0.744	Considera que el almacenamiento especial de la insulina es un factor determinante para NO usarla	Sí: 57.14% No: 42.85%

Tabla 3.

A continuación se representa la concordancia de los médicos enfocados a la medicina materno fetal:

Elemento	Alfa de Cronbach
Medicina materno fetal	<u>0.847</u>

Tabla 4.

Al analizar de manera detallada cada ítem, los de mayor concordancia fueron:

Elemento	Alfa de Cronbach	Pregunta desglosada	Respuesta
Insulina superior que metformina	0.860	Considera a la insulina superior que a la metformina en el manejo de pacientes con DMG	Sí: 35.71% No: 64.28%
Apego	0.852	En el contexto de una paciente con DMG cuyo apego al tratamiento es impecable, usted prefiere	Metformina: 50% Insulina: 50%
Vía de administración	0.840	Considera la vía de aplicación del medicamento como un factor determinante para elegir entre metformina e insulina	Sí: 57.14% No: 42.85%

Tabla 5.

A continuación se representa la confiabilidad de los médicos orientados a la cirugía de mínima invasión:

Elemento	Alfa de Cronbach
Ginecología endoscópica	<u>0.814</u>

Tabla 6.

Los de mayor concordancia al analizar cada ítem son:

Elemento	Alfa de Cronbach	Pregunta desglosada	Respuesta
Riesgo de hipoglicemia	0.834	Considera el riesgo de hipoglicemia como factor determinante para elegir entre metformina e insulina	Sí: 80% No: 20%
Vía de administración	0.827	Considera la vía de aplicación del medicamento como un factor determinante para elegir entre metformina e insulina	Sí: 80% No: 20%
Almacenamiento	0.815	Considera que el almacenamiento especial de la insulina es un factor determinante para NO usarla	Sí: 53.3% No: 46.6%

Tabla 7.

A continuación se representa la confiabilidad de los médicos con subespecialidad de ginecología oncológica:

Elemento	Alfa de Cronbach
Ginecología oncológica	<u>0.787</u>

Tabla 8.

Los ítems de mayor concordancia entre estos son:

Elemento	Alfa de Cronbach	Pregunta desglosada	Respuesta
Prescripción de insulina	0.805	Se considera capacitado en la prescripción de esquemas de insulina en pacientes con DMG	Sí: 87.5% No: 12.5%
Práctica privada	0.797	En su práctica privada, en el contexto de una paciente con DMG, usted elige	Metformina: 50% Insulina: 50%
Opinión de la paciente	0.797	Considera la opinión de la paciente con DMG al elegir tratamiento con metformina o insulina	Sí: 75% No: 25%

Tabla 9.

A continuación se representa la confiabilidad de los médicos con subespecialidad de urología ginecológica:

Elemento	Alfa de Cronbach
Urología ginecológica	<u>0.786</u>

Tabla 10.

Los ítems de mayor concordancia entre estos son:

Elemento	Alfa de Cronbach	Pregunta desglosada	Respuesta
Opinión de la paciente	0.809	Considera la opinión de la paciente con DMG al elegir tratamiento con metformina o insulina	Sí: 75% No: 35%
Vía de administración	0.797	Considera la vía de aplicación del medicamento como un factor determinante para elegir entre metformina e insulina	Sí: 50% No: 50%
Riesgo de hipoglicemia	0.794	Considera el riesgo de hipoglicemia como factor determinante para elegir entre metformina e insulina	Sí: 87.5% No: 12.5%

Tabla 11.

La confiabilidad de los médicos enfocados a la ginecología y obstetricia, se representa a continuación:

Elemento	Alfa de Cronbach
Ginecología y Obstetricia	<u>0.604</u>

Tabla 12.

El análisis de cada ítem demuestra la siguiente confiabilidad:

Elemento	Alfa de Cronbach	Pregunta desglosada	Respuesta
Escolaridad	0.633	Considera la escolaridad de una paciente con DMG, como un factor determinante al elegir entre metformina e insulina	Sí: 58.57% No: 41.42%
Opinión de la paciente	0.621	Considera la opinión de la paciente con DMG al elegir tratamiento con metformina o insulina	Sí: 64.28% No: 35.71%

Tabla 13.

La concordancia respecto al principal ejercicio laboral es:

Elemento	Alfa de Cronbach
Práctica pública	0.727
Práctica privada	0.677
Ambas prácticas	0.656

Tabla 14.

La concordancia respecto al género es:

Elemento	Alfa de Cronbach
Femenino	0.633
Masculino	0.705

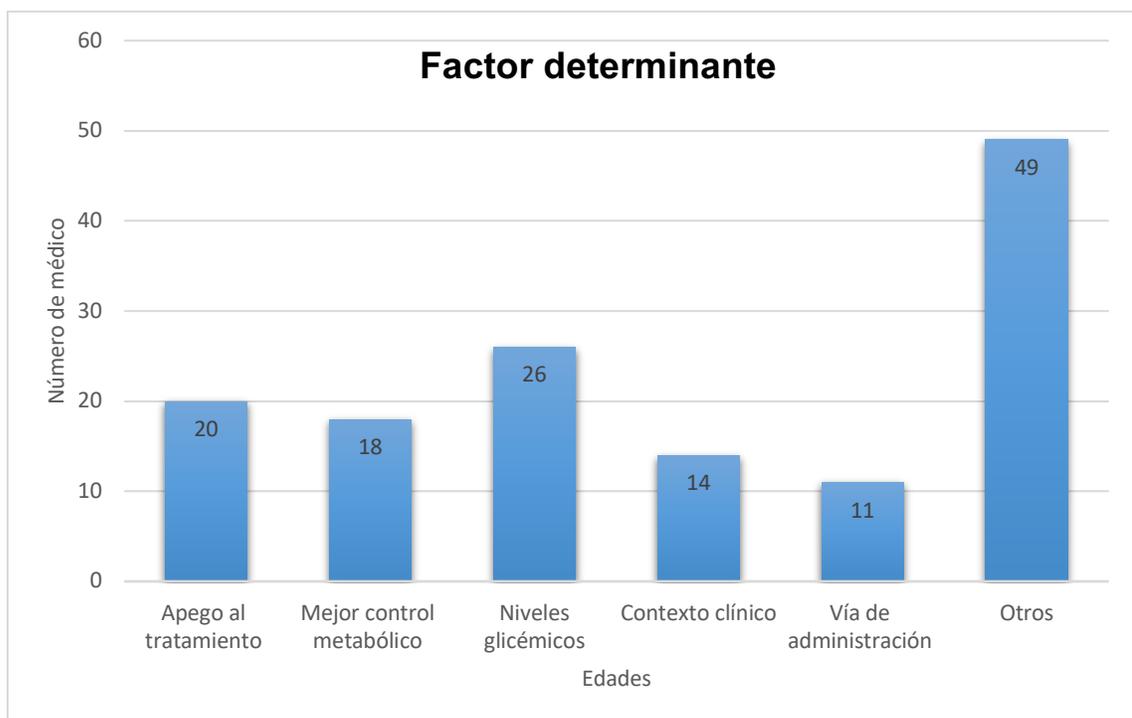
Tabla 15.

La concordancia respecto a la experiencia laboral es:

Elemento	Alfa de Cronbach
<5 años	0.670
5-10 años	0.777
10-15 años	0.820
15-20 años	0.876
>20 años	0.742

Tabla 16.

El último ítem se caracterizaba por ser una pregunta abierta, de las cuales se categorizaron las respuestas más frecuentes:



Gráfica 6. ¿Cuál es el factor **DETERMINANTE** para que usted decida metformina sobre insulina, en una paciente con DMG?

7. Discusión

Tradicionalmente ante el fallo de terapia nutricional y modificaciones en el estilo de vida para lograr cifras glicémicas normales, la insulina era el único tratamiento disponible para pacientes con DMG.²⁰

Aunque la gliburida y la metformina no están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) como manejo de DMG, ciertas asociaciones consideran su uso como adyuvante en el tratamiento de esta patología. Tal es el caso de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), la cual en su Guía publicada en el 2015 habla del incremento en el uso de agentes orales como primera opción para pacientes con DMG.

Se documenta la inferioridad de la gliburida versus insulina y metformina; mientras que la metformina junto con insulina, presentan mejores resultados que solo la insulina.²³

Las recomendaciones farmacológicas establecen seguridad de la insulina, gliburida y metformina como tratamiento en pacientes con DMG durante el segundo y tercer trimestre, y de estas opciones, cualquiera puede elegirse de primera línea farmacológica ante el fracaso con modificaciones en el estilo de vida.²³

La FIGO recomienda exclusivamente la insulina como primera línea en mujeres que se encuentren en riesgo incrementado de fallo ante terapia con agentes orales como:

- Diagnóstico de diabetes en <20 semanas de gestación.
- Necesidad de terapia farmacológica en >30 semanas de gestación.
- Concentración de glucosa en ayuno ≥ 110 mg/dL.
- Concentración glucosa 1 hora postprandial ≥ 140 mg/dL.
- Ganancia de peso ≥ 12 kg.

Respecto a lo mencionado por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), en su último boletín publicado en el 2018, su posición ante la primera línea farmacológica deja de concentrarse de manera exclusiva en la

insulina. Recomendando el uso de metformina en aquellas mujeres que declinen la terapia con insulina, donde el proveedor de salud considere poco seguro la administración de esta y en mujeres que no puedan costear la compra de insulina.¹² Haciendo notorio hincapié en discutir con la paciente las limitaciones y seguridad de la metformina, donde cerca del 26-36% requerirán tratamiento conjunto con insulina.

Respecto a la Sociedad de Medicina Materno Fetal, en su última declaración del 2018, habla del éxito hasta de más del 50% de las pacientes tratadas con metformina como primera línea e incluso monoterapia ante el fallo nutricional. Concluyendo así, que la metformina es una primera línea de tratamiento segura, razonable, y confiable que puede ser usada como alternativa a la insulina.¹⁶

Incluso el Instituto Nacional de Excelencia (NICE) en su última guía publicada en 2015, menciona que de no lograrse los objetivos glicémicos con dieta y ejercicio en el transcurso de 1-2 semanas, se ofrezca el uso de metformina. Y de no ser aceptado por la paciente o no lograr los objetivos, deberá ofrecerse o agregar insulina. La principal indicación para ofrecer de primera línea insulina es la presencia de glucosa en ayuno ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL).¹⁹

Farrar y colaboradores en una revisión sistemática y meta-análisis publicado en 2017, demostraron que la metformina presenta la mayor probabilidad de considerarse el tratamiento más efectivo en reducir los riesgos con 96.3%, 94%, 92.8%, 84% y 61.2% para hipoglicemia neonatal, macrosomía, grande para edad gestacional, preeclampsia y admisión a la unidad de cuidados intensivos, respectivamente.¹⁸

Reconociendo limitaciones importantes que pocos autores observan: un tratamiento exitoso es aquel que se individualiza. Y que la mayoría de las revisiones no argumenta, es que la efectividad del tratamiento será con base a la severidad de la hiperglicemia y la corriente que ha de tomarse para realizar el diagnóstico de DMG.

En el meta-análisis y network meta-análisis de Bidhendi y colaboradores publicado en 2021, identifica a la metformina como superior en reducir riesgos

maternos y fetales. Sugiriendo su uso en pacientes con formas leves y moderadas de diabetes mellitus gestacional.²⁴

La Asociación Americana de Diabetes en su última publicación en enero de 2022 habla acerca de la importancia de mantener cifras glicémicas normales preconcepcionales y durante el embarazo. Esto debido al riesgo de embriopatía diabética, anencefalia, microcefalia, enfermedades cardíacas y anomalías renales. El riesgo de los hijos con exposición a madre con DMG no tratadas, reduce la sensibilidad a la insulina y compensación celular, así como mayores alteraciones en el metabolismo de la glucosa.²³

Su recomendación como primera línea farmacológica es el uso de insulina principalmente debido a la ausencia de paso transplacentario. Sin embargo, de presentarse barreras de lenguaje, problemas de comprensión, influencias culturales, imposibilidad de usar insulina, se podrían establecer los agentes orales como la metformina.²³

Dicho instrumento pudo arrojar mayor confiabilidad en aquellos con enfoque al área de medicina materno fetal, con un alfa de Cronbach de 0.847, es decir buena.

El 64.28% de los médicos materno-fetales, opina que la insulina no es superior en el tratamiento de pacientes con DMG. Que la vía de administración es importante en la toma de decisiones para un 57.14% de ellos. Y finalmente el apego impecable de una paciente, la vuelve candidata a recibir cualquier tipo de tratamiento farmacológico.

Respecto a los resultados de aquellos enfocados al área de ginecología endoscópica, al obtener una confiabilidad buena con alfa de Cronbach de 0.814. De este grupo los ítems de mayor valor en la toma de decisiones son el riesgo de hipoglicemia y vía de administración en 80% y el almacenamiento especial de la insulina en un 53.3%.

Aquellos del área de oncología ginecológica con alfa de Cronbach adecuada, toman la opinión de la paciente en el 75%. De la misma manera en el área de

urología ginecológica, la opinión de la paciente y el riesgo de hipoglicemia son factores para considerar, con 75% y 87.5% respectivamente.

Respecto a aquellos con enfoque a ginecología y obstetricia, el alfa de Cronbach de manera global fue cuestionable, por lo que no se hace énfasis en cada ítem.

En cuanto a la experiencia laboral adquiere relevancia al obtener alfa de Cronbach adecuada a partir de los 10 años de experiencia. Contradiendo el pensamiento de que a mayor número de años, mayor confiabilidad existirá, pues con más de 20 años de experiencia laboral, el alfa de Cronbach decae hasta 0.742, pasando de ser buena a solo aceptable.

El último ítem dirigido al factor determinante en la elección de tratamiento (gráfica 6) arroja 5 opciones de valor, niveles glicémicos en el 18.8% de los médicos, seguido del apego al tratamiento 14.49% y otros con el 35.5%.

Finalmente, al dicotomizar aquellas subespecialidades con alfa de Cronbach mayor con 0.80 y aquellos con menor de 0.80 no se observa ningún factor determinante, pues no se obtiene una p con valor estadísticamente significativo.

8. Conclusión

Este trabajo es el primero en considerar los factores que determinan la elegibilidad del tratamiento farmacológico de pacientes con DMG utilizando como herramienta un cuestionario.

Lo anterior, más que representar un desafío, representa un área de oportunidad y mejora, puesto que cada vez más sociedades y colegios validan el uso de medicamentos orales además de la insulina, como tratamientos de primera línea ante el fracaso nutricional para el manejo de DMG, lo que genera un abanico de confusiones, pero también de oportunidades.

En el análisis de ítems del cuestionario, la evaluación conjunta de validez y confiabilidad permitió definir al instrumento con una validez adecuada, que, de

perfeccionarse por un grupo de expertos más amplio, podría lograr una mayor concordancia e incluso establecerse como instrumento en la toma de decisiones.

Con el alfa de Cronbach realizado para cada subespecialidad, se pudo analizar la confiabilidad y concordancia entre ellos y con ello determinar que los gineco-obstetras con enfoque en medicina materno fetal, presentan mayor concordancia. Lo que puede traducirse a que un factor asociado a la elegibilidad del tratamiento radica principalmente en el área al que el médico se enfoca. Por lo tanto, el manejo más apropiado de estas pacientes deberá llevarse de la mano de un médico materno fetal.

Contrariamente a lo observado en medicina materno fetal, aquellos ginecólogos y obstetras sin área de especialización presentan la concordancia más baja, siendo de manera general cuestionable y en ciertos ítems incluso pobre. Lo que puede significar un área de oportunidad para mayor capacitación en el manejo de estas pacientes.

Otro factor de gran validez fue el arrojado con los años de experiencia, pues aquellos con experiencia laboral entre 10-20 años, presentaban mayor confiabilidad, sin suponer que con más de 20 años se tendrían mejores resultados, puesto que la concordancia disminuía. Lo que se traduce en necesidad de actualización con el paso de los años.

Y finalmente lo arrojado en el ítem de respuesta abierta, que pudiera concluir exactamente cuáles son los factores principales, obtenemos 5 grandes posibilidades: nivel glicémico, apego al tratamiento, control metabólico, contexto clínico y vía de administración; que pudieran definirse como los factores estándar, sin embargo, no representan significancia estadística.

Por lo tanto, son múltiples los factores a considerar en la toma de decisión respecto a tratamiento farmacológico que incluirán (principalmente más no exclusivamente) área de especialización del médico tratante, años de experiencia y sobre todo individualización a cada paciente.

9. Referencias

1. Medina EA, et al. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. Med Int Méx. 2017 ene; 33(1): 91-98.
2. Vigil-De García, et al. Diabetes gestacional: conceptos actuales. Ginecol Obstet Mex. 2017, junio;85(6): 380-390.
3. Parodi K, et al. Diabetes y Embarazo. Rev. Fac. Cienc. Méd. 2016.
4. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Instituto Mexicano del Seguro Social. 2016.
5. Ghomian N, et al. The efficacy of metformin compared with insulin in regulating blood glucose levels during gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. J Cell Physiol. 2019; 234: 4695-4701.
6. Myles W, et al. Inflammation and Glucose Intolerance: A prospective study of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 1 January 2004; 27 (1): 21-27.
7. Font-López K, et al. Diagnóstico de diabetes gestacional en población mexicana. Ginecol Obstet Mex. 2017 Febrero; 85(2): 116-124.
8. Hedderson MM, et al. Disparities in the risk of gestational diabetes by race-ethnicity and country of birth. Pediatr Perinat Epidemiol. 2014; 24:441-8.
9. Alfadhli E, et al. Gestational diabetes mellitus. Saudi Med J 2015; Vol 36 (4): 399-406.
10. Hardie R, et al. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia 2017; 60: 1577-85
11. González C, et al. Metformin and Pregnancy Outcomes: Evidence Gaps and Unanswered Questions. Current Clinical Pharmacol. 201;14 (1): 54-50
12. Gestational diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin NO. 190. American College of Obstetrician and Gynecologists. Obstet Gynecol 2018; 131: e49-64.
13. Rowan JA, et al Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2003-2015
14. Jorquera G, et al. Metformin during Pregnancy: Effects on offspring Development and Metabolic Function. Front. Pharmacol. 2020. 11:653.

15. Dodd J, et al. Metformin for women who are overweight or obese during pregnancy for improving maternal and infant outcomes. Cochrane Database Syst. Rev. 7. (2018), CD010564
16. Society of Maternal-Fetal Medicine. Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. Am. J. Obstet Gynecol. 2018 (5), B2-B4.
17. Guo L, et al Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide an Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. Journal of Diabetes Research. 2019.
18. Farrar D, et al. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2017;7: e01557. Doi.10.1136/bmjopen-2016-015557.
19. NICE Guidelines. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. February 2015. www.nice.org.uk/guidance/ng3
20. Hod M, et al. The International Federation of Gynecology and obstetrics (FIGO). Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int J Gynaecol Obstet 2015;131 (suppl3):S173-211.
21. Arribas M, et al. Diseño y validación de cuestionarios. Matronas profesión. 2004. 5(17): 23-29.
22. Bojórquez J, et al. Utilización del alfa de Cronbach para validar la confiabilidad de un instrumento de medición de satisfacción del estudiante en el uso del software Minitab. 11th Latin American and Caribbean Conference for Engineering and Technology. 2013, México.
23. American Diabetes Association. Diabetes Care. The Journal of Clinical and Applied Research and Education. 2022; 45(Supp. 1): S1-S2. <https://doi.org/10.2337/dc22-SINT>
24. Bidhendi R, et al. Effectiveness of antidiabetic agents for treatment of gestational diabetes: A methodological quality assessment of meta-analyses and network meta-analysis. J Diabetes Investig 12(12):2021. 2247-2258

10. Anexos

ANEXO 1

ENCUESTA

La siguiente encuesta tiene como finalidad conocer su **PREFERENCIA** acerca del manejo de la paciente con diabetes mellitus gestacional (DMG) y no busca una respuesta correcta.

- Edad:
 - <30 años
 - 30-39 años
 - 40-49 años
 - 50-59 años
 - >60 años
 - Género:
 - Femenino
 - Masculino
 - Subespecialidad:
 - Biología de la reproducción
 - Medicina Materno Fetal
 - Cirugía de mínima invasión
 - Ginecología oncológica
 - Uroginecología
 - Ninguna
 - Años de experiencia laboral:
 - <5 años
 - 5-10 años
 - 10-15 años
 - 15-20 años
 - >20 años
 - Principal práctica laboral
 - Práctica pública
 - Práctica privada
- Ambas
1. Considera el nivel socioeconómico un factor determinante al elegir entre metformina e insulina, en el tratamiento de DMG:
 - a. Sí
 - b. No
 2. En el contexto de una paciente con DMG cuya distancia al hospital implica un traslado mayor a 60 minutos, usted prefiere:
 - a. Metformina
 - b. Insulina
 3. Considera la escolaridad de una paciente con DMG, como un factor determinante al elegir entre metformina e insulina:
 - a. Sí
 - b. No
 4. En el contexto de una paciente con DMG cuyo apego al tratamiento es impecable, usted prefiere:
 - a. Metformina
 - b. Insulina
 5. Considera la opinión de la paciente con DMG al elegir tratamiento con metformina o insulina:
 - a. Si
 - b. No

6. La mayoría de sus pacientes tienen preferencia por:
- a. Metformina
 - b. Insulina
7. Considera la vía de aplicación del medicamento como un factor determinante para elegir entre metformina e insulina:
- a. Sí
 - b. No
8. Considera el riesgo de hipoglicemia como factor determinante para elegir entre metformina e insulina:
- a. Sí
 - b. No
9. En una paciente con sobrepeso u obesidad con diagnóstico de DMG, usted elige:
- a. Metformina
 - b. Insulina
10. En una paciente con antecedente de DMG, cursando nuevamente DMG, usted elige:
- a. Insulina
 - b. Metformina
11. Se considera capacitado en la prescripción de esquemas de insulina en pacientes con DMG:
- a. Sí
 - b. No
12. Considera que el almacenamiento especial de la insulina es un factor determinante para NO usarla:
- a. Sí
 - b. No
13. En su práctica privada, en el contexto de una paciente con DMG, usted elige:
- a. Metformina
 - b. Insulina
14. Considera que la metformina facilita el control glicémico de las pacientes con DMG:
- a. Sí
 - b. No
15. Considera a la insulina superior que a la metformina en el manejo de pacientes con DMG:
- a. Sí
 - b. No
16. ¿Cuál es el factor **DETERMINANTE** para que usted decida metformina sobre insulina, en una paciente con DMG?