



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad de medicina
División de estudios de posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4
“LUIS CASTELAZO AYALA”

Asociación entre el uso de metformina y la reducción de preeclampsia en mujeres embarazadas con diabetes

R-2021-3606-027

TESIS

Para obtener el diploma de especialidad de:
Medicina materno Fetal

Presenta:

Dra. Danae Pamela Plauchu Rosales

Tutor:

Dra Liliana Janet Sillas Pardo

Asesor metodológico:

Dra. Olivia Sánchez Rodríguez

Ciudad de México
Graduación Febrero 2022





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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA
No. 4 LUIS CASTELAZO AYALA**

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente informo que la Dra Danae Pamela Plauchu Rosales, residente de la especialidad de Medicina Materno Fetal ha concluido la escritura de su tesis: ***Asociación entre el uso de metformina y la reducción de preeclampsia en mujeres embarazadas con diabetes***, con número de folio R-2020-3606-027, por lo que otorgamos autorización para su presentación y defensa de la misma.

Dr. Oscar Moreno Álvarez

Director General
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Juan Carlos Martínez Chequer

Director de Educación e Investigación en Salud.
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Rogelio Apolo Aguado Pérez

Jefe de División de Educación en Salud.
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Liliana Janet Sillas Pardo

Tutor de tesis
Medicina Materno Fetal
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Olivia Sánchez Rodríguez

Asesor metodológico
Medicina Materno Fetal
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3606**
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

Registro COFEPRIS **17-CE-09-010-024**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA-09-CEI-028-2016121**

FECHA **Martes, 22 de junio de 2021**

M.E. LILIANA JANET SILLAS PARDO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Asociación entre el uso de metformina y la reducción de preeclampsia en mujeres embarazadas con diabetes**, 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

R-2021-3606-027

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

Dr. Oscar Moreno Alvarez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606

Impresión

INDICE

<u>DEDICATORIA</u>	4
<u>RESUMEN</u>	5
<u>SUMMARY</u>	7
<u>MARCO TEÓRICO</u>	9
<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	17
<u>JUSTIFICACIÓN</u>	17
<u>OBJETIVOS</u>	18
<u>HIPÓTESIS</u>	18
<u>VARIABLES DE ESTUDIO:</u>	20
<u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.</u>	26
<u>RECURSOS Y FINANCIAMIENTO</u>	27
<u>CONSIDERACIONES ÉTICAS</u>	28
<u>RESULTADOS:</u>	30
<u>DISCUSIÓN:</u>	35
<u>CONCLUSIONES:</u>	38
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	39
<u>ANEXOS</u>	43

DEDICATORIA

A mis padres por estar siempre y apoyarme en todo momento.

A mis maestros por dedicarme su tiempo en enseñarme, en especial al Dr. Dolores QEPD

RESUMEN

Título: Asociación entre el uso de metformina y la reducción de preeclampsia en mujeres embarazadas con diabetes.

Antecedentes: La preeclampsia es una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal. Complica el 2% al 8% de los embarazos a nivel mundial lo que representa el 16% de la mortalidad materna en todo el mundo. El único tratamiento hasta ahora para la preeclampsia es la interrupción del embarazo a pesar de los riesgos perinatales, por lo tanto se necesitan nuevos tratamientos para el manejo de la preeclampsia. Los principales factores de riesgo para desarrollar preeclampsia incluyen antecedente de preeclampsia, hipertensión arterial crónica, diabetes pregestacional, entre otros. La metformina se encuentra en ensayos clínicos para reducir significativamente la incidencia de hipertensión gestacional y preeclampsia en mujeres embarazadas con riesgos relacionados con la preeclampsia, incluyendo diabetes gestacional y pregestacional.

Objetivo: Conocer si existe asociación entre el uso de metformina y la reducción de preeclampsia en mujeres embarazadas con diabetes

Material y métodos: Estudio observacional, comparativo, retrospectivo, transversal. Se realizó revisión de los expedientes clínicos de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Los casos se consideraron a pacientes que usaron metformina durante el embarazo y presentaron preeclampsia. Los controles se consideraron pacientes que no utilizaron metformina en el embarazo y presentaron preeclampsia. Para la evaluación de las características generales de la población se utilizó análisis univariado, en variables cuantitativas con distribución normal se empleó media y desviación estándar y con libre distribución mediana e intercuartiles. Para las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes. Se utilizó análisis bivariado, para la comparación de riesgo de preeclampsia en ambos grupos determinando odds ratio.

Resultados: Las mujeres con preeclampsia a quienes se les administró metformina presentan mayor IMC ($p=0.02$), mayor proporción de obesidad grado 1 ($p<0.01$), mayor proporción de obesidad grado 2 ($p<0.01$), mayor proporción de obesidad grado 3 ($p<0.01$), menor ganancia ponderal ($p<0.01$). Fueron predictores de preeclampsia la edad menor de 35 años (OR=1.56; IC 95%=1.11-2.18, $p<0.01$), el antecedente de preeclampsia (OR:5.79, IC 95%:2.74-12.22, $p<0.01$), y el periodo intergenésico mayor de 10 años (OR:1.60, IC 95%:1.02-2.51, $p=0.04$). Se encontraron factores preventivos de Preeclampsia el IMC de 16 a 29.9 kg/m² (OR:0.629, IC 95%:0.464-0.852, $p<0.01$),

además de la ausencia de antecedente de preeclampsia (OR: 0.172, IC 95%: 0.082-0.364, $p < 0.01$), y el periodo intergenésico menor de 10 años (OR:0.623, IC 95%:0.397-0.978, $p=0.04$). El uso de metformina no mostró significancia estadística ($p=0.13$).

Conclusiones: La metformina no modifica el riesgo de preeclampsia en mujeres embarazadas con diabetes.

Palabras clave. Metformina, preeclampsia.

SUMMARY

Title: Association between the use of metformin and the reduction of preeclampsia in pregnant women with diabetes.

Background: Preeclampsia is one of the main causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. It complicates 2% to 8% of pregnancies worldwide, which represents 16% of maternal mortality worldwide. The only treatment so far for preeclampsia is pregnancy termination despite perinatal risks, therefore new treatments are needed for the management of preeclampsia. The main risk factors for developing preeclampsia include a history of preeclampsia, chronic arterial hypertension, and pregestational diabetes, among others. Metformin is in clinical trials to significantly reduce the incidence of gestational hypertension and preeclampsia in pregnant women with risks related to preeclampsia, including gestational and pregestational diabetes.

Objective: To know if there is an association between the use of metformin and the reduction of preeclampsia in pregnant women with diabetes.

Material and methods: Observational, comparative, retrospective, cross-sectional study. The clinical records of patients who met the inclusion criteria were reviewed. The cases were considered to be patients who used metformin during pregnancy and presented with pre-eclampsia. Controls were considered patients who did not use metformin during pregnancy and had preeclampsia. For the evaluation of the general characteristics of the population, univariate analysis was used, in quantitative variables with normal distribution, mean and standard deviation were used, and with free median and interquartile distribution. For the qualitative variables, frequencies and percentages were used. Bivariate analysis was used to compare the risk of preeclampsia in both groups, determining odds ratio.

Results: Women with preeclampsia who were administered metformin had higher BMI ($p=0.02$), higher proportion of obesity grade 1 ($p=0.00$), higher proportion of obesity grade 2 ($p=0.00$), higher proportion of grade 3 obesity ($p=0.00$), lower weight gain ($p=0.00$). Predictors of preeclampsia were age younger than 35 years (OR=1.56; 95% CI=1.11-2.18, $p=0.00$), history of preeclampsia (OR:5.79, IC 95%:2.74-12.22, $p<0.01$), and intergenetic period more than 10 years (OR:1.60, IC 95%:1.02-2.51, $p=0.04$). Preventive factors for Preeclampsia were found: BMI from 16 to 29.9 kg/m² (OR: 0.629, 95% CI: 0.464-0.852, $p<0.01$), in addition to the absence of history of preeclampsia (OR: 0.172, 95% CI : 0.082-0.364, $p<0.01$), and the intergenetic period less than 10 years (OR: 0.623, 95%

CI: 0.397-0.978, $p=0.04$). The use of metformin did not show statistical significance ($p=0.13$).

Conclusions: Metformin does not modify the risk of preeclampsia in pregnant women with diabetes.

Keywords. Metformin, preeclampsia.

MARCO TEÓRICO

Enfermedades hipertensivas asociadas al embarazo

Los trastornos hipertensivos del embarazo son un grupo de complicaciones que incluyen hipertensión crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia.

De todos ellos la preeclampsia es la subclasificación más frecuente cuyos criterios clínicos son los siguientes: edad gestacional mayor de 20 semanas, TA mayor de 140/90 mmHg en 2 tomas de 4 horas, proteinuria, síntomas cerebrales persistentes, epigastralgia, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas. (1)

Es una de las principales causas de morbilidad materna y perinatal. Complica el 2% al 8% de los embarazos a nivel mundial lo que representa el 16% de la mortalidad materna en todo el mundo. (2)

Los factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia se han estudiado extensamente, los principales factores incluyen antecedente de preeclampsia (RR, 8.4; 95% CI, 7.1–9.9), hipertensión arterial crónica (RR, 5.1; 95% CI, 4.0–6.5), diabetes pregestacional (RR, 3.7; 95% CI, 3.1–4.3), obesidad (RR, 2.8; 95% CI, 2.6–3.1), edad materna avanzada (RR, 1.2; 95% CI, 1.1–1.3), nuliparidad (RR, 2.1; 95% CI, 1.9–2.4), entre otros. (3)

Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos para desarrollar preeclampsia como una isquemia uteroplacentaria crónica, mala adaptación inmune, toxicidad por proteínas de muy baja densidad, impronta genética, aumento de la apoptosis o necrosis del trofoblasto y una respuesta inflamatoria exagerada del trofoblasto. Observaciones más recientes sugieren un posible papel en el desequilibrio de los factores angiogénicos y antiangiogénicos en la fisiopatología de la enfermedad.(4)

Además de las complicaciones en el embarazo que amenazan la vida, las pacientes que desarrollan preeclampsia tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares más adelante en la vida. (5)

Un meta-análisis de estudios de cohortes de 3.488.160 mujeres mostraron que el riesgo relativo de hipertensión fue de 3,70 (IC del 95%, 2.70 a 5.05) después de 14.1 años de seguimiento y que los riesgos relativos para cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular fueron 2.16 (IC del 95%, 1.86 a 2.52) después de 11.7 años y 1.81 (IC del 95%, 1.45 a 2.27) después de 10.4 años, respectivamente. Otros resultados adversos se han informado también como el aumento del riesgo de insuficiencia renal, trastornos

metabólicos y muerte. (6)

El único tratamiento hasta ahora para la preeclampsia es la interrupción del embarazo a pesar de los riesgos perinatales, por lo tanto se necesitan nuevos tratamientos para el manejo de la preeclampsia.

Introducida originalmente como la terapia de primera línea para la diabetes mellitus tipo 2, la metformina se encuentra en ensayos clínicos para reducir significativamente la incidencia de hipertensión gestacional y preeclampsia en mujeres embarazadas con riesgos relacionados con la preeclampsia, incluyendo diabetes gestacional y preeclampsia. (7)

Nuevas terapias para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia

El estrés oxidativo, la inflamación, la reacción inmunológica y la disfunción vascular tanto en la placenta y sistémica que ocurren en la preeclampsia se han convertido en objetivos para una nueva terapéutica. Sin embargo es difícil probar nuevos tratamientos en mujeres embarazadas sin conocer el perfil de seguridad para el feto, por esta razón los medicamentos que se saben seguros durante el embarazo son una opción para nuevos tratamientos. Actualmente se están investigando nuevas terapias para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia como los inhibidores de la bomba de protones, metformina, estatinas, sulfasalazina, resveratrol, melatonina y citrato de sildenafil. (8)

Diabetes en el embarazo

La diabetes gestacional es una condición que se caracteriza por intolerancia a los carbohidratos con múltiples grados de severidad los cuales son identificados por primera ocasión durante el embarazo y que se pueden resolver o no una vez concluido el mismo y debe ser diagnosticado a partir del segundo trimestre. Con una prevalencia entre el 8.7 al 17.7% de todos los embarazos. (9)

La diabetes pregestacional es aquella que se diagnostica previo al embarazo o antes de las 13 semanas de gestación, tiene una incidencia del 0.9% e incrementa el riesgo de resultados adversos tal como la preeclampsia con un OR de 3.48. (10)

Criterios diagnósticos para diabetes en el embarazo:

Criterios diagnósticos de Diabetes Gestacional (IADPSG)

Glucosa plasmática en ayuno	≥ a 92 mg/dl
Glucosa plasmática 1 hora pos carga	≥ a 180 mg/dl
Glucosa plasmática 2 horas pos carga	≥ a 153 mg/ dl

Criterios diagnósticos para diabetes pregestacional	
Glucosa plasmática en ayuno	≥ 126mg/dl
Glucosa plasmática al azar	≥ 200mg/dl
Glucosa plasmática 2 horas pos carga oral de 75grs	≥ 200mg/dl
HbA1C	≥ 6.5%

Metformina

La metformina es una biguanida oral que se absorbe principalmente en el intestino delgado. Ingresa a la circulación enterohepática llegando al hígado y luego se distribuye por todo el cuerpo ingresando a las células a través de transportadores de cationes, los cuales también se expresan en la placenta lo que permite el transporte de metformina a la sangre fetal. (12). Ha sido uno de los medicamentos más exitosos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el mundo. Los efectos pleiotrópicos de la metformina han llevado a los científicos a proponer su uso para el tratamiento de otras patologías como el SOP y el cáncer. (13)

La insulina es el tratamiento médico de elección en cualquier tipo de diabetes durante el embarazo. Sin embargo, la metformina ha ganado una amplia aceptación y se ha recomendado como una alternativa segura a la insulina para el tratamiento de la diabetes en el embarazo. La sociedad de medicina materno fetal publicó recientemente que en las mujeres embarazadas con diabetes en las que la hiperglucemia no se puede controlar con una terapia médica nutricional, la metformina es una alternativa farmacológica de primera línea razonable y segura a la insulina. (14)

Por más de 100 años se pensó que la preeclampsia era causada por la liberación de factores tóxicos como son sFlt-1 y endoglina soluble. sFlt-1 antagoniza las moléculas angiogénicas como el VEGF y el PIGF. (15)

La endoglina soluble es un correceptor de la superficie celular para el factor de crecimiento transformante (TGF) β 1, que bloquea la activación del óxido nítrico sintasa endotelial mediada por TGF- β 1 y promueve la vaso dilatación. Hay una producción excesiva de sFlt-1 y endoglina soluble en el útero de pacientes con preeclampsia la cual es proporcional a la gravedad de la enfermedad y aumentan antes de que se diagnostique preeclampsia lo que las convierte en marcadores bioquímicos de la enfermedad. El aumento de sFLT-1 provoca una disminución paralela de las concentraciones plasmáticas maternas de PIGF en la preeclampsia. (16)

También se ha visto evidencia que sugiere que las citocinas, como TNF- α e IL-10, se alteran en la preeclampsia temprana y tardía, y los cambios se correlacionan con el tipo de cambios histopatológicos en la placenta. (15)

Los mecanismos por los cuales la metformina puede prevenir la preeclampsia incluyen una reducción en la producción de factores antiangiogénicos (receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular soluble y endoglina soluble) y la mejora de la disfunción endotelial, probablemente a través de un efecto sobre las mitocondrias. Otro mecanismo potencial por el cual la metformina puede desempeñar un papel en la prevención de la preeclampsia es su capacidad para modificar la homeostasis celular y la disposición de la energía, mediada por la rapamicina, un mecanismo blanco. (17)

Estudio	Objetivos	Población, diseño y tamaño de muestra	Resultados	Conclusiones
---------	-----------	---------------------------------------	------------	--------------

<p>kalafat (2018). (18)</p>	<p>Determinar el uso de metformina con la incidencia de enfermedades hipertensivas del embarazo</p>	<p>Revisión sistemática y meta-análisis se incluyeron 15 estudios</p>	<p>En mujeres con diabetes gestacional, el uso de metformina se asoció con un riesgo reducido de hipertensión inducida por el embarazo en comparación con insulina (riesgo relativo (RR), 0,56; IC del 95%, 0,37–0,85; I² = 0%; 1260 mujeres) y una reducción no significativa para riesgo de preeclampsia (RR, 0,83; IC del 95%, 0,60-1,14; I² = 0%; 1724 mujeres).</p>	<p>El uso de metformina se asocia con una reducción de la incidencia de enfermedades hipertensivas del embarazo</p>
<p>Brownfoot (2016). (19)</p>	<p>Determinar el efecto de la metformina en la secreción de sFlt-1 y endoglina soluble para examinar sus efectos en la disfunción endotelial, vasodilatación materna y angiogénesis.</p>	<p>Análisis estadístico del resultado del Experimento funcional con un mínimo de 3 réplicas biológicas para cada estudio in vitro,</p>	<p>La metformina redujo la secreción de sFlt-1 y endoglina soluble de células endoteliales primarias, de vellosidades placentarias y del citotrofoblasto.</p> <p>La metformina mejoró las características de la disfunción endotelial, redujo la expresión del ARN mensajero de las células endoteliales de molécula de adhesión celular 1 que fue inducida por factor de necrosis tumoral</p>	<p>La metformina redujo la secreción de sFlt-1 y endoglina soluble posiblemente por la inhibición de la cadena de transporte de electrones mitocondrial.</p>

Argyro Syngelaki (2016). (20)		Ensayo doble ciego controlado con placebo con 400 mujeres (202 en el grupo de metformina y 198 en el grupo placebo)	La incidencia de preeclampsia fue menor en el grupo de metformina que en el grupo placebo. (3,0% frente a 11,3%; razón de posibilidades, 0,24; 95 % intervalo de confianza, 0,10 a 0,61; P = 0,001).	Entre las mujeres sin diabetes que tenían un IMC de más de 35, la administración de metformina redujo el aumento de peso materno pero no el peso al nacimiento.
Baptistella et al (2018). (21)	Determinar si el uso de metformina tiene alguna influencia sobre los resultados de preeclampsia	Revisión sistemática y meta-análisis se incluyeron 35 estudios	El estudio demostró que la metformina tiene mejores efectos en la prevención de hipertensión gestacional y es menos efectiva para prevenir Preeclampsia.	

<p>Alqudah (2017). (22)</p>	<p>Realizar metanálisis de estudios que evalúen el riesgo de preeclampsia en mujeres de alto riesgo resistentes a la insulina que toman metformina antes o durante el embarazo.</p>	<p>Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline, EMBASE, Web of Science y Scopus. Se seleccionaron tanto los ensayos controlados aleatorios como los estudios de cohorte observacionales prospectivos de tratamiento con metformina frente a placebo / control o insulina antes o durante el embarazo.</p>	<p>En general, en cinco ensayos controlados aleatorios que compararon el tratamiento con metformina (n = 611) con placebo / control (n = 609), no se encontraron diferencias en el riesgo de preeclampsia [cociente de riesgos (RR) combinado / agrupado, 0,86 (IC del 95%: 0,33-2,26); P = 0,76; I² = 66%]. Un metanálisis de ocho ensayos controlados aleatorios que compararon metformina (n = 838) con insulina (n = 836) mostró un riesgo reducido de preeclampsia con metformina [RR, 0,68 (IC del 95%: 0,48 a 0,95); P = 0,02; Yo² = 0%].</p>	<p>La preeclampsia fue un resultado secundario en la mayoría de los estudios. El aumento de peso medio desde el momento de la inscripción hasta el parto fue menor en el grupo de metformina (P = 0,05, metformina frente a placebo; P = 0,004, metformina frente a insulina)</p>
-----------------------------	---	---	--	---

<p>Kaitu 'u - Lino (2018) . (23)</p>	<p>Evaluar si la combinación de metformina y esomeprazol reduciría aditivamente la secreción de sFlt-1 y endoglina soluble y reduciría la disfunción endotelial</p>	<p>Analisis estadístico de estudios preclínicos</p>	<p>La combinación de metformina y esomeprazol fue aditiva para reducir la secreción de sFlt-1 en citotrofoblasto primario, implantes de placenta y células endoteliales. Por el contrario, no se observó una reducción aditiva en endoglina soluble con la combinación de metformina y esomeprazol. La combinación de dosis baja de metformina + esomeprazol redujo aditivamente el ARNm de VCAM-1 inducido por TNF-α, pero no la expresión de la proteína VCAM-1.</p>	<p>La combinación de metformina y esomeprazol redujo aditivamente la secreción de sFlt-1 y los marcadores de disfunción endotelial. La combinación de metformina y esomeprazol puede proporcionar un tratamiento o prevención más eficaz para la preeclampsia en comparación con cualquiera de ellos como agentes únicos.</p>
<p>Chiswick et al. (2015). (24)</p>	<p>Establecer si la sensibilización a la insulina por medio de la metformina mejora los resultados maternos y fetales en mujeres embarazadas obesas sin diabetes</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado. 449 pacientes embarazadas divididas en dos grupos: grupo placebo (n=223) Grupo de metformina (n=226).</p>	<p>Hipertensión gestacional grupo placebo (14/222 6%) grupo de metformina (21/221 10%) OR 1.56 IC (0.772-3.152) P 0.22 Pre-eclampsia 3/222 (1%) 7/221 (3%) 2.39 (0.61-9.36) 0.21</p>	<p>La metformina no tiene un efecto significativo sobre el percentil de peso al nacer en mujeres embarazadas obesas y no debe usarse para mejorar los resultados del embarazo en mujeres obesas sin diabetes.</p>

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La preeclampsia es una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal. Complica el 2% al 8% de los embarazos a nivel mundial lo que representa el 16% de la mortalidad materna en todo el mundo, el único tratamiento hasta ahora para la preeclampsia es la interrupción del embarazo a pesar de los riesgos perinatales, por lo tanto se necesitan nuevos tratamientos para el manejo de la preeclampsia. Es bien sabido que la diabetes en el embarazo es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades hipertensivas asociadas al embarazo con un OR de 3.48. Muchas de las pacientes con diagnóstico de diabetes en el embarazo se encuentran en tratamiento con metformina la cual ha demostrado disminuir factores proangiogénicos como el sFlt-1 y la endoglina soluble, los cuales juegan un papel importante en el desarrollo de la preeclampsia, es por esto que buscamos estudiar la utilidad de este medicamento en pacientes con diabetes en el embarazo que se encuentren en tratamiento farmacológico con el mismo y establecer si existe o no, una asociación en la disminución del riesgo de preeclampsia en este grupo de pacientes.

JUSTIFICACIÓN

La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala” es un hospital de 3er nivel donde se atienden un número elevado de pacientes con diagnóstico de diabetes en el embarazo que desarrollan preeclampsia. Como sabemos el único tratamiento efectivo para la preeclampsia es la interrupción del embarazo, y si esta se presenta en una etapa temprana o lejana al término incrementa la morbimortalidad perinatal aún más, es por esto que en los últimos años se han buscado nuevos tratamientos para el manejo de la preeclampsia, a pesar de que existen diversos estudios que muestran evidencia de que la metformina disminuye el riesgo de enfermedades hipertensivas del embarazo, los estudios existentes muestran un grupo heterogéneo de pacientes a las tratadas en esta unidad, además de no existir estudios realizados en México, es por esto que queremos saber la asociación de metformina y preeclampsia en estas pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Conocer si existe asociación entre el uso de metformina y la reducción de preeclampsia en mujeres embarazadas con diabetes

Objetivos específicos

- Determinar la asociación entre el uso de metformina y la presentación de preeclampsia a través del cálculo de OR.
- Conocer los factores de mayor riesgo para la presentación de preeclampsia en pacientes embarazadas con diabetes.
- Conocer los resultados perinatales en las pacientes con diabetes en el embarazo en tratamiento con metformina.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula: la metformina no modifica el riesgo de preeclampsia en mujeres embarazadas con diabetes

Hipótesis de trabajo: La metformina disminuye el riesgo de preeclampsia en mujeres embarazada con diabetes.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO:

Observacional, comparativo, retrospectivo, transversal.

PERIODO DE ESTUDIO:

El protocolo se realizó de Diciembre del 2020 a Enero del 2022

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes gestacional y pregestacional en tratamiento con o sin metformina, que acudieron a control prenatal en el servicio de Medicina Materno Fetal de la Unidad Médica de Alta Especialidad en Gineco Obstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala" durante el periodo de estudio.

OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional y pregestacional en tratamiento con o sin metformina en el servicio de Medicina Materno

Fetal de la Unidad Médica de Alta Especialidad en Gineco Obstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala".

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes derechohabientes al IMSS
- Pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional o pregestacional en tratamiento con o sin metformina. en control prenatal en el servicio de Medicina Materno Fetal de la Unidad Médica de Alta Especialidad en Gineco Obstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala".

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con embarazo gemelar.
- Pacientes en tratamiento profiláctico con ácido acetilsalicílico.
- Pacientes con embarazo obtenido por técnicas de reproducción asistida.
- Pacientes con enfermedades preexistentes que presenten compromiso vascular (LES, SAAF, nefropatías, HAS).
- Pacientes que no finalicen su embarazo en esta unidad.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con expedientes incompletos
- Pacientes que suspendan tratamiento con metformina.

Sitio de la investigación

El estudio se llevó a cabo en el servicio Medicina Materno Fetal de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala".

VARIABLES DE ESTUDIO:

Variable independiente: uso metformina.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Metformina	Medicamento del tipo biguanida que se utiliza para la prevención y tratamiento de la diabetes.	Tratamiento oral utilizado en pacientes con descontrol glucémico a dosis desde 500mg hasta 2550mg cada 24 horas	Cualitativa dicotómica	Presente o ausente.

Variable dependiente: preeclampsia

Preeclampsia	Trastorno caracterizado por alteración en las cifras tensionales	Trastorno hipertensivo del embarazo que se diagnostica de la siguiente manera: edad gestacional mayor de 20 semanas, TA mayor de 140/90 mmHg en 2 tomas de 4 horas, proteinuria, síntomas cerebrales persistentes, epigastalgia, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas	Cualitativa dicotómica	Si/No
--------------	--	--	------------------------	-------

Definición de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Edad materna	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la madre hasta el momento del embarazo, expresado en años	Cuantitativa continua	Años cumplidos

Índice de masa corporal	Relación del peso de un individuo expresado en kilogramos dividido por talla al cuadrado, expresado en metros	Relación del peso materno dividido por talla al cuadrado al momento de la resolución del embarazo	ordinal	Peso bajo: <18.5 Normal: 18.5-24.9 Sobrepeso: 25-29.9 Obesidad I: 30-34.9 Obesidad II: 35-39.9 Obesidad III: 40-49.9
Ganancia de peso durante el embarazo	Ganancia de peso de la mujer resultado del crecimiento del feto, la placenta, líquido amniótico y tejidos maternos.	Diferencia de peso al momento del estudio menos el peso previo al embarazo	Cuantitativa continua	Kilogramos
Gesta	Número de embarazos	Número de embarazos al momento del estudio	Cuantitativa continua	Número de embarazos
Partos	Finalización de la gestación en la cual se expulsan al feto, placenta y membranas por vía vaginal	Numero de fetos expulsados por vía vaginal previo al estudio	Cuantitativa continua	Número de partos
Cesáreas	Intervención quirúrgica que permite la salida o nacimiento de los productos de la concepción mediante una incisión abdominal	Numero de incisiones uterinas previas en la paciente con el fin de obtener los productos de la gestación	Cuantitativa continua	Numero de cesáreas
Abortos	Terminación espontánea o provocada de la gestación, o expulsión del producto de la gestación antes de las 20 semanas de gestación	Numero de pérdidas gestacionales antes de las 20 semanas de gestación	Cuantitativa continua	Número de abortos

Antecedente de Preeclampsia en embarazo previo antes de las 34 semanas de gestación	Antecedente de Preeclampsia antes de las 34 semanas en embarazo previo	Haber presentado Preeclampsia antes de las 34 sdg en algún embarazo previo.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Periodo intergenésico mayor de 10 años	Periodo entre ultimo embarazo y embarazo actual mayor a 10 años	Haber transcurrido más de 10 años entre el embarazo previo y el actual.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Diabetes gestacional	Intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad que se reconoce por primera vez en el embarazo y que puede o no resolverse después de este	Intolerancia a los carbohidratos que se reconoce por primera vez en el embarazo	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Diabetes pregestacional	Diagnóstico previo de la patología que se embarazan o se diagnostican durante el primer trimestre	Intolerancia a los carbohidratos que se reconoce por primera vez en el primer trimestre del embarazo y previo a este.	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Edad gestacional en que se diagnosticó diabetes	Semanas de gestación cuando se diagnosticó diabetes	Semanas de gestación al momento del diagnóstico de diabetes.	Cuantitativa continua	Semanas
Semanas de gestación al momento de la interrupción	Semanas de gestación al momento de la interrupción del embarazo	Semanas de gestación al momento de la interrupción del embarazo	Cuantitativa continua	Semanas con días

Hipertensión gestacional	Elevación de la presión arterial en una gestante después de las 20 SDG.	Elevación de la presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg en 2 tomas con diferencia de 4 hrs en una mujer gestante previamente normotensa (NT) después de las 20 SDG y hasta las 6 semanas postparto sin proteinuria significativa y sin evidencia de datos de vasoespasmo (VE) o daño a órgano blanco.	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Via de interrupción del embarazo	Via por la cual un ser vivo sale del vientre de su madre.	Via por la cual se lleva a cabo el final de la gestación	Cualitativa nominal	Parto o cesárea.
Sexo	Característica natural o biológica en base a los genitales externos que lo distingue en hombre o mujer.	Género que se especifique en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Femenino o Masculino
Capurro	Criterio utilizado para estimar la edad gestacional de un neonato	Método basado en cinco parámetros clínicos y dos parámetros neurológicos evaluados por pediatría	Cuantitativa continua	Semanas
Peso	Medida de registro que hace referencia a la masa que ocupa un cuerpo sobre el cual se ejerce una fuerza gravitacional en el recién nacido, se registra en gramos.	Peso en gramos obtenido al nacimiento, Se pesará al recién nacido en una báscula electrónica calibrada.	Cuantitativa continua	Gramos.

Restricción de crecimiento intrauterino	Feto con peso fetal estimado <P3, o menor al percentil 10 con alteraciones hemodinámicas	Se obtendrá del expediente ultrasonido con reporte de peso fetal estimado <P3, o menor al percentil 10 con alteraciones hemodinámicas (Índice de pulsatilidad de la Arteria Cerebral Media <P5, de la Arteria Umbilical >P95, de las Arterias Uterinas >P95 e Índice Cerebro Placentario <P5	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Óbito	Muerte fetal	Se obtendrá diagnóstico de muerte fetal del expediente clínico.	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Apgar	El test de Apgar es el examen clínico que se realiza al recién nacido después del parto, en donde se realiza una prueba en la que se valoran 5 parámetros para obtener una primera valoración simple y clínica sobre el estado general del neonato.	Evaluación que el pediatra realiza al minuto y a los 5 minutos de vida del recién nacido calificando frecuencia cardiaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, coloración, irritabilidad refleja.	Cuantitativa discreta	1-10

Procedimiento de recolección de datos

Una vez aprobado el protocolo, se llevó a cabo la recolección de datos mediante la búsqueda de expediente clínico de las pacientes que cumplieran los criterios de inclusión.

CÁLCULO TAMAÑO DE MUESTRA.

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra a través del programa OpenEpi, se tomó como referencia para el mismo, el estudio realizado por Baptistella do Nascimento I, Dienstmann G, Leite R et al. Evaluation of Preeclampsia results after use of metformin in gestation: Systemic review and meta-analysis. Rev Bras Ginecol Obstet 2018; 40: 713-721.

Asumiendo un nivel de confianza del 95%

Poder 80%.

Porcentaje de resultados en grupo expuestos 7%

Porcentaje de resultados en grupo no expuestos 15%

Se obtuvo un tamaño de muestra de 842 pacientes 421 por grupo.

Tamaño muestral: transversal, de cohorte y ensayo clínico	
Nivel de significación de dos lados (1-alpha)	95
Potencia (1-beta, % probabilidad de detección)	80
Razon de tamaño de la muestra, Expuesto/No expuesto	1
Porcentaje de No expuestos positivo	7
Porcentaje de Expuestos positivo	13
Odds Ratio	2
Razón de Riesgo /prevalencia	1.9
Diferencia de Riesgo/Prevalencia	6

	Kelsey	Fleiss	Fleiss CC
Tamaño de la muestra: Expuestos	390	389	421
Tamaño de la muestra: No expuestos	390	389	421
Tamaño total de la muestra	780	778	842

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para la evaluación de las características generales de la población se utilizó análisis univariado, en variables cuantitativas con distribución normal se empleó media y desviación estándar y con libre distribución mediana y rangos mínimo y máximo. Para las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes.

Se utilizó análisis bivariado, para la comparación de riesgo de preeclampsia en ambos grupos determinando odds ratio.

Para la evaluación de confusoras se empleó análisis de regresión multivariado.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.

Se realizó revisión de los expedientes clínicos de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Los casos se consideraron a pacientes que usaron metformina durante el embarazo y presentaron preeclampsia.

Los controles se consideraron pacientes que no utilizaron metformina en el embarazo y presentaron preeclampsia.

Se calcularon odds ratio en ambos grupos.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

RECURSOS HUMANOS

- Dra. Danae Pamela Plauchu Rosales
Residente de segundo año de la subespecialidad en Medicina Materno Fetal
UMAЕ Hospital de Ginecoobstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Río Magdalena 289 Tizapán San Ángel CP:01080 Ciudad de México Teléfono:
555506422 Ext. 28042
- Dra Lilitiana Janet Sillas Pardo
Médico Materno Fetal
UMAЕ Hospital de Ginecoobstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Río Magdalena 289 Tizapán San Ángel CP:01080 Ciudad de México Teléfono:
555506422 Ext. 28042
- Dra. Olivia Sánchez Rodríguez
Coordinadora del curso de Medicina Materno Fetal
UMAЕ Hospital de Ginecoobstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Río Magdalena 289 Tizapán San Ángel CP:01080 Ciudad de México Teléfono:
555506422 Ext. 28042

RECURSOS MATERIALES

1. Expedientes clínicos
2. Material de oficina (hojas, lápices, plumas)
3. Equipo de cómputo e impresora

FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO

No se cuenta con ningún patrocinio. El estudio será cubierto en su totalidad por los investigadores

CONSIDERACIONES ÉTICAS

1. El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.

2. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto está considerado como investigación sin riesgo ya que únicamente se consultarán registros del expediente clínico y electrónico.

3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevarán a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:

a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.

b. Este protocolo será sometido a evaluación y aprobado por el Comité Local de Investigación y el Comité de Ética en Investigación de la UMAE HGO 4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

c. Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultarán registros del expediente clínico y electrónico, y no se registrarán datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, no se requiere carta de consentimiento informado.

d. Este protocolo será realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.

e. Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas.

4. Se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

RESULTADOS:

A continuación, se presentan los resultados de una población de 823 pacientes que conformaron la población total de embarazadas.

Tabla 1: Características generales de las mujeres embarazadas con diabetes con y sin uso de metformina.

Características	Con Metformina n = 381	Sin Metformina n = 442	Valor de p
Edad, media, DE, años.	32 ±5.58	32 ±6.19	0.52 ^d
Paridad, mediana, RIQ.	2(2)	2(1)	<0.026 ^a
Paridad, frecuencia, (%)	113(29.7%)	107(24.2%)	0.110 ^b
Primigesta	139(36.5%)	159(36.0%)	
Secundigesta	129(33.9%)	176(39.8%)	
Multigesta			
IMC, mediana, RIQ (Kg/m ²)	30.06(7.45)	27.98(6.22)	0.000 ^a
Estado nutricional (frecuencia, %)	0(0%)	3(0.7%)	<0.000 ^c
Bajo peso	44(11.5%)	87(19.7%)	
Normal	145(38.1%)	207(46.8%)	
Sobrepeso	100(26.2%)	86(19.5%)	
Obesidad grado 1	69(18.1%)	52(11.8%)	
Obesidad grado 2	23(6.0%)	7(1.6%)	
Obesidad grado 3			
Ganancia ponderal (mediana, RIQ)	8(5)	9(4)	<0.034 ^a
Ganancia de Peso (Kg)			<0.000 ^b
< 7.0	157(41.2%)	126(28.5%)	
7.1 – 12.0	182(47.8%)	278(62.9%)	
12.1 – 20.0	42(11.0%)	38(8.6%)	
Diabetes (frecuencia, %)			<0.000 ^b
Diabetes pregestacional	83(21.8%)	10(2.3%)	
Diabetes gestacional	298(78.2%)	432(97.7%)	
Antecedente de Preeclampsia (frecuencia, %)			0.194 ^b
Presente	22(5.8%)	17(3.8%)	
Ausente	359(94.2%)	425(96.2%)	

Periodo intergenésico mayor a 10 Años (frecuencia, %)			
Si	63 (16.5%)	57 (12.9%)	0.140 ^b
No	318 (83.5%)	385 (87.1%)	

RIQ= Rango intercuartil; SDG = semanas de gestación, ^aU de Mann-Whitney ; ^bChi cuadrada de Pearson ; ^cChi² de tendencia lineal; ^dT de student.

Respecto a las características generales de las mujeres embarazadas, se encontró que las mujeres con metformina tuvieron mayor paridad [2(2) vs 2(1), p=0.02], mayor IMC (30.06(7.45) vs 27.98(6.22), p=0.02), mayor proporción de obesidad grado 1 (26.2% vs 19.5%, p=0.00), mayor proporción de obesidad grado 2 (18.1% vs 11.8%, p=0.00), mayor proporción de obesidad grado 3 (6.0% vs 1.6%, p=0.00) y menor ganancia ponderal [8(5) vs 9(4), p=0.00]. (Tabla 1).

Tabla 2. Razón de momios (RM) del uso de Metformina, para prevenir Hipertensión gestacional en mujeres con diabetes durante el embarazo.

Variable	Con Hipertensión gestacional N= 167	Sin Hipertensión gestacional N = 656	Valor de P	RM* (IC 95%)
Con Metformina	90(10.9%)	291(35.4%)	0.027 ^a	0.68 (0.48 – 0.95)
Sin Metformina	77(9.4%)	365(44.3%)		

*Razón de momios; ^aChi cuadrada de Pearson.

El uso de metformina se mostró como factor protector para el desarrollo de hipertensión gestacional [RM=0.68 (IC 95%=0.48-0.95), p=0.027] (Tabla 2).

Tabla 3. Razón de momios (RM) del uso de Metformina, para prevenir Preeclampsia, en mujeres con diabetes durante el embarazo.

Variable	Con Preeclampsia N= 116	Sin Preeclampsia N = 707	Valor de P	RM (IC 95%)
Con Metformina	58 (7.0%)	323 (39.2%)	0.388 ^a	1.18 (0.80 – 1.76)
Sin Metformina	58 (7.0%)	384 (46.7%)		

^aChi cuadrada de Pearson.

No existió diferencia en el desarrollo de Preeclampsia entre las pacientes que usaron metformina (7%) vs la que no se les administró [OR 1.18 (IC 95% 0.80.1.76)] (Tabla 3).

Tabla 4. Razón de momios (RM) del uso de Metformina, para prevenir Síndrome de Hellp, en mujeres con diabetes durante el embarazo.

Variable	Con Síndrome de Hellp. N= 4	Sin Síndrome de Hellp. N = 819	Valor de P	RM (IC 95%)
Con Metformina	0 (0.0%)	381 (46.5%)	0.128 ^a	1.00(1.00 – 1.01)
Sin Metformina	4 (100.00%)	438 (53.5%)		

^aPrueba exacta de Fischer.

El riesgo de Síndrome de Hellp con el uso de metformina no fue posible demostrarlo dado que no se presentaron casos en este grupo (Tabla 4).

Tabla 5: Razón de momios (RM) sin ajuste de Factores de Riesgo asociados a Preeclampsia.

Variable	Con Preeclampsia n = 281	Sin Preeclampsia n= 542	Valor de p	RM (IC 95%)
Edad (años) >35	103(36.7%)	242(44.6%)	<0.014*	1.45 (1.08 – 1.95)
Paridad ≥2	208(74.0%)	395(72.9%)	0.660*	1.07 (0.77 – 1.49)
IMC (Kg ^s /m ²) >30	138(49.1%)	202(37.3%)	<0.020*	1.59 (1.19 – 2.13)
Ganancia de peso (Kg) ^s >12	56(19.9%)	86(15.9%)	0.164*	0.76 (0.52 – 1.11)
Antecedente de Preeclampsia Si	29(10.3%)	10(1.8%)	<0.000*	6.05 (2.90 – 12.60)
Período intergenésico >10años	231(82.2%)	472(87.1%)	0.10*	1.38 (0.93 – 2.05)

*Chi cuadrada de Pearson

Los factores de riesgo significativos para el desarrollo de preeclampsia además del uso de metformina, fueron: edad mayor de 35 años (RM:1.45, IC 95%: 1.08-1.95, p=0.014), y IMC

> 30 Kg/m² (RM 1.59, IC 95%:1.19 -2.13), Antecedente de Preeclampsia (RM: 6.05, IC 95%:2.90–12.60, p<0.0000). (Tabla 5)

Tabla 6: Modelo de regresión logística múltiple de factores que previenen Preeclampsia en pacientes con Diabetes durante el embarazo.

Variable	B	Error estándar	Exp (B)	Límite inferior	Límite superior	Valor P
Uso metformina	-.228	.154	.796	.589	1.077	0.13
IMC (Kg/m ²) 16-29.9	-.464	.155	.629	.464	.852	<0.01
Sin Antecedente Preeclampsia	-1.757	.381	.172	.082	.364	<0.01
Período intergenésico (años) < 10	-.472	.230	.623	.397	.978	0.04
Constante	.926	.136	2.523			0.00

R² = 7.1 %;

Modelo explica el 67.8 % casos

Por medio de un modelo de regresión logística capaz de explicar el 67.8%, y ajuste de bondad de R² de Nagelkerke del 7.1% se encontró que el IMC menor de 29.9 kg/m² se presentó como factor protector de preeclampsia (OR:0.629, IC 95%:0.852-0.464, p<0.0001), además de la ausencia de antecedente de preeclampsia (OR: 0.172, IC 95%: 0.364-0.82, p<0.0001), y el periodo intergenésico menor de 10 años (OR:0.623, IC 95%:0.978-0.397, p=0.04). (Tabla 6)

Tabla 7: Modelo de regresión logística múltiple para predecir Preeclampsia en pacientes con Diabetes durante el embarazo.

Variable	B	Error estándar	Exp (B)	Límite inferior	Límite superior	Valor P
Sin uso metformina	.368	.147	1.44	1.08	1.92	0.01
Edad (años) 35 - 49	.466	.170	1.59	1.14	2.22	<0.01
IMC (Kg/m ²) 16-29.9	.464	.155	1.59	1.17	2.15	<0.01
Con antecedente Preeclampsia	1.75	.381	5.79	2.74	12.22	<0.01

Período intergenésico (años) >10	.472	.230	1.60	1.02	2.51	0.04
Constante						

R² = 8.2 %;

Modelo explica el 67.9 % casos

Por medio de un modelo de regresión logística capaz de explicar el 67.9%, y ajuste de bondad de R² de Nagelkerke del 8.2% se encontró que el no uso de metformina fue factor de riesgo para desarrollar preeclampsia (OR:1.44, IC 95%: 1.08-1.92, p=0.01), la edad de 35 a 49 años también fue factor de riesgo (OR:1.59, IC 95%:1.14-2.22, p<0.0001), además el IMC elevado también fue factor de riesgo (OR:1.59, IC 95%:1.17-2.15, p<0.0001), el antecedente de preeclampsia (OR:5.79, IC 95%:2.74-12.22, p<0.0001), y el periodo intergenésico mayor de 10 años (OR:1.60, IC 95%:1.02-2.51, p=0.04) fueron factores de riesgo para preeclampsia. (Tabla 7)

Tabla 9: Resultados perinatales en pacientes con y sin uso de metformina.

Variable	Con metformina N = 381	Sin metformina N= 442	Valor de P	OR (IC 95%)
Peso al nacimiento, mediana, RIQ, (gramos)	3020 (625)	3047(556)	0.93*	
Capurro, mediana, RIQ, (SDG)*	38(2)	38(2)	0.19	
Apgar 1, median, RIQ, (min)	8(0)	8(1)	0.12*	
Apgar 5, mediana, RIQ, (min)	9(2)	9(0)	0.84*	
Vía de nacimiento, (frecuencia, %)			0.46**	1.11(0.83 – 1.47)
Parto	142(37.3%)	154(34.8%)		
Cesárea	239(62.7%)	288(65.2%)		
Sexo (frecuencia, %)			0.54**	0.91(0.69 – 1.20)
Mujer	179(47.0%)	217(49.1%)		
Hombre	202(53.0%)	225(50.9%)		
RCIU # (frecuencia,%)			0.10**	0.72 (0.48 – 1.06)
Presente	49(12.9%)	75(17.0%)		
Ausente	332(87.1%)	367(83.0%)		

Óbito (frecuencia,%)				
Presente	0(0%)	3(0.71%)	0.05**	1.86(1.75 – 1.99)
Ausente	381(100%)	439(99.3%)		

SDG= Semanas de gestación; RCIU= Restricción en el crecimiento intrauterino; * Prueba U de Mann-Whitney; **Chi cuadrada de Pearson.

Los neonatos de madres en quienes se administró metformina únicamente mostraron ausencia de óbito de manera significativa (OR:1.86, IC 95%:1.75-1.99, p=0.05), el resto de resultados perinatales no alcanzaron significancia estadística. (Tabla 9)

DISCUSIÓN:

Posterior al análisis comparativo de mujeres con metformina vs sin metformina, se encontró que las mujeres a quienes se les administró metformina presentan una mayor paridad ($p=0.02$), mayor IMC ($p=0.02$), mayor proporción de obesidad grado 1 ($p=0.00$), mayor proporción de obesidad grado 2 ($p=0.00$), mayor proporción de obesidad grado 3 ($p=0.00$), menor ganancia ponderal ($p=0.00$) y menor edad gestacional al momento del diagnóstico de preeclampsia ($p=0.00$). Además se encontró que la administración de metformina no mostró ser un factor protector en el desarrollo de preeclampsia (IC 95%=0.56-1.24, $p=0.84$). Este hallazgo resulta discordante a diversos reportes, como los de Nascimento et al. del año 2018, donde se indicó que la metformina redujo la preeclampsia en tratamientos con mujeres embarazadas obesas ($p < 0.01$), pero no en mujeres embarazadas con síndrome de ovario poliquístico y diabetes mellitus gestacional ($p > 0.01$). (25)

De manera similar, Kalafat et al. en el año 2018 describió que, en mujeres con diabetes gestacional, el uso de metformina se asoció con una reducción no significativa del riesgo de preeclampsia (RR, 0.83; IC 95 %, 0.60–1.14; $I^2 = 0\%$;). En mujeres obesas, en comparación con placebo, el uso de metformina se asoció con una reducción no significativa del riesgo de preeclampsia (RR, 0.74; IC 95 %, 0.09–6.28; $I^2 = 86\%$). En mujeres con diabetes gestacional, el uso de metformina también se relacionó con una reducción no significativa del riesgo de cualquier enfermedad hipertensiva del embarazo (RR, 0.71; IC 95 %, 0.41–1.25; $I^2 = 0\%$) en comparación con gliburida. (26) En el año 2021, Racine et al. halló que la incidencia de preeclampsia con características graves se redujo significativamente en las pacientes que recibieron metformina en comparación con las que no la recibieron (12.1 % frente a 20.7 %, (aOR 0.38, IC del 95 % 0.18-0.81)). (27)

Por último, un ensayo aleatorizado realizado por Syngelaki, citado por Tong et al. en el año 2022 que examinó el potencial de la metformina para disminuir el aumento de peso materno y fetal en mujeres obesas informó una reducción notable del 76 % en las tasas de preeclampsia (OR, 0.24; IC del 95 %, 0.10–0.61; $P < 0.001$). Aunque hay algunas pistas prometedoras, se debe tener en cuenta que ningún ensayo de prevención con metformina ha evaluado el riesgo de desarrollar preeclampsia como resultado primario. (28)

Los mecanismos por los cuales la metformina puede prevenir la preeclampsia incluyen una reducción en la producción de factores antiangiogénicos (receptor 1 del factor de

crecimiento endotelial vascular soluble y endoglina soluble) y la mejora de la disfunción endotelial, probablemente a través de un efecto sobre las mitocondrias. Otro mecanismo potencial por el cual la metformina puede desempeñar un papel en la prevención de la preeclampsia es su capacidad para modificar la homeostasis celular y la disposición de la energía, mediada por la rapamicina, un mecanismo blanco. (17)

Para las mujeres con diabetes mellitus gestacional tratadas con metformina, no existe riesgo de hipoglucemia materna. Esta opción de tratamiento es rentable, minimiza el aumento de peso materno, implica terapia oral con cumplimiento favorable y tiene un menor riesgo de trastornos hipertensivos. Para los recién nacidos, el riesgo de hipoglucemia y de ingreso en cuidados intensivos neonatales definitivamente disminuirá. Las mujeres embarazadas con diabetes mellitus gestacional tienen una alta incidencia de complicaciones con trastornos hipertensivos, por lo que existe la posibilidad de que el tratamiento de primera línea para la diabetes gestacional incluya metformina. En particular, para aquellas mujeres cuya glucosa en sangre no puede controlarse adecuadamente solo con insulina, se puede agregar metformina de manera segura y efectiva. Sin embargo, las dosis y los tiempos de tratamiento necesitan una evaluación más precisa. (30)

En el análisis de regresión logística, se encontró que, de las variables incluidas como predictoras de preeclampsia, solamente fueron significativas la edad menor de 35 años, antecedente de preeclampsia, y periodo intergenésico menor de 10 años. Hallazgos concordantes con Quan et al. quien demostró que la edad avanzada se comportó como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de preeclampsia (OR=6.321, IC 95%=3.142-20.342, p=0.01). (31) Además, Al-Tairi et al. también halló que aquellas mujeres embarazadas que tenían más de 30 años tenían 2.26 veces más probabilidades de desarrollar preeclampsia que las de 21 a 30 años. Del mismo modo, las mujeres de 15 a 20 años protegieron contra el desarrollo de preeclampsia en comparación con las mujeres de 21 a 30 años. Esto se debe a que, a medida que las mujeres envejecen, es más probable que tengan problemas cardiovasculares. Esto sucede particularmente debido a la pérdida gradual de la distensibilidad de los vasos cardiovasculares, que se asocia principalmente con el envejecimiento de los vasos sanguíneos uterinos y la rigidez arterial. Además, cuando la mujer envejece, la adaptación hemodinámica durante el embarazo se vuelve más difícil. (32)

Respecto al antecedente de preeclampsia, el presente estudio es concordante a los hallazgos de Al-Tairi et al. quien reportó que las mujeres que tienen preeclampsia en un

embarazo anterior tienen 21.6 veces más probabilidades de desarrollar preeclampsia en el segundo embarazo. (32)

El último factor de riesgo de preeclampsia hallado en el presente estudio fue el periodo intergenésico menor de 10 años, hallazgo que se encuentra respaldado por López et al. quien encontró que el riesgo de presentar preeclampsia aumentó significativamente en las mujeres que tuvieron periodo intergenésico corto (menor de 25 meses) (RM = 4.62, IC 95 % = 1.2-18.5). (33)

En cuanto a los resultados perinatales, en el presente estudio se demostró, de manera significativa, que las pacientes en quienes se administró metformina esta se presentó como factor protector de óbito fetal. Esto está en concordancia con el reporte de Bao et al. quien concluyó que la metformina no aumentó el riesgo de muerte neonatal. (34) Así mismo, Feng et al. hace énfasis en que no ha habido efectos teratogénicos demostrables, muertes intrauterinas o retrasos en el desarrollo con el uso de metformina durante el embarazo hasta el momento. (35) En los pocos casos en que se ha reportado muerte fetal con la administración de metformina, es más probable que las tasas de muerte fetal se deban a aspectos de la atención expectante combinados con complicaciones inesperadas. (36)

CONCLUSIONES:

La metformina no modifica el riesgo de preeclampsia en mujeres embarazadas con diabetes.

La metformina disminuye el riesgo de hipertensión gestacional en mujeres embarazadas con diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Prevención, diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. México: Secretaría de Salud. 2017. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
- 2.- Steegers, EA, Von Dadelszen P, Duvekot, et al. Pre- eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741), 631–644.
- 3.- Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-1112.
- 4.- Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-e260.
- 5.- Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, et al. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev*. 2016;102:47-50.
- 6.- Phipps E, Prasanna D, Brima W, et al. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1102-1113.
- 7.- Zhang Y, Liu X, Yang L, et al. Current researches, rationale, plausibility, and evidence gaps on metformin for the management of hypertensive disorders of pregnancy. *Front Pharmacol*. 2020;11:596145. doi: 10.3389/fphar.2020.596145.
- 8.- De Alwis N, Binder NK, Beard S, et al. Novel approaches to combat preeclampsia: from new drugs to innovative delivery. *Placenta*. 2020;102:10-16.
- 9.- Diabetes AA. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. Am Diabetes Assoc. https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1.
- 10.- Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *JAMA*. 2019;321(18):1811-1819.
- 11.- Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Secretaría de Salud, 2016. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
- 12.- Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Mateusiak L, et al. Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Curr Pharm Des*. 2017;23(17):2532-2550.

- 13.- Jorquera G, Echiburú B, Crisosto N, et al. Metformin during Pregnancy: Effects on offspring development and metabolic function. *Front Pharmacol.* 2020;11:653. doi: 10.3389/fphar.2020.00653.
- 14.- Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015;131:S173–S211.
- 15.- Romero R, Erez O, Hüttemann M, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):282-302.
- 16.- Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12(6):642-649.
- 17.- Romero R, Erez O, Hüttemann M, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017; 217(3):282–302
- 18.- Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, et al. Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(6):706-714.
- 19.- Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:356.e1-15.
- 20.- Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, et al. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *NEJM.* 2016;374(5),434–443.
- 21.- Nascimento IBD, Dienstmann G, de Souza MLR, et al. Evaluation of Preeclampsia Results after Use of Metformin in Gestation: Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(11):713-721.
- 22.- Alqudah U, McKinley MC, McNally R, et al. Systematic Review or Meta-analysis Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.*2018;35(2):160-172.

- 23.- Kaitu'u-Lino TJ, Brownfoot FC, Beard S, et al. Combining metformin and esomeprazole is additive in reducing sFlt-1 secretion and decreasing endothelial dysfunction - implications for treating preeclampsia. *PLoS One*. 2018;13(2):e0188845. doi: 10.1371/journal.pone.0188845.
- 24.- Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):778-86.
- 25.- Nascimento IB, Dienstmann G, Souza MLR, et al. Evaluation of Preeclampsia Results after Use of Metformin in Gestation: Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018; 40:713–721
- 26.- Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, et al. Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52:706–714
- 27.- Racine JL, Adams JH, Antony KM, et al. Metformin and type 2 diabetes: could metformin exposure prevent preeclampsia? *Am J Perinatol* 2021; 38(11):S617-S618
- 28.- Tong S, Kaitu'u-Lino T, Hastie R, et al. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226(2S):S1157-S1170
- 29.- Samimagham H, Askari N, et al. METFORMIN FOR PREVENTION AND TREATMENT OF PREECLAMPSIA: POSSIBLE MECHANISMS AND FUTURE RESEARCHES. *Acta HealthMedica* 2016; 1(3):78-79
- 30.- Cheng D, Zhou X, Xu X. The Role of Metformin in Treating Preeclampsia. *Maternal Fetal Med* 2021; 3(3):203–207
- 31.- Quan LM, Xu QL, Zhang GQ, et al. An analysis of the risk factors of preeclampsia and prediction based on combined biochemical indexes. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2018; 34(2):109-112
- 32.- Al-Tairi ANQ, Isa ZM, Ghazi HF. Risk factors of preeclampsia: a case control study among mothers in Sana'a, Yemen. *J Public Health* 2017; 25(6):573-580
- 33.- López MJ, Manríquez ME, Gálvez D, et al. Factores de riesgo asociados con preeclampsia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50(5):471-476

34.- Bao LX, Shi WT, Han YX. Metformin versus insulin for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34(16):2741-2753

35.- Feng Y, Yang H. Metformin—a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(15):1874-1881

36.- Yang Y, Le Ray I, et al. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. *JAMA Network Open* 2021; 4(5):e218401

ANEXOS

Dado que es un estudio retrospectivo, y que se revisaron expedientes no es necesario carta de consentimiento informado.

Hoja de recolección de datos:

No de folio.

Edad: Gesta: Partos: Cesáreas: Abortos:

IMC: ganancia de peso durante el emb:

Variable	Si	No
Periodo intergenésico mayor de 10 años		
Índice de masa corporal >30 kg/m ²		
Antecedente de preeclampsia en embarazo previo menor de 34 semanas.		

Diabetes pregestacional	Diabetes gestacional

Metformina		Dosis	EHEAC		Vía de resolución del embarazo
Si	No	SI	NO	PARTO	CESARE A

Hipertensión gestacional	Preeclampsia	Sd de HELLP

Resultados perinatales

Sexo	Peso	Capurro	Apgar	RCIU	Obito