



BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
Facultad de Medicina

**“RESULTADOS OBSTETRICOS y PERINATALES DEL USO DE METFORMINA
EN PACIENTES CON DIABETES GESTACIONAL EN EL HOSPITAL GENERAL
ZONA NORTE DE PUEBLA ””**

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Presenta:
Dr. Alvaro Joffre Luna
Residente de Cuarto año de Ginecología y Obstetricia

Director
Dra. Silvia Lilia Vergara Vidaña

Asesores
Dra. Sandra Itzel Montiel Padilla

CV CONACYT: 1129517

H. Puebla de Zaragoza Septiembre 2020



Gracias a la vida por darme la oportunidad de formarme como ginecologo y obstetra, a mis asesoras en este trabajo por guiar cada renglon y pagina, por su tiempo y dedicacion .

Gracias a mis maestros y adscritos por cada una de sus enseñanzas.

Pero sobre todo , Gracias a mi Mamà, a mi Papà y a mi hermana por ser el gran pilar que dia a dia me brindo su apoyo para poder ver culminado este sueño

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES	8
Generales	8
Específicos	14
JUSTIFICACIÓN	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
OBJETIVOS	25
General	25
Específicos	25
MATERIALES Y MÉTODOS	26
CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIONES	47
BIBLIOGRAFÍA	49
ANEXOS	53

RESUMEN

La diabetes gestacional es un problema de salud a nivel mundial; su importancia radica en el amplio número de complicaciones maternas y fetales derivadas de esta entidad nosológica.

Por muchos años se llevaròn a cabo estudios con la finalidad de encontrar el mejor tratamiento para la misma dentro de los que se incluyen los cambios en estilo de vida, así como dieta y ejercicio como primera línea, que generalmente deben complementarse con terapia farmacológica. Un medicamento que ha mostrado bastante utilidad debido a su bajo costo, accesibilidad y fácil apego es la metformina.

Actualmente, en el Hospital General Zona Norte de Puebla, no existe registro de los resultados tanto maternos como fetales del uso de este fármaco en las mujeres diagnosticadas con Diabetes Gestacional por lo que se realizó búsqueda de datos de pacientes embarazadas con esta patología y se expondran los resultados obtenidos con el uso de metformina en el periodo que comprende julio a diciembre de 2019.

Con los resultados obtenidos se plantearán ajustes a la terapia farmacológica de todas las pacientes con diabetes gestacional con la finalidad de optimizar los resultados obstétricos y perinatales.

Durante la realización del estudio, se hace notar que el Índice de masa corporal al inicio de la gestación se mantiene dentro de normalidad, se realiza el diagnóstico de Diabetes Gestacional en su mayoría con curva de tolerancia a la glucosa de un paso y se inicia tratamiento a base de medidas dietéticas y cambios en el estilo de vida, así como tratamiento farmacológico, en este caso metformina, lo cual ante mujeres con adecuado control metabólico presentan menores complicaciones al momento del nacimiento y los resultados perinatales durante el nacimiento son favorables, sin requerir maniobras de reanimación neonatal avanzada en su mayoría ni ameritar ingreso al área de cuidados intensivos neonatales.

INTRODUCCIÓN

Se define a la diabetes gestacional como aquella condición en la que una mujer sin diabetes previa desarrolla intolerancia a la glucosa durante el segundo trimestre del embarazo (3) y puede o no resolverse al término de la gestación (4)

Es una de las complicaciones más comunes durante el embarazo (3) y está presente entre el 1 y 36% a nivel mundial (5) dependiendo de la población estudiada, el tipo de tamizaje y criterios utilizados. En México se reporta entre el 8.7 a 17.7% (1)

En el Hospital General Zona Norte de Puebla el 23 % de la población que recibió atención fueron pacientes diagnosticadas con DM2 y un 11.2% de las mujeres atendidas en el periodo de julio a diciembre de 2019 fueron diagnosticadas con Diabetes Gestacional.

La importancia de esta patología radica en las complicaciones que derivan de ella; se ha documentado mayor riesgo de enfermedades hipertensivas, (4) mayor necesidad de realizar inducción de trabajo de parto y cesárea, mayor riesgo de ruptura uterina, distocia de hombros y laceraciones perineales por presentar neonatos macrosómicos (5); mayor riesgo de parto pretérmino y la presencia de disfunción metabólica con incidencia acumulada de DM2 a largo plazo (2,5).

Respecto a los hijos de mujeres diagnosticadas con Diabetes Gestacional, las complicaciones y resultados adversos neonatales incluyen alteraciones del crecimiento fetal (fetos grandes para edad gestacional), hipoglucemia neonatal, síndrome de diestrés respiratorio, asfixia perinatal, fracturas, parálisis de plexo braquial, hiperbilirrubinemia neonatal, cardiomiopatía hipertrófica, hipocalcemia, hipomagnesemia, policitemia y mayor tasa de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) (4) además de incremento en el riesgo de presentar complicaciones metabólicas en etapas posteriores de la vida intrauterina (1,3,5).

Brindar tratamiento adecuado y oportuno ante el diagnóstico de diabetes gestacional disminuye la morbilidad materna y fetal (4); un pilar importante en el tratamiento son las modificaciones en el estilo de vida dentro de los que destacan dieta y ejercicio (2). En muchas pacientes el tratamiento exclusivo con dieta y

ejercicio resulta insuficiente para alcanzar las metas terapéuticas de glucosa (4) cuando las metas terapéuticas no son alcanzadas se recomienda iniciar terapia farmacológica que incluye fármacos orales o insulina (5).

El uso de los agentes orales se ve altamente favorecido por su bajo costo, fácil administración y aceptabilidad entre las pacientes; dentro de los fármacos más comunes se encuentran glibenclamida, acarbosa y metformina(5)

La metformina es una biguanida que ha demostrado eficacia en el control metabólico de las pacientes con Diabetes Gestacional. Se ha reportado mejor control glucémico en comparación con pacientes tratadas con glibenclamida o insulina (3,4) reduce la ganancia de peso materno (2,4,5); disminuye la incidencia de enfermedades hipertensivas durante el embarazo (3); no genera hipoglucemia materna (4,5) ; a largo plazo retrasa la aparición de diabetes mellitus 2 (2). Respecto a los beneficios para los neonatos, se ha comprobado que disminuye la incidencia de recién nacidos macrosómicos (3) y se asocia con menor incidencia de complicaciones fetales y neonatales (4). No incrementa el riesgo de malformaciones congénitas (7).

ANTECEDENTES GENERALES

Diabetes

La diabetes, es una entidad nosológica en la que existe alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono y se asocia a complicaciones vasculares a largo plazo dentro de las que se encuentran retinopatía, neuropatía y nefropatía (1)

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

De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (4), en el año 2018 hubo un estimado de 204 millones de mujeres entre los 20 y 79 años con Diabetes Mellitus 2, de las cuales 1 de cada 3 se encontraba en edad reproductiva, esperando alcanzar los 308 millones para el año 2045. Con respecto a los embarazos, el 16.2% que equivalen a 21.3 millones de recién nacidos vivos, presentaron algún tipo de hiperglucemia y tan solo el 85.1% tuvo asociación con diabetes gestacional.

Diabetes gestacional

Actualmente se considera Diabetes Gestacional a aquella condición en la que una mujer sin diabetes previa desarrolla intolerancia a la glucosa durante el

segundo trimestre del embarazo(2) y puede o no resolverse al término de la gestación (4)

Es una de las complicaciones más frecuentes durante el embarazo (3) y su prevalencia es variable entre el 1 y 36% a nivel mundial (5) dependiendo de la población estudiada, tipo de tamizaje y criterios utilizados. En México se reporta entre el 8.7 a 17.7% (1).

Factores de riesgo

Existen múltiples factores de riesgo para presentar diabetes gestacional dentro de los que se encuentran: la raza, sobrepeso, obesidad, síndrome de ovario poliquístico, edad materna avanzada, alta paridad, antecedentes familiares de Diabetes Mellitus tipo 2, antecedente de hijo previo con diagnóstico de feto grande para edad gestacional, Diabetes Gestacional en embarazo previo, antecedente de abortos y óbito de origen inexplicable, sedentarismo y alto consumo de carbohidratos además de ganancia ponderal excesiva durante la gestación (3)

Fisiopatología

Para el abordaje de esta enfermedad es importante recordar que durante las primeras semanas de un embarazo normal, los estrógenos y la progesterona estimulan la hiperplasia de las células β del páncreas además de generar incremento en la secreción de insulina con la finalidad de incrementar los depósitos de glucógeno para el posterior crecimiento fetal, durante esta etapa la resistencia a la insulina se mantiene estable; conforme avanza la gestación, la sensibilidad a la insulina disminuye hasta 50% en el tercer trimestre. Durante este proceso participan la producción de lactógeno placentario y hormona de crecimiento, liberación de citosinas por los adipocitos (interleucina 6 y factor de crecimiento tumoral α), incremento de la concentración de ácidos libres además que se presenta disminución de la concentración plasmática de adiponectina; todo lo anterior tiene como resultado la disminución periférica de glucosa entre 40 y 60%, (5)

Debido a que la glucosa es transportada al feto por medio de difusión facilitada, la resistencia a la insulina fisiológica favorece la captación de glucosa fetal de tal manera que en un embarazo normal la glucemia se mantiene en rangos normales por un incremento entre el 200 – 250% de insulina (5).

La regulación del metabolismo de la glucosa fetal amerita que se mantengan estables la concentración de glucosa materna, la transferencia placentaria de glucosa y la adecuada producción de insulina fetal además de su ingreso a tejidos periféricos fetales (5).

Las mujeres diagnosticadas con diabetes gestacional muestran incremento en la glucosa en ayuno y postprandial lo que genera mayor transferencia fetal de glucosa y estimula la secreción de insulina fetal. Durante el estado de hiperinsulinemia fetal promueve el anabolismo lo que ocasiona fetos grandes para edad gestacional y mayor riesgo de daño orgánico (5).

Del mismo modo, las mujeres diagnosticadas con diabetes gestacional tienen incremento en la producción de citocinas inflamatorias que, aunado a la baja concentración de adiponectinas, genera lipólisis e incremento en la concentración de ácidos grasos libres. La transferencia placentaria de ácidos grasos libres contribuye a incrementar la adiposidad fetal, independientemente de la ingesta de glucosa, motivo por el cual algunas mujeres tienen mayor riesgo de presentar hijos macrosómicos a pesar del adecuado control metabólico (5).

Diagnóstico

El estudio Hiperglucemia y resultados adversos en el embarazo (HAPO) que incluyó más de 23,000 embarazadas, se encontró que los resultados adversos, tanto maternos como fetales, se incrementaban en función de la glucemia entre las semanas 24 a 28 (HAPO, 2002); motivo por el cual se realiza el diagnóstico en estas semanas (2, 6, 12). Se recomiendan dos estrategias diagnósticas sin que exista consenso que determine a una como óptima o superior en lo concerniente a eficacia clínica y costo – efectividad de una técnica en comparación con la otra (5).

En la estrategia de un paso se realiza una curva de tolerancia a glucosa en la que se utilizan 75 gramos de glucosa anhidra y en la estrategia de dos pasos se realiza un tamizaje inicial con 50 gramos de glucosa seguida de una curva con 100 gramos para aquellas mujeres en las que el tamizaje resultó positivo (5).

Estrategia de un paso

Para realizar la estrategia de un paso amerita ayuno mínimo de 8 horas y consiste en tomar una muestra de glucosa central, seguida de la administración de 75 gramos de glucosa anhidra por vía oral y, posteriormente, se toma nuevamente la glucemia a los 60 y 120 minutos; se considera diagnóstico de Diabetes Gestacional la presencia de un solo valor alterado (2,5).

La Asociación Internacional de los grupos de estudio sobre Diabetes y Embarazo (IADPSG) definió como puntos de corte para realizar diagnóstico de Diabetes Gestacional aquellos en los que se demostró incremento de resultados adversos en 1.75 veces acorde a lo documentado en los resultados del estudio HAPO; dichos valores son de 92, 180 y 153 mg/dL en ayuno, a los 60 y 120 minutos respectivamente. Al utilizar estos puntos de corte, incrementa notablemente la incidencia de diabetes gestacional de 5 – 6% a 15 – 20%, sin embargo, se tiene como finalidad disminuir la incidencia de fetos grandes para edad gestacional y enfermedades hipertensivas (2).

Estrategia de dos pasos

Para la estrategia de dos pasos es necesario realizar un tamizaje con 50 gramos de glucosa y medir la glucosa una hora después, no requiere ayuno. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos sugieren usar los puntos de corte de 130, 135 o 140mg/dL para la prueba de tamizaje con 50 gramos de glucosa; por otro lado, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos considera que los puntos de corte deberían ser 130 y 140mg/dL (2).

Cuando la paciente presenta cualquiera de estos resultados, se procede a realizar una curva con 100 gramos de glucosa en ayuno considerando diagnóstico la presencia de dos o más valores alterados tras realizar mediciones en ayuno, una,

dos y tres horas después de la carga de glucosa. Existen dos grupos que han establecido puntos de corte para realizar el diagnóstico de Diabetes con la curva de 100 gramos: Carpenter – Coustan establecen los valores de 95, 180, 155 y 140 mg/dL; mientras que el Grupo Nacional de Datos de Diabetes utiliza los puntos de corte 105, 190, 165 y 145 mg/dL (2).

Dentro del grupo de pacientes diagnosticadas con diabetes gestacional, se pueden encontrar pacientes con presencia de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 asintomática o no diagnosticada previa al embarazo (5) por lo que es necesario realizar la reclasificación de esta durante las siguientes 4 a 12 semanas posteriores al nacimiento mediante una curva de tolerancia a glucosa oral de 75 gramos; se deben tomar en cuenta los criterios diagnósticos utilizados en mujeres no embarazadas (2).

Complicaciones

En términos generales, la diabetes gestacional no presenta sintomatología (3), la importancia de realizar oportunamente el diagnóstico se relaciona con las complicaciones – maternas y fetales.

Dentro de los riesgos maternos que se han documentado son ;mayor riesgo de enfermedades hipertensivas lo cual se encuentra en relación con las fluctuaciones en los niveles de glucosa ya que estas tienen mayor impacto en la función endotelial que la hiperglucemia sostenida (4) en estas pacientes se presenta mayor necesidad de realizar inducción de trabajo de parto y cesárea además de que existe mayor riesgo de ruptura uterina, distocia de hombros y laceraciones perineales por presentar neonatos grandes para la edad gestacional (5); también se ha documentado que existe mayor riesgo de parto pretérmino y la presencia de disfunción metabólica con incidencia acumulada de DM2 que oscila entre 10 a 20% dentro de los siguientes 10 años (5) y entre 50 a 70% después de 15 a 25 años por lo que es necesario realizar tamizaje de por vida cada 1 a 3 años después de realizar la curva de reclasificación (2).

Respecto a los hijos de mujeres portadoras de diabetes gestacional, las complicaciones y resultados adversos neonatales incluyen alteraciones del crecimiento (macrosomía o fetos grandes para edad gestacional), hipoglucemia neonatal, síndrome de distrés respiratorio, asfixia perinatal, fracturas, parálisis de plexo braquial, hiperbilirrubinemia neonatal, cardiopatía hipertrófica, hipocalcemia, hipomagnesemia, policitemia y mayor tasa de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) (4,5), es demostrado que la hiperinsulinemia fetal producen hipokalemia, pudiendo condicionar arritmias fetales y consecuentemente la muerte (14)

La prematurez es la principal causa de muerte neonatal en embarazadas Diabéticas. La hiperglucemia e hiperinsulinemia fetales interfieren con la síntesis de surfactante por los neumocitos tipo 2 y la maduración pulmonar, lo que confiere un mayor riesgo de síndrome de distrés respiratorio y muerte neonatal.

El resultado de las condiciones intrauterinas adversas en las que se desarrollan tejidos y órganos, los hijos de madres diabéticas tienen mayor adiposidad, tejido graso y más pliegues cutáneos (5), además de incremento en el riesgo de presentar complicaciones metabólicas a largo plazo (1) como sobrepeso, obesidad, DM2 (3) y síndrome metabólico en la infancia, adolescencia o edad adulta (3); es importante destacar que la morbimortalidad fetal está definida por el control glucémico de la madre (1).

Las alteraciones en el metabolismo fetal de los carbohidratos también contribuyen a la asfixia intrauterina. La hiperglucemia materna conlleva a hiperglucemia fetal y posteriormente hiperinsulinemia fetal. Los niveles elevados de insulina fetal, glucosa, aminoácidos y lípidos resultan en un aumento de la mitogénesis de adipocitos, con la consecuente acumulación de grasa fetal. Esto conlleva a un crecimiento fetal desproporcionado y a una demanda incrementada de oxígeno que, ante un aporte de éste disminuido, resultará en hipoxia fetoplacentaria y acidosis metabólica fetal (11)

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Como se mencionó con anterioridad, la Diabetes Gestacional se caracteriza por presentar incremento en el riesgo de fetos grandes para la edad gestacional y complicaciones al nacimiento además de un aumento en el riesgo de presentar Diabetes Mellitus 2 después del embarazo. Se ha demostrado que el tratamiento adecuado de la diabetes gestacional disminuye la morbilidad materna y fetal (4) por lo que las intervenciones a realizar deben iniciarse inmediatamente posterior al diagnóstico (2)

Los riesgos pueden reducirse usando modificaciones en el estilo de vida dentro de los que destacan dieta, ejercicio (2); entre el 80 y el 90% de las pacientes diagnosticadas con diabetes gestacional logran el control metabólico siendo manejadas únicamente con este tipo de intervenciones que siempre deben ser individualizadas y proporcionadas por personal calificado acorde a los hábitos nutricionales, al grado de actividad física y al índice de masa corporal pregestacional de cada paciente (1,2).

La terapia nutricional consiste en realizar un plan individualizado en el cual se favorezca la adecuada ingesta calórica para la salud materna y fetal, se promueva la adecuada ganancia ponderal y se mantengan cifras glucémicas dentro de metas terapéuticas (2).

La Asociación Americana de Diabetes no respalda un plan específico de comidas o distribución de micronutrientes, sugiere que cada plan nutricional debe ser individualizado basado en los requerimientos maternos, metas terapéuticas y los parámetros biofísicos (2) sin embargo, por lo general, se recomiendan dietas de 1600 a 1800 kcal/día ya que mejora los niveles de glucosa en ayuno sin interferir en el adecuado crecimiento fetal ni generar cetosis; se deben incluir 3 comidas y 2 a 3 colaciones (1).

El ejercicio físico incrementa la masa muscular, favorece el control glucémico al mejorar la sensibilidad a la insulina lo que genera reducción de los niveles glucémicos en ayuno y postprandiales (1).

Es recomendable realizar la monitorización de glucosa en ayuno y posprandial para favorecer un adecuado control metabólico; la monitorización de glucosa posprandial se asocia con mejor control glucémico y menor riesgo de preeclampsia. Las metas terapéuticas recomendadas son < 95 mg/dL de glucosa en ayuno, < 140 mg/dL a la hora y < 120 mg/dL a las dos horas. El riesgo de malformaciones congénitas, aunque mayor en diabetes pregestacional, incrementa principalmente con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor o igual a 7% o glucemia en ayuno >120 mg/dl. (15)

Durante el segundo y tercer trimestre, mantener la hemoglobina glucosilada en rangos menores a 6% se asocia con menor riesgo de presentar fetos grandes para edad gestacional entre otros riesgos (2).

En muchas pacientes el tratamiento exclusivo con dieta y ejercicio resulta insuficiente para alcanzar las metas terapéuticas(4), cuando no son alcanzadas se recomienda iniciar terapia farmacológica que incluye fármacos orales o insulina (5).

Las pacientes con mayor grado de hiperglucemia al momento del diagnóstico, pueden ameritar uso de terapia farmacológica en forma inicial; en esos casos se puede utilizar insulina – considerada como fármaco de primera elección – o metformina y glibenclamida sin encontrar, hasta el momento, diferencias estadísticamente significativas entre ambos agentes orales (2).

Tratamiento oral

El uso de los agentes orales se ve favorecido por su bajo costo, fácil administración y aceptabilidad entre las pacientes por lo que los antidiabéticos orales son una terapia alternativa aceptable; los fármacos más comunes se encuentran glibenclamida, acarbose y metformina (5).

Aún se encuentra en estudio la eficacia y seguridad de las terapias antihiper glucémicas orales. A todas las pacientes que son sometidas a tratamiento con agentes orales se les debe informar que dichos fármacos atraviesan la placenta, que no se han demostrado efectos adversos en los fetos a largo plazo (2) y que, en algunos casos, es necesaria la aplicación de insulina en forma complementaria al tratamiento oral (5)

Metformina

La metformina (clorhidrato de metilbiguanida) ,biguanida derivada de la planta *Galega officinalis* que fue purificada y sintetizada en 1921, se inició su uso para tratar diabetes mellitus en humanos un año después; fue hasta 1995 que se aprobó su uso en Estados Unidos mientras que el primer reporte de su uso en mujeres embarazadas se documentó hasta 1970 en Sudáfrica (7)

Dentro de los efectos de la metformina se encuentra la supresión de la gluconeogénesis hepática lo que podría ser benéfico para la preservación de la función de la célula β pancreática (1, 5), incremento en la supresión de insulina, estimula la captación de glucosa en tejido periférico y reducción de la absorción de glucosa en el tracto gastrointestinal por lo que incrementa la sensibilidad a la insulina sin estimular la liberación de la misma de tal manera que no genera hipoglucemia (5, 7).

La metformina se absorbe de manera incompleta en la mucosa intestinal, muestra concentraciones estables en plasma dentro de las primeras 24 a 48 horas posterior a su ingesta. La dosis inicial recomendada es de 500mg una a dos veces al día y puede incrementarse semanalmente dependiendo del estado de control glucémico hasta un máximo de 1000 mg 3 veces al día; su uso se contraindica en pacientes con insuficiencia renal (5).

Se recomienda el uso de metformina de forma inicial en conjunto con las modificaciones en el estilo de vida en pacientes que cuenten con antecedente de síndrome de ovarios poliquísticos y tratamiento previo con metformina, pacientes con obesidad mórbida, pacientes que presenten mal control metabólico con terapia nutricional y ejercicio, sin antecedentes de Diabetes Gestacional además de diagnóstico después de las 25 semanas de embarazo (1).

En el estudio HAPO ha demostrado que el uso de metformina resulta benéfico para las pacientes con diabetes gestacional observando las siguientes ventajas:

Existe mayor control glucémico demostrado por la presencia de concentración de hemoglobina glucosilada, valores de glucosa en ayuno y postprandiales significativamente menores en pacientes tratadas con dieta y

metformina en comparación con pacientes tratadas con glibenclamida o insulina (4). (3) en un metaanálisis que incluyó 31 estudios reportó que la metformina favorece el control glucémico en forma más rápida y mejor sobretodo en pacientes obesas; mientras que en pacientes con peso normal y sobrepeso se encontraron mejores resultados con glibenclamida. Únicamente Brown (2017) reporta algo distinto en un metaanálisis en el que se menciona que no existe diferencia en niveles de glucosa postprandial en comparación con el grupo de mujeres tratada con glibenclamida. Por otro lado, al ser comparada con insulina, diversos estudios aleatorizados y observacionales sugieren que no existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de glucosa sérica entre las mujeres tratadas con insulina y aquellas que recibieron tratamiento a base de metformina (4) .

Reduce la ganancia de peso materno (1, 4, 7) e incluso favorece la reducción de peso materno en mujeres obesas (5).

Disminuye la incidencia de enfermedades hipertensivas durante el embarazo (3). Los efectos logrados en la reducción de las enfermedades hipertensivas se atribuyen a sus efectos sobre la función endotelial y en la producción de especies de oxígeno reactivo; el uso de metformina reduce la activación endotelial (4) al disminuir la producción mitocondrial del factor soluble similar a tirosina quinasa(, 4, 7) y de la endoglina soluble, ambos factores antiangiogénicos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia (7) además de reducir la respuesta inflamatoria originada por la resistencia a la insulina (4). Existen diversos reportes en cuanto a la incidencia de enfermedades hipertensivas del embarazo ya que, algunos estudios reportan un mayor riesgo, sin significancia estadística, de presentar preeclampsia (4) mientras que otros refieren que no existe diferencia en la incidencia de enfermedades hipertensivas al comparar grupos de mujeres con Diabetes Gestacional tratadas con metformina y con glibenclamida (5).

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

insulina y metformina en comparación con las que fueron tratadas con únicamente con dieta.

- No genera hipoglucemia materna (4).

- A largo plazo, tanto la metformina como las intervenciones en el estilo de vida, previenen o retrasan la progresión de diabetes en pacientes con prediabetes o antecedente de diabetes gestacional entre 35 y 40%, respectivamente tras 10 años comparado con placebo (2).

Se ha documentado que aquellos neonatos que fueron expuestos a metformina durante la etapa fetal presentan mayor circunferencia de extremidades superiores, mayor cantidad de pliegues subescapulares y en bíceps lo que sugiere mejor distribución de grasa en comparación con los niños que fueron expuestos a insulina (7).

El porcentaje de recién nacidos grandes para edad gestacional fue significativamente menor en el grupo tratado con dieta y metformina mientras que el grupo de dieta e insulina presentó mayor porcentaje de fetos pequeños para edad gestacional; por lo tanto, el uso de metformina no genera cambios estadísticamente significativos en el peso fetal (4, 7). Liang (2017) realizó un metaanálisis en el que se incluyeron 31 estudios y documentó que el uso de metformina se asocia con menor incidencia de neonatos macrosómicos y grandes para edad gestacional al ser comparada con insulina pero no con la glibenclamida, mientras que Brown (2017) reportó que no encontró diferencias estadísticamente significativas respecto a la presencia de neonatos macrosómicos.

La metformina se asocia con menor incidencia de complicaciones fetales y neonatales (4) ya que disminuye el riesgo de óbito (Brown, 2017), hipoglucemia neonatal (2) hiperbilirrubinemia, distres respiratorio o muerte neonatal en comparación con el uso de glibenclamida (5).

- Hasta el momento, no se ha demostrado incremento de complicaciones fetales o neonatales cuando se ha comparado su uso con el de glibenclamida o insulina (7). Sin embargo, diversos estudios han reportado un discreto incremento en el riesgo de parto pretérmino al utilizar metformina como parte de tratamiento de Diabetes Gestacional (2, 4, 3); lo anterior contrasta con lo reportado por Brown

(2017) en un metaanálisis que incluyó 11 estudios sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en este rubro.

La metformina tiene peso molecular de 129 Daltons y tiene la capacidad de atravesar la placenta (4) por difusión directa (5, 7); se ha documentado que existe una transferencia de aproximadamente 10 – 16% de la metformina al feto (4) con retraso de 1.7 ± 0.28 minutos, también se ha demostrado la presencia de metformina en la sangre de cordón umbilical de los hijos de mujeres que usaban dicho fármaco durante la gestación presentando concentraciones similares en la sangre arterial y venosa lo que sugiere escaso metabolismo fetal de metformina (7).

Múltiples metaanálisis que han estudiado el efecto teratogénico de la metformina en el desarrollo embrionario han encontrado que no incrementa el riesgo de malformaciones congénitas (7) por lo que se clasifica en la categoría B de seguridad en el embarazo de Estados Unidos (7, 1) y categoría C en Australia (7). Glueck (2003) valoró los efectos del uso de la metformina en el crecimiento, desarrollo social y neurodesarrollo a dos años sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en los niños que fueron expuestos a metformina in útero en comparación con aquellos en los que se usó insulina como parte del tratamiento.

Los efectos adversos maternos que predominan con el uso de metformina son malestares gastrointestinales (náusea, vómito y diarrea), también se han reportado efectos adversos raros con el uso largo plazo que incluyen eritema leve y alteración en la absorción de vitamina B₁₂ (5, 7). La acidosis láctica es una condición metabólica rara que se presenta cuando existe acumulación de metformina durante su tratamiento (5).

Es importante mencionar que, aunque la metformina puede considerarse como parte de la primera línea de tratamiento para diabetes gestacional, especialmente en el subgrupo de pacientes con sobrepeso (4), entre el 10 y 46.3% de las pacientes que son manejadas con metformina requieren uso de insulina complementaria para lograr glucemias capilares dentro de metas terapéuticas (1,2) lo cual se ha observado con mayor frecuencia en el subgrupo de pacientes con

obesidad en el que entre una tercera parte y la mitad de las pacientes ameritan manejo adicional con insulina (4)

Glibenclamida

La glibenclamida pertenece a la segunda generación de sulfonilureas(5); se une a receptores de canales de potasio e inhibe la sensibilidad a adenosina trifosfato en las células β pancreáticas lo que reduce la producción basal de glucosa por lo que se requiere la presencia de células beta funcionales, conduce a incremento en calcio intracelular y posterior secreción de insulina; también inhibe la producción de glucagón a nivel de las células alfa pancreáticas e incrementa la liberación de somatostatina (5).

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

Tiene la capacidad de atravesar la barrera placentaria y se han documentado concentraciones cercanas al 70 – 77% en plasma de cordón umbilical en comparación con las concentraciones maternas (2, 5).

La glibenclamida se ha asociado con incremento en la ganancia de peso durante el embarazo y puerperio además de hipoglucemia materna (Brown, 2017). Se ha asociado con mayores tasas de hipoglucemia neonatal y macrosomía en comparación con el uso de metformina e insulina (2).

Dentro de los efectos adversos que se presentan con su uso se encuentran náusea, vómito, sensación de saciedad postprandial, dolor abdominal, anorexia, diarrea y acidez estomacal. Además de efectos raros como alteraciones de pruebas hepáticas, reacciones hematológicas y dermatológicas (5).

Acarbosa

Es un inhibidor de alfa glucosidasa que reduce la ruptura de oligosacáridos a monosacáridos por lo que la absorción de glucosa a nivel intestinal se retrasa, esto genera disminución de las concentraciones de glucosa postprandial; la dosis inicial es de 75 a 150mg dividida en tres dosis que se puede incrementar hasta 600mg al día después de 4 a 8 semanas; se metaboliza en tubo digestivo y se elimina por orina (5).

En animales no se ha encontrado efecto teratogénico; no se asocia a hipoglucemia materna pero si con efectos gastrointestinales.(5).

Tratamiento con insulina

El tratamiento con insulina es seguro y efectivo durante la gestación, hasta el momento se considera el tratamiento de elección (5); sin embargo presenta desventajas como: aplicación parenteral, riesgo de hipoglucemia, riesgo de ganancia de peso excesiva y el costo (4) lo que disminuye el apego al tratamiento por parte de las pacientes.

Se recomienda iniciar insulina en aquellas pacientes con hiperglucemia persistente (≥ 180 mg/dL). Se ha documentado que el uso de insulina en formulaciones premezcladas incrementa el riesgo de presentar hipoglucemia por lo que su uso no se recomienda en forma rutinaria (2).

JUSTIFICACIÓN

En el Hospital General Zona Norte de Puebla el 23 % de la población que recibió atención fueron pacientes diagnosticadas con Diabetes Mellitus 2 y un 11.2% de las mujeres atendidas en el periodo de julio a diciembre de 2019 fueron diagnosticadas con Diabetes Gestacional y en estas pacientes se brindó tratamiento farmacológico, por lo que ante un porcentaje significativo de pacientes con esta patología, es relevante el estudio de los resultados maternos y perinatales de pacientes con embarazo y Diabetes Gestacional que tuvieron tratamiento farmacológico con metformina.

Gran parte de la importancia de esta patología radica en las complicaciones que derivan de ella; se han documentado un mayor riesgo de enfermedades hipertensivas, mayor necesidad de realizar indicción de parto y cesarea, mayor riesgo de ruptura uterina, distocia de hombros, laceraciones perineales por neonatos macrósomios, mayor riesgo de parto pretermino y la presencia de disfunción metabólica con una incidencia aumentada de Diabetes Mellitus 2 a largo plazo. Con respecto a los neonatos de mujeres portadoras de diabetes gestacional se incluyen diversas complicaciones y resultados perinatales adversos que incluyen alteraciones del crecimiento, hipoglicemia neonatal, síndrome de distres respiratorio, asfixia perinatal, fracturas, parálisis de plexo braquial, hiperbilirrubinemia neonatal, cardiomiopatía hipertrófica, hipocalcemia, hipomagnesemia, policitemia y mayor tasa de ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales, además del incremento en el riesgo de complicaciones metabólicas en etapas posteriores de la vida, complicaciones que a su vez se ven reflejadas en un aumento considerable en los costos que esto representa para la institución hospitalaria y así como impacto social y psicológico que las complicaciones materna y perinatales presentan

Por lo anterior y debido a un alto porcentaje de complicaciones reportadas en la literatura obliga a tomar medidas por lo que el presente estudio tiene el objetivo de observar , las complicaciones materna y perinatales en embarazadas con diagnostico de diabetes gestacional con tratamiento base de metformina se realizó este estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a ENSANUT de medio camino 2016, en México el 40.2 % de la población ha sido diagnosticada con obesidad y el 36 % con sobrepeso de estas cifras el 11.4 % son mujeres diagnosticadas con diabetes de las cuales según el Instituto Mexicano del Seguro Social del 8.7 al 17.6 % son diagnosticadas con diabetes gestacional y en El Hospital General zona norte de Puebla el 23 % de la población que recibió atención fue diagnosticada con DM2 y un 11.2 % de las mujeres atendidas en el periodo de julio a diciembre de 2019 fueron diagnosticadas con Diabetes Gestacional, tomando en cuenta que existen múltiples tipos de Diabetes y que se tiene en la literatura un alto reporte de complicaciones; dentro de las más frecuentes, las enfermedades hipertensivas y hemorragia postparto la diabetes gestacional ocupa el cuarto lugar de complicaciones maternas y con ellas, múltiples complicaciones fetales.

En estas mujeres se ha documentado mayor riesgo de enfermedades hipertensivas, así como una alta necesidad de realizar inducción de trabajo de parto y cesárea, complicaciones durante la resolución de la gestación, parto pretérmino y la presencia de disfunción metabólica y diagnóstico posterior de Diabetes Mellitus; en cuanto a las complicaciones neonatales un gran porcentaje de los neonatos son reportados como grandes para la edad gestacional.

Es por eso que ante un porcentaje alto de complicaciones presentes en pacientes con dicha patología es necesario mantener vigilancia de las pacientes diagnosticadas y así brindarles un tratamiento oportuno y vigilancia estrecha de la gestación, así como la vigilancia ante la resolución obstétrica y valoración de las condiciones neonatales al nacimiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los resultados obstetricos y perinatales de mujeres con diabetes gestacional tratadas con metformina en el Hospital General Zona Norte de Puebla?

OBJETIVO GENERAL

Identificar los resultados maternos y perinatales en mujeres con diabetes gestacional que tuvieron tratamiento a base de metformina en el Hospital General Zona Norte de Puebla.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Identificar a las mujeres con diabetes gestacional que tuvieron tratamiento a base de metformina.
- ❖ Identificar las complicaciones perinatales mas frecuentes del uso de metformina en pacientes con diagnostico de diabetes Gestacional
- ❖ Identificar complicaciones maternas mas frecuentes del uso de metformina en pacientes con diagnostico de Diabetes Gestacional
- ❖ Identificar la edad gestacional en que se presentaron mas frecuentemente las complicaciones fetales
- ❖ Identifiar la edad materna mas frecuente en que se realiza el diagnostico de Diabetes Gestacional

MATERIAL Y METODOS

Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, observacional y retrospectivo.

Marco Muestral

Ubicación en espacio Temporal

Se llevo a cabo en el Servicio de obstetricia de Hospital General Zona Norte de Puebla.

Periodo:

La presente investigacion se realizo del 01 de julio de 2019 al 31 de diembre 2019

Estrategia de Trabajo

Se determinara la muestra de acuerdo a los criterios de inclusion y exclusion en una serie de expedientes de los pacientes que cumlan con dichas características

La presente investigacion se llevo acabo mediante la evaluacion de los expedientes clinicos con diagnostico de Diabetes Gestacional , que ademas deberan contar con historia clinica completa, que llevaron control prenatal es decir que cumplieron con vigilancia durante 7 consultas en el Hospital General Zona norte de Puebla y que fueron atendidas para resolución obstétrica en el servicio de ginecologia y obstetricia del hospital General Zona Norte de Puebla, sin importar la via de resolucion.

Los datos obtenidos , se analizaron y se realizo el vaciado en una hoja de recoleccion de datos, previo analisis y discusion con los asesores metodologico y teorico experto.

Poblacion de estudio y tamaño de la Muestra

Poblacio Fuente

La poblacion Fuente fueron todos los expedientes de pacientes con las que se realizo diagnostico de Diabetes Gestacional atendida en el hospital general zona norte de Puebla

Poblacion Elegible

Expedientes de pacientes femeninos con diagnostico de Diabetes Gestacional , que llevaron control obstetrico con un minimo de 7 consultas medicas y con resolucion obstetrica sin importar la via , en el hospital general Zona Norte de Puebla

CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIINACION

Criterios de inclusion

1.- Expedientes de pacientes con diagnostico de Diabetes Gestacional sin importar el metodo diagnostico

2.- Expedientes de pacientes con control prenatal en el hospital general zona norte de puebla, y que cumplieron un minimo de 7 consultas medicas conforme la marca la norma oficial mexicana para el adecuad control obstetrico

3.- Expedientes de pacientes con resolucio obstetrica en el hospital general zona norte de puebla

4.- expedientes clinicos de pacientes con diagnostico de Diabetes Gestacional y con quein se oferto tratamiento faramcologico a base de metformina

criterios de exclusion

1.- Paciente con diagnostico de diabetes gestacional , que no llevo tratamiento en el hospital genral zona norte de puebla

2.- Expedientes de pacientes con dignostico de diabtes gestacional , que no hayan tenido resolucio obstetrica en area de ginecologia y obstetricia del Hospital General Zona Norte de Puebla

3.- Expedientes clinicos incompletos

CRITERIOS DE ELIMINACION

1.- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitu 2 , Pacientes con diagnóstico de DM 1

DEFINICION DE VARIABLES Y ESCALA DE MEDICION

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Tipo de escala	Medida
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Esta variable se obtendrá de la revisión de expedientes médicos de mujeres que cumplan con los criterios de inclusión.	Cuantitativa	Discreta	Años.
Semanas deDagnostico	Determinar las semanas de gestacion , en las que se realiza el Diagnostico de Diabetes Gestacional	Esta variable se obtendrá de la revisión de expedientes médicos de mujeres que cumplan con los criterios de inclusión.	Cuantitativa	N/A	Numero de semanas
Peso pregestaciona I	Fuerza con la que el planeta tierra atrae los cuerpos	Esta variable se obtendrá de la revisión de expedientes médicos de mujeres que llevaron control prenatal en el HGZN	Cuantitativa	continua	Kg
Talla	Altura de una persona desde los pies a la cabeza	Esta variable se obtendrá de la revisión de expedientes médicos de mujeres que cumplan con los criterios de inclusión.	Cuantitativa	continua	Centrimetros
IMC	Metodo utilizado para estimar la cantidad de masa corporal	Esta variable se obtendrá de la revisión de expedientes médicos de mujeres que cumplan con los criterios de inclusión	cuantitativa	continua	
Ganancia Ponderal	es el resultado del aumento de los diferentes elementos corporales	Esta variable se obtendrá de la revisión de expedientes médicos de mujeres que cumplan con los criterios de inclusión	Cuantitativa	Continua	Kilogramos
Semanas al Nacimiento	Edad gestacional , estimadas , al momento del nacimieto	Esta variable se obtendrá de la revisión de expedientes médicos de mujeres que cumplan con los criterios de inclusión.	cuantitativa	Contina	Numero de semanas

METODOS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

El presente estudio se elaboro en el area de archivo clinico del hospital General Zona norte de Puebla , seguimiento personal , revision de la informacion contenida en los expedientes clinicos .

Tambien se tomaron en cuenta para la captura de datos el diagnostico de Diabetes Gestacional , tratamiento , el control prenatal , asi como la resolucion obstetrica y que cumplieron con los criterios de inclusion

Una vez que fueron recolectadas las variables de estudio se realizó el análisis de los datos utilizando una hoja de procesamiento de datos Excel y, finalmente, el procesamiento de la información se realizó con el programa SPSS .

Estadística descriptiva: mediante el cálculo de promedios y desviaciones estándar para las variables cuantitativas; frecuencias y proporciones en las variables cualitativas

ORGANIZACIÓN Y LOGISTICA

Recursos Humanos

Tesista:_ Dr. Alvaro Joffre Luna

Asesor Experto : Dra Silva Lilia Vergara Vidana

Asesor Metodologico: Dra Sandra Itzel Montiel Padilla

Recursos Materiales

- Espacio físico del área de archivo clínico del Hospital General Zona Norte de Puebla
- Computadora
- Hojas blancas de papel
- Computadora
- Papelería en general
- Impresora

RECURSOS FINANCIEROS

Todos los gastos fueron cubiertos por el tesista

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Apegado a los principios emanados de la 18ª asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la 29ª asamblea en Tokio, Japón en 1975 y la 59ª en Seúl Corea 2008 en donde se contempla la investigación médica (Investigación Clínica).

De acuerdo a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en su Artículo 17, establece que este estudio es categoría I de los procesos de investigación, por lo que se plantea una investigación "con riesgo menor mínimo" ya que se realizará revisión de expedientes. Motivo por el cual no fue requerido el consentimiento informado de las pacientes.

El protocolo fue sometido al Comité de enseñanza e investigación del Hospital General Zona norted e Puebla y la información fue manejada por grupos con el fin de garantizar la confidencialidad de los pacientes. Se omitió el empleo de nombres propios. La información fue utilizada solo con el propósito de la investigación. La salud y seguridad de los pacientes fue prioritaria al interés de la investigación.

Los investigadores involucrados declaran no tener ningún conflicto de intereses respecto a la realización de este estudio.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 152 expedientes de pacientes tratadas en forma conjunta con dieta, cambios en el estilo de vida y metformina.

Respecto a los datos generales de la población estudiada se documentó que la media de edad materna fue de 30.3 ± 6.2 años, la ganancia ponderal se mantuvo con una media de 7.9 ± 3.0 kg; la media de edad al nacimiento fue de 38.0 ± 1.6 semanas, la media del peso al nacimiento fue de 3244 ± 538 gramos; la media de la evaluación Apgar al minuto 1 y 5 fue de 7.9 y 8.9, respectivamente. Estos datos se encuentran en la Tabla 1.

Variable	Media
Edad	30.3 ± 6.2
Semanas de diagnóstico	32.2 ± 3.2
Peso Pregestacional	57.1 ± 6.7
Talla	1.53 ± 0.05
IMC	24.12 ± 2.40
Ganancia ponderal	7.9 ± 3.0
Semanas al Nacimiento	38.0 ± 1.6
Peso al Nacimiento	3244 ± 538.5
Apgar1	7.9 ± 1.2
Apgar 5	8.9 ± 0.2

Tabla 1. Datos generales de la población estudiada

De acuerdo a la forma en la cual se realizó el diagnóstico en nuestra población, se encontró que el 53.9% de la población se recurrió a la técnica de un paso con la curva de 75 gramos, el 5.9% de las pacientes incluidas en el estudio tuvieron un diagnóstico mediante la determinación de dos pasos, en el 7.2% se utilizó el valor superior a 6.5% de HbA1c para realizar el diagnóstico, mientras que el 32.9% en una determinación al azar presentaron un valor mayor a 200 mg/dl de glucosa sérica. (Grafico 1)

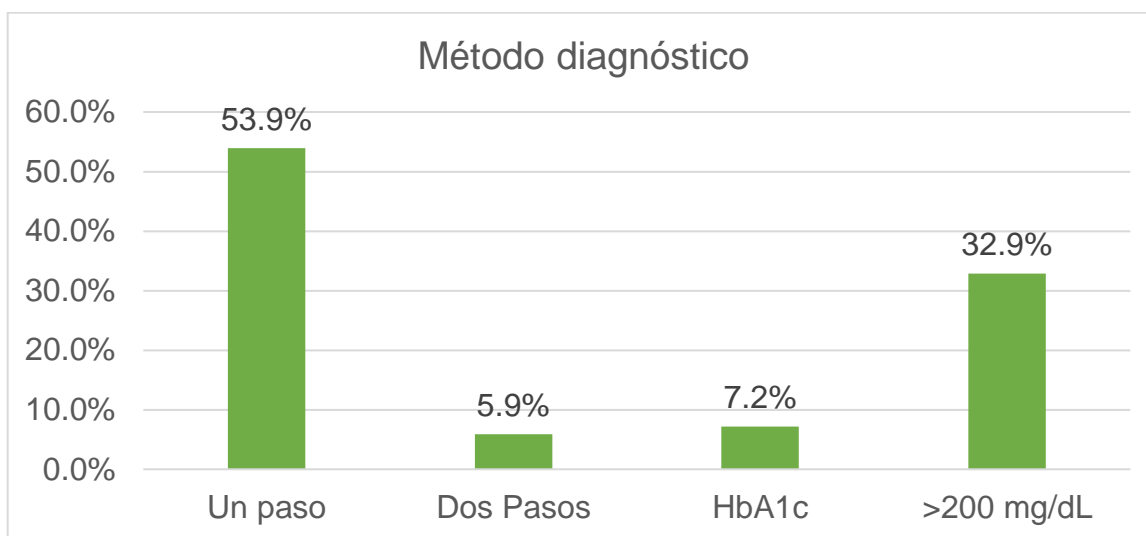


Grafico 1. Método diagnóstico de diabetes gestacional en la población estudiada

Durante la consulta de obstetricia se valoro el apego a la dieta en las pacientes diabéticas gestacionales, reportando un apego en el 86.8% de la población estudiada. (Grafico 2)

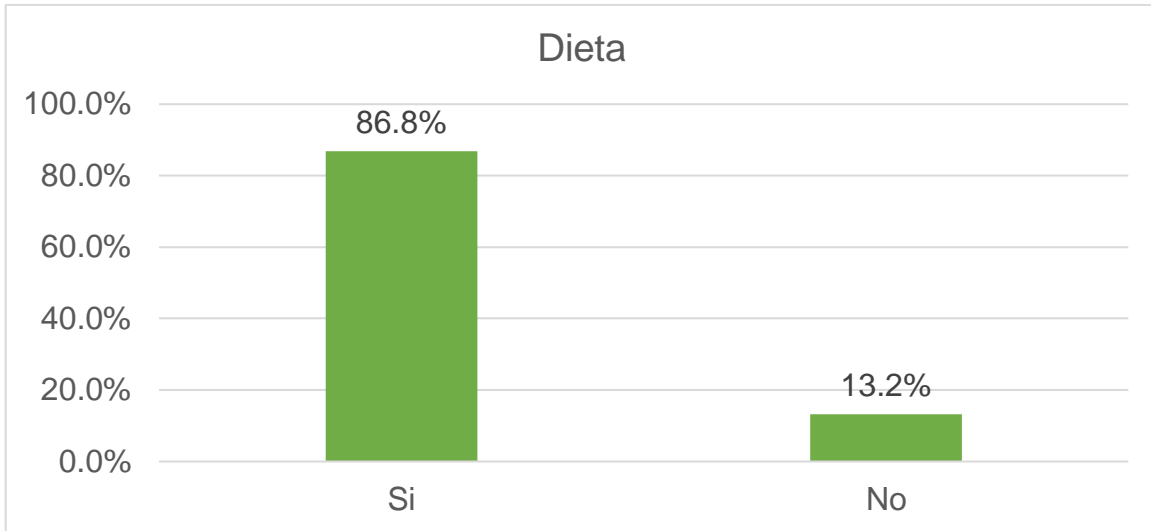


Grafico 2. Apego a la dieta de la población estudiada

De la misma manera se valoró el apego al cumplimiento de la realización de ejercicio como terapia adyuvante al tratamiento nutricional y con metformina encontrando que solo el 61.2% de la población estudiada se apego a la realización de 150 minutos por semana de ejercicio aerobico. (Grafico 3)

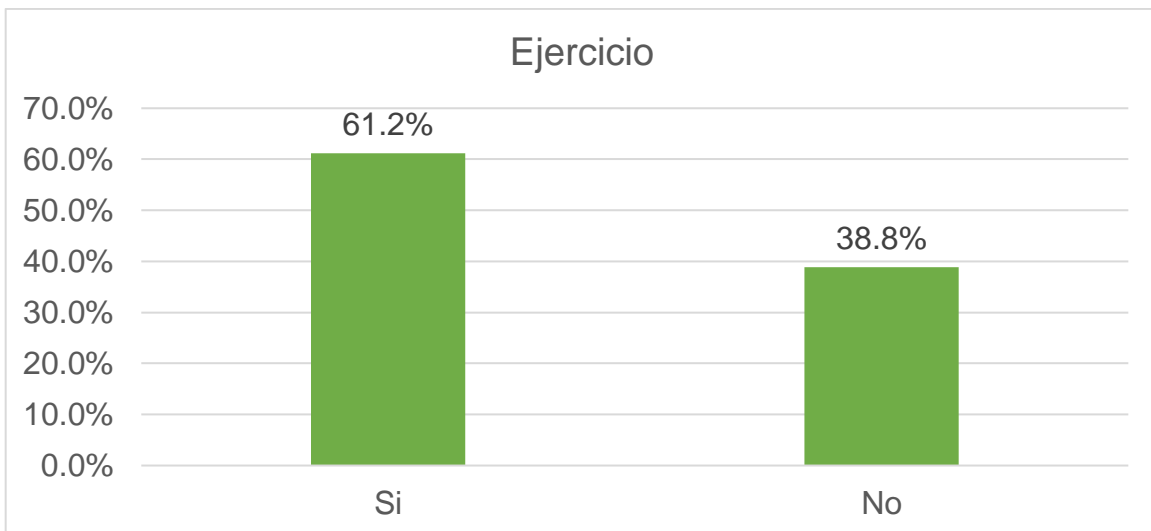


Grafico 3. Apego a la realización de ejercicio de la población estudiada

Independientemente del uso de la metformian se determino el uso de un segundo farmaco el cual se observo que el 69.7 % de la población requirio tratamiento combinado con insulina. (Grafico 4)

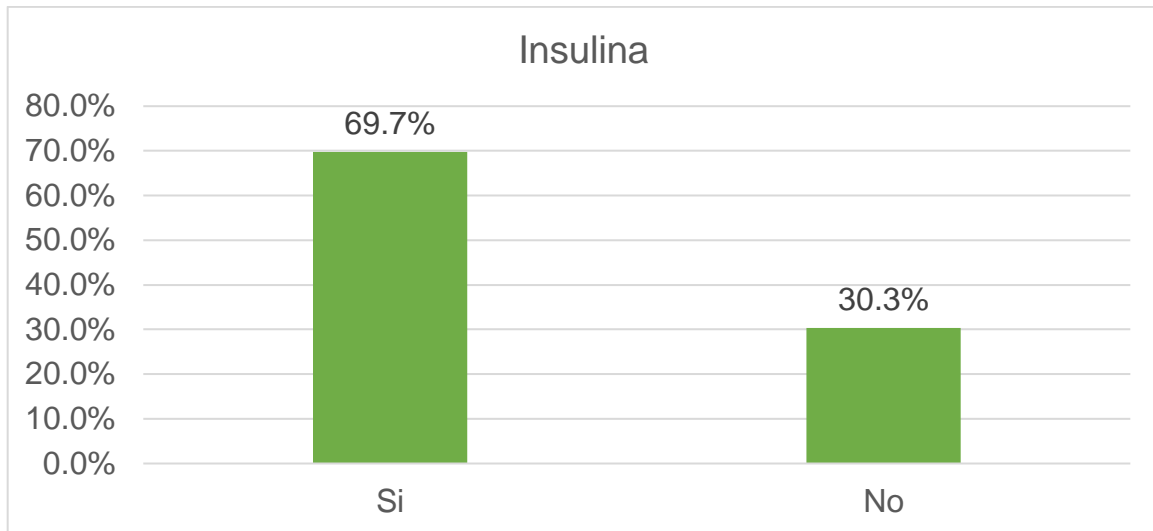


Grafico 4. Requerimientos de insulina de la población estudiada

Con respecto al analisis estadístico de las condiciones perinatales se encontro que la via de nacimiento que se presentó con mayor frecuencia en nuestra población con diabetes gestacional fue el parto vaginal en un 58.6%, como se puede observar en el Grafico 5.

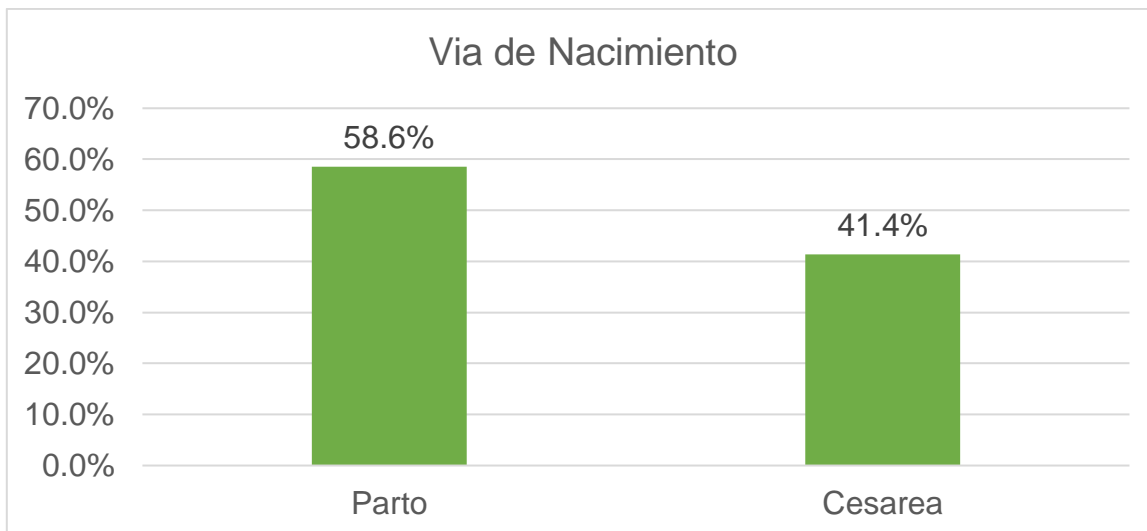


Grafico 5. Vía de nacimiento de las pacientes con diabetes gestacional incluidas en nuestro estudio.

Con respecto al peso al nacimiento encontramos una incidencia de recién nacidos macrosómicos de un 5.9%, como lo podemos apreciar en el gráfico 6.

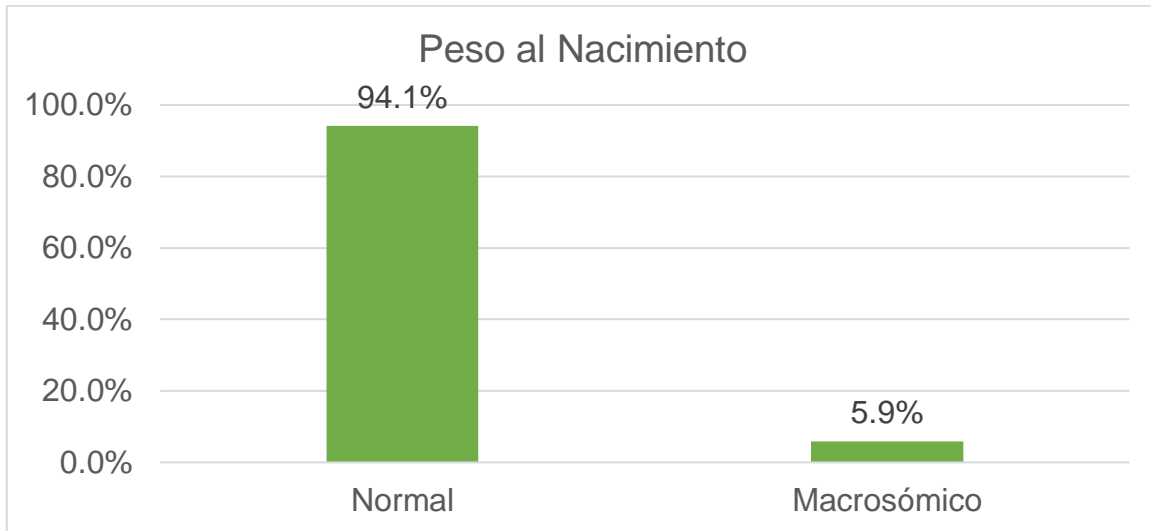


Grafico 6. Porcentaje de recién nacidos macrosómicos hijos de madres con diabetes gestacional incluidas en nuestro estudio.

En el análisis de las variables de resultados obstetricos y perinatales fueron incluidas las enfermedades hipertensivas, el parto pretermino, distocia de hombros e ingreso a UCIN, encontrando el comportamiento descrito en el grafico 7.

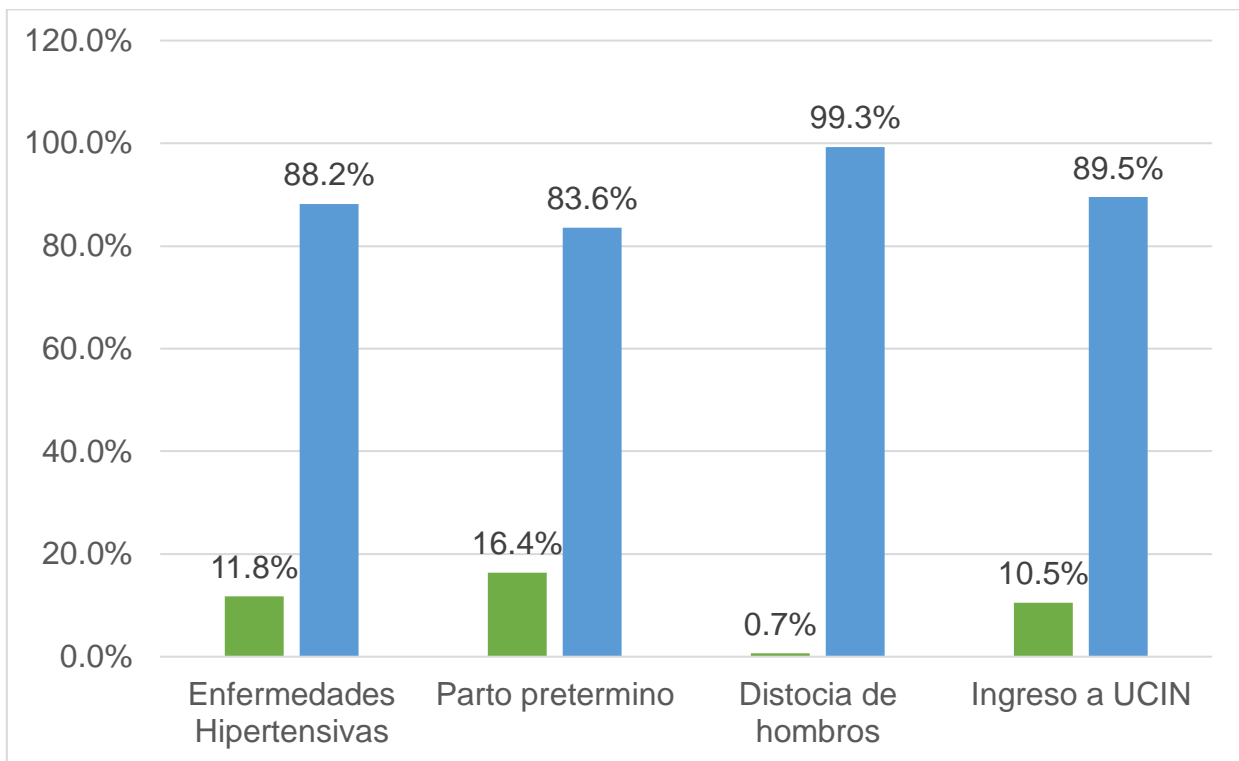


Grafico 6. Variables de los resultados obstetricos y perinatales de la población estudiada.

Posteriormente se realizó un subanálisis que se describe a continuación en donde se separó a las pacientes de acuerdo al tratamiento se definió como grupo 1 aquellas pacientes que recibieron tratamiento con cambios al estilo de vida (ejercicio, dieta) y metformina y como grupo 2 aquellas que además requirieron un segundo fármaco en este caso insulina para su manejo de diabetes gestacional con la finalidad de encontrar cuál de los dos tratamientos fue mejor para las pacientes. En la tabla 2 se realiza la comparación de las medias de ambos grupos.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	P
Edad	31.6 ± 6.5	29.7 ± 6.1	0.429
Semanas de diagnóstico	32.3 ± 3.4	32.2 ± 3.2	0.580
Peso Pregestacional	56.9 ± 7.0	57.1 ± 6.6	0.795
Talla	1.54 ± 0.05	1.53 ± 0.05	0.748
IMC	23.8 ± 2.1	24.2 ± 2.5	0.687
Ganancia ponderal	7.5 ± 2.9	8.1 ± 3.1	0.250
Semanas al Nacimiento	37.5 ± 1.5	38 ± 1.6	0.468
Peso al Nacimiento	3227 ± 504	3251 ± 554	0.795
Apgar1	7.8 ± 0.4	8.9 ± 0.2	0.460
Apgar 5	8.9 ± 0.2	8.9 ± 0.2	0.593

Tabla 2. Comparación de medias de los datos generales de la población estudiada de acuerdo al tratamiento utilizado

Ninguna de las variables sociodemográficas mostro diferencias significativas al realizar el análisis inferencial por lo que ambos grupos fueron similares. Por lo que se procedio a realizar el analisis de la condiciones perinatales y las posibles complicaciones con la finalidad de detectar si los tratamiento tendrian influencia en el desenlace obstetrico y las condiciones del recién nacido.

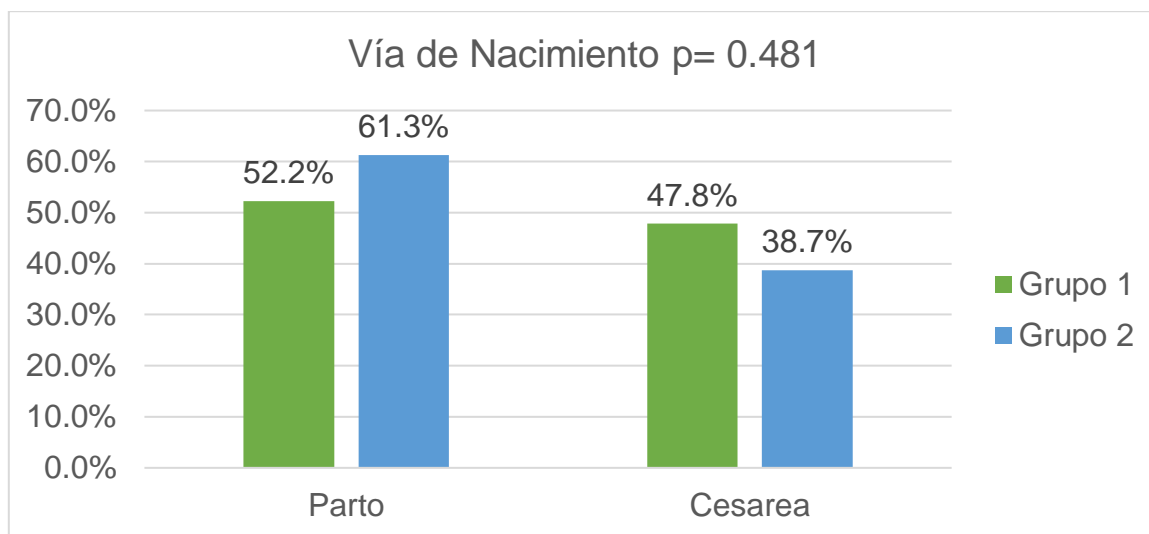


Grafico 7. Vía de nacimiento en la comparación de grupos de tratamiento.

De acuerdo con la vía de nacimiento y el peso al nacimiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos, aunque si existe un aumento de la tasa de cesáreas en aquellas pacientes que el tratamiento fue únicamente a base de metformina (Grafico 7 y 8)

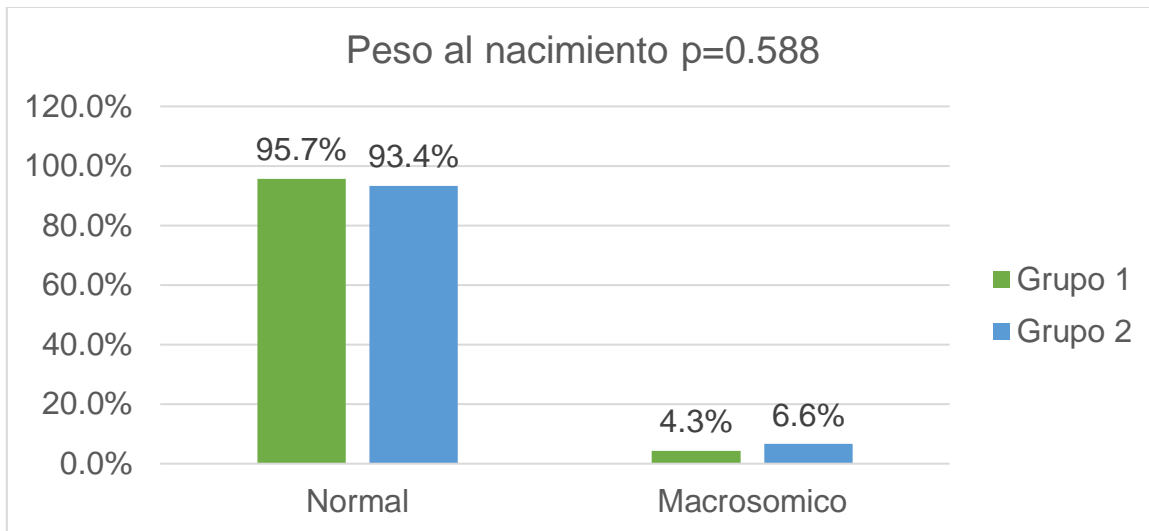


Grafico 8. Peso al nacimiento en la comparacion de grupos de tratamiento.

En el análisis de las variables de resultados obstetricos y perinatales tampoco se encontro ninguna diferencia estadisticamente significativa entre las pacientes con tratamiento a base de metformina y aquellas que habrian requerido un segundo farmaco . Todo lo anterior se traduce en que independientemente del tipo de manejo con metformina y con o sin insulina los resultados perinatales son similares Grafica 9. No se descarta una estadistica significativa de llegar a aumentar la muestra del estudio.

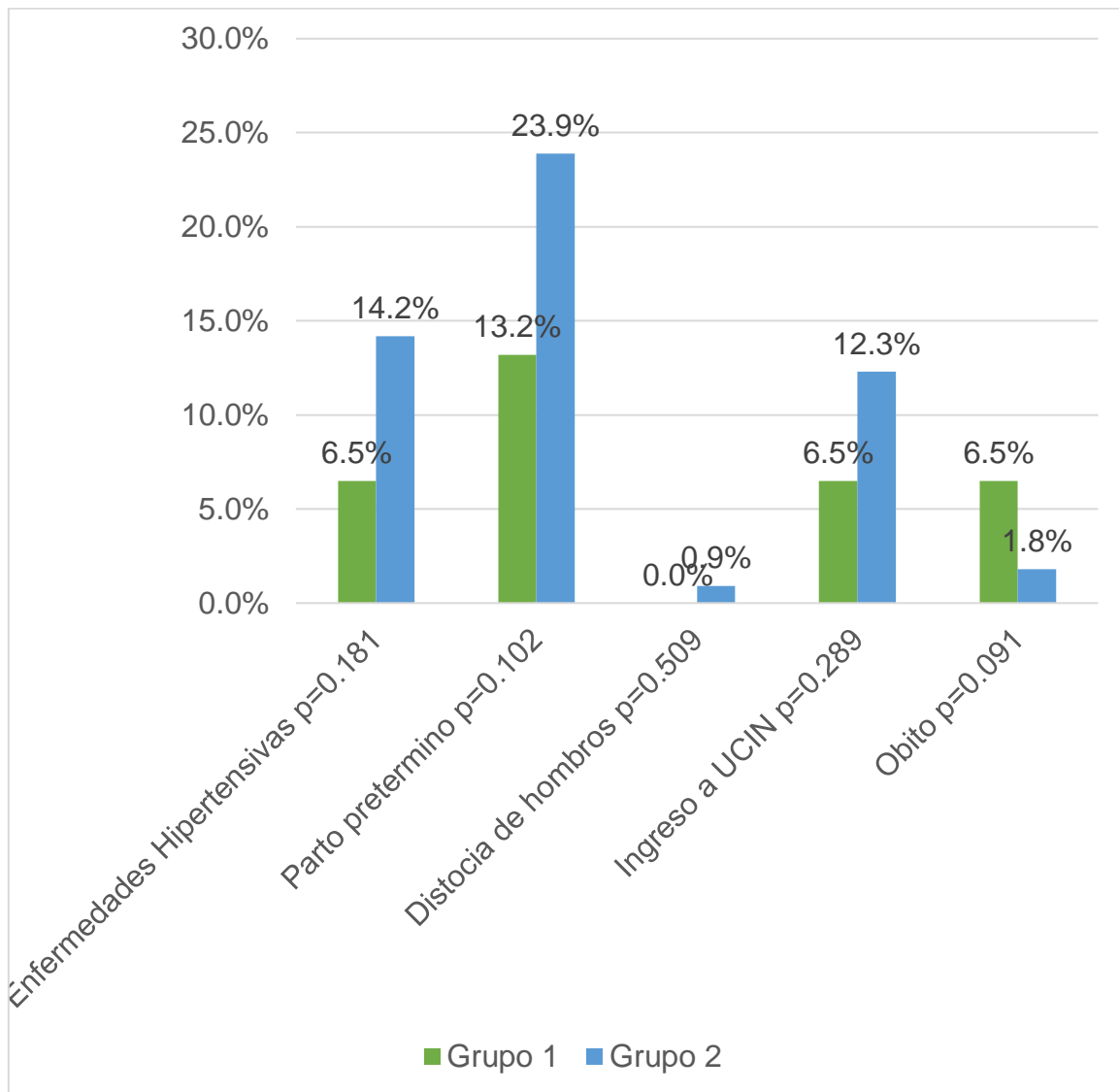


Grafico 9. Porcentaje de recién nacidos macrosomáticos hijos de madres con diabetes gestacional incluidas en nuestro estudio.

DISCUSIÓN

A partir de este estudio se puede determinar que las embarazadas de estudiadas con diabetes gestacional, tienen además una edad materna avanzada (>35 años) y un índice de masa corporal medio que osciló dentro de parámetros normales, que contrasta con los datos reportados en la mayoría de los estudios acerca de Diabetes Gestacional, donde reportan como factor de importancia la obesidad (2, 5, 19, 21).

Se encontró también que el sobrepeso y la obesidad, están relacionados con riesgo incrementado de prematuridad y parto pretérmino, se puede observar además, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, muerte neonatal, desarrollo de enfermedad hipertensiva del embarazo, entre otras.

En las mujeres estudiadas se encontraron resultados adecuados en términos de ganancia ponderal, edad gestacional y peso al nacimiento, demostrando el impacto perinatal óptimo de ambos manejos en nuestro estudio, así mismo se hace evidente, los datos descritos en estudios previos, donde reporta que el uso de la metformina, favorece para una ganancia de peso materna adecuada. (16,17,19)

En la muestra se observa que solo el 30.3% se trató con dieta y metformina y el 69.7% además requirió un segundo fármaco. El porcentaje de pacientes que alcanzan objetivos glucémicos con dieta suele ser mayor de 80% en la mayoría de los estudios reportados y solo un 20% necesitan tratamiento farmacológico. Sin embargo, esta distribución se justifica por los criterios de exclusión estipulados, por ser pacientes con embarazos de alto riesgo y con morbilidades aunadas, en este estudio, se demostró la importancia de un estricto apego a cambios en el estilo de vida, con modificaciones en la dieta y el ejercicio.

Se ha demostrado en estudios previos que la metformina mejora la tolerancia a la glucosa y reduce la acumulación de peso corporal y masa grasa de la descendencia en edad adulta. (16,27,23) Un estudio comparativo (metformina vs placebo) (n=849 pacientes) reportaron que obstétricamente la metformina se

asociaba a una menor ganancia ponderal materna (p 0.0002), la literatura refiere resultados insatisfactorios en la investigación de cambios del estilo de vida y dieta para reducir la ganancia ponderal en mujeres embarazadas con obesidad, sin embargo en este estudio, el cambio en el estilo de vida y el apego a tratamiento farmacológico, se evidenció de manera favorable, por la ganancia ponderal encontrada en las mujeres incluidas en este estudio y se reporta en un estimado de 7.9 kg durante la gestación.

Nuestros hallazgos coinciden con la premisa sobre el manejo farmacológico con metformina y la tendencia a una menor ganancia ponderal en el transcurso del embarazo.

Los resultados perinatales con el uso de la metformina en este estudio muestra una menor incidencia de bajo peso para edad gestacional. Además, se exponen las ventajas potenciales observadas del uso de la metformina con respecto al aumento de peso materno y peso del neonato, En nuestro estudio con la finalidad de determinar un comparativo del tratamiento a base de sustitución directa con insulina se encontraron dentro de que el peso al nacimiento fue similar al peso reportado en pacientes con tratamiento con metformina únicamente.

El riesgo de enfermedades hipertensivas de la Diabetes Gestacional se encuentra relacionada con la fluctuación en los niveles de glucosa generando un mayor impacto en la función endotelial, en comparación con la hiperglucemia sostenida. Por lo que se realizó un análisis comparativo, en el que reportamos un ligero aumento en la incidencia en enfermedad hipertensiva del embarazo en el grupo que fueron manejados con metformina e insulina, sin diferencias estadísticamente significativas (6.5% vs 14.2%).

Existe evidencia que la metformina reduce el riesgo de enfermedad hipertensiva del embarazo (RR=0.56; 95%CI, 0.37-0.85) y se asocia con una menor porcentaje de preeclampsia ($r = 0.17$, $P = 0.001$).^{4,15,16,20}

El índice de masa corporal materno, juega un papel crucial como predictor de eventos adversos perinatales en el primer trimestre como la preeclampsia, el riesgo de preeclampsia se duplica con el incremento de 5–7 kg/m².(3,5,12) Se postula un posible efecto antiangiogénico por parte del fármaco convirtiéndolo en factor protector para el desarrollo de la preeclampsia en el manejo de obesidad en el embarazo y diabetes gestacional

En el pasado se asociaba la metformina con el parto pretérmino, tal como lo reportó en el 2008 Rowan (31), sin embargo, metaanálisis posteriores descartaron el paradigma.

Diferentes estudios han demostrado que la mayoría (93.8%) de las mujeres embarazadas logran control glicémico usando terapia con metformina, con baja tasa de fallos y de efectos secundarios (4.6%).(30)

Se dispone de ventajas potenciales para la metformina vs insulina con respecto al aumento de peso materno y peso del neonato, así como una disminución en eventos de hipoglucemia tanto materna como neonatal y siendo esta una de las causas de múltiples ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales.4,14,17

El MiGTOFU, cuyo objetivo el estudio diabetes gestacional tratadas con insulina vs metformina, demostró menores tasas de hipoglucemia severa (3.3% vs 8.1, $p=0.008$) en las tratadas con metformina y la glicemia materna durante el embarazo era similar en los dos subgrupos.

Nuestros hallazgos sugieren que la metformina no impacta en el aumento de enfermedad hipertensiva del embarazo ni en el aumento de parto pretérmino; esta conclusión es ampliamente consistente con la literatura científica existente.4,14

Por los resultados observados en nuestro estudio, se demuestra buena relación del uso de metformina y los hallazgos obstétricos y perinatales en pacientes embarazadas de alto riesgo con diabetes gestacional; por el bajo costo, alta accesibilidad y vía de administración contribuye al apego al tratamiento por parte de las pacientes en nuestro medio.

Se sugieren estudios prospectivos sobre el seguimiento de los neonatos expuestos a la metformina durante la gestación.

CONCLUSIONES

La presente investigación tuvo como objetivo determinar los resultados maternos y perinatales del uso de la metformina en pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional.

Del trabajo realizado se puede observar que el diagnóstico de diabetes gestacional en la muestra fue realizado en su mayoría por la curva de tolerancia a la glucosa de 1 paso este se observa en un 53.9 % de la población estudiada .

Con respecto a las complicaciones presentadas durante la gestación , se demostro ,que pacientes con control metabólico adecuado , presentaron parto pretermino en un 11.4 % .

Se observo que una adecuada adherencia a la terapia nutricional , aunado al incremento de la actividad física el cual se verifica en el estudio de nuestras variables donde hasta 61.2 % de las pacientes presentan este cambio en el estilo de vida y la terapia farmacológica, en este caso la metformina conlleva a un table ganancia ponderal de peso materno en un total de 7.9 +- 3 kg

Acerca de la vía de resolución obstétrica vaginal se presento hasta en un 58.6 % y se detecto la presencia de distocia de hombros solo en un .7 % de la población estudiada , cabe recalcar que dicha complicacion se presento en pacientes con macrosomia fetal , presente en un 4.3 % es decir en 1 paciente .

Se logro determinar que durante el nacimiento , los hijos de madres metabólicamente controladas, presentaban , un APGAR al minuto de 7 en su mayoría y a los 5 minutos un APAGAR de 8 , es decir , recién nacidos que en su mayoría presentaron una capacidad adaptativa favorable y no requirieron maniobras avanzadas de reanimación .

A partir de este trabajo se obtuvo información acerca de que los hijos de madres diabéticas gestacionales, presentaron un ingreso a área de cuidados intensivos neonatales de 10.5%

La relevancia de este trabajo es que las pacientes que presentaron apego a dieta y cambios en el estilo de vida, aunado a la metformina, las complicaciones maternas, durante la resolución obstétrica, fueron en porcentajes menores, tomando en cuenta el parto pretermino y la distocia de hombros en fetos grandes para la edad gestacional, así mismo los datos observados en los resultados perinatales fueron favorables, con un crecimiento fetal normal, y sin requerimiento de maniobras de reanimación avanzada neonatal, así como el ingreso a área de cuidados intensivos neonatales se vio considerablemente en menor porcentaje en hijos de madres metabólicamente controladas.

En un futuro se harán líneas de investigación acerca de los resultados de pacientes con diabetes gestacional, con tratamiento únicamente a base de cambios en el estilo de vida y nutricional, vs pacientes con tratamiento a base de insulina

Dentro de las recomendaciones, a destacar, se encuentran el seguimiento, de las madres diabéticas, para reclasificación del estado metabólico así como el seguimiento en de recién nacidos que ingresaron a área de UCIN.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Instituto Mexicano del Seguro Social (2016). Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo.
- 2.-American Diabetes Association (2020). 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 41, S137-S143.
- 3.-Liang, H. L., Ma, S. J., Xiao, Y. N., & Tan, H. Z. (2017). Comparative efficacy and safety of oral antidiabetic drugs and insulin in treating gestational diabetes mellitus: An updated PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine*, 96 (38).
- 4.-Simeonova-Krstevska, S., Bogoev, M., Bogoeva, K., Zisovska, E., Samardziski, I., Velkoska-Nakova, V., ... & Blazevska-Siljanoska, V. (2018). Maternal and Neonatal Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus Treated with Diet, Metformin or Insulin. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 6 (5), 803-807.
- 5.- Brown, J., Martis, R., Hughes, B., Rowan, J., & Crowther, C. A. (2017). Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- 6.-HAPO Study Cooperative Research Group. (2002). The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 78(1), 69-77.
- 7.-Romero, R., Erez, O., Hüttemann, M., Maymon, E., Panaitescu, B., Conde-Agudelo, A., ... & Grossman, L. I. (2017). Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 216(1), 1-11.
- 8.- Ensanut
- 10 Metformina y Diabetes Charles Glueck y colaboradores 2017
- 11.- Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P. Stillbirth in diabetic pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Feb;25(1):105-11.

12.- International Diabetes Federation. Gestational diabetes.

13.-reglamento de la ley General de Salud materna en investigacion

14.- ACOG. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2013 Aug;122(2 Pt 1):406-16

15.- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007 Jul;30 Suppl 2:S251-60.

Discussion

16. Guo L, Ma J, Tang J, Hu D, Zhang W, Zhao X. Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2019;9804708. doi:10.1155/2019/9804708

17. Brown J, Martis R, Hughes B, Rowan J, Crowther C. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD011967. doi:10.1002/14651858.CD011967.pub2.

18. Instituto Mexicano del Seguro Social (2016). Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo.

19. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;131:e49-e64. doi:10.1097/AOG.0000000000002501


20. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16:e1002848. doi:10.1371/journal.pmed.1002848

21. van Kempen AAMW, Eskes PF, Nuytemans DHGM, et al. Lower versus Traditional Treatment Threshold for Neonatal Hypoglycemia. *N Engl J Med.* 2020;382:534-544. doi:10.1056/NEJMoa1905593

22. Simmons D, Safety considerations with pharmacological treatment of gestational diabetes mellitus. *Drug Saf.* 2015;38:65-78. doi:10.1007/s40264-014-0253-9
23. Lautatzis M, Goulis D, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Metabolism.* 2013;62:1522-34. doi:10.1016/j.metabol.2013.06.006
24. Jainchill AL, Gawrys BL, Arnold JJ. Metformin for Improving Maternal and Infant Outcomes in Pregnant Women Who are Obese. *Am Fam Physician.* 2019;99.
25. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One.* 2018;13:e0191002. doi:10.1371/journal.pone.0191002
26. D'Ambrosio V, Brunelli R, Vena F, et al. Metformin reduces maternal weight gain in obese pregnant women: A systematic review and meta-analysis of two randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35:e3164. doi:10.1002/dmrr.3164
27. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariasen A, Donovan L. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2016;34:27-36.
28. Syngelaki A, Nicolaidis K, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, et al. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2016;374:434-43. doi:10.1056/NEJMoa1509819.
29. Rowan J, Rush E, Plank L, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiGTOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diab Res Care* 2018;6:e000456. doi:10.1136/bmjdr-2017-000456.
30. Singh N, Madhu M, Vanamail P, Malik N, Kumar S. Efficacy of metformin in improving glycaemic control & perinatal outcome in gestational diabetes mellitus: A non-randomized study. *Indian J Med Res.* 2017;145:623-628. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1358_15.
31. Rowan J, Hague W, Gao W, Battin M, Moore M , MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008 3;359:106. 2008;358(19):2003-2015. doi:10.1056/NEJMoa0707193

32. 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;30:1874-1881. doi:10.1080/14767058.2016.1228061


ANEXOS



**Secretaría
de Salud**
Gobierno de Puebla

HOSPITAL GENERAL ZONA NORTE
"BICENTENARIO DE LA INDEPENDENCIA"
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

#PROintegridad
"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria."



**COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN
HGZN**

COMITÉ DE INVESTIGACION DEL HGZN DE PUEBLA
ASUNTO: AUTORIZACION DE TESIS

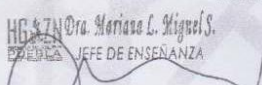
D. C. JORGE ALEJANDRO CEBADA RUIZ
SECRETARIO DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS DE POSGRADO FMBUAP

PRESENTE


Por medio de la presente hago constar que el **Dr. Álvaro Joffre Luna**, Médico Residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia realizo en el Hospital General Zona Norte de Puebla "Bicentenario de la Independencia" la Tesis con el título "**Efectos maternos y perinatales del uso de metformina en pacientes con Diabetes gestacional en el Hospital General Zona Norte de Puebla**" bajo la dirección del Asesor Experto Dra. Silvia Lilia Vergara Vidana y Metodológico Dra. Sandra Itzel Montiel Padilla

Se ha revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión. Sin otro particular, me despido de ustedes agradeciendo su apoyo.


ATENTAMENTE
H. PUEBLA DE ZARAGOZA, A 10 DE DICIEMBRE DE 2020
"SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCION"



DRA. MARIANA LEE MIGUEL SARDANETA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

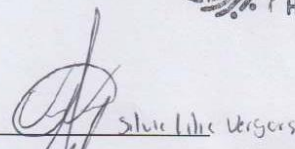


DRA. MARIA ELENA LUNA RUIZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACION DEL HGZN

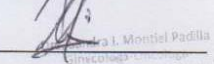


c.c.p Dra. Silvia Lilia Vergara Vidana

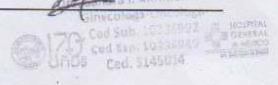
c.c.p. Dra. Sandra Itzel Montiel Padilla



Dra. Silvia Lilia Vergara Vidana



Dra. Sandra Itzel Montiel Padilla



DEMANDAS E INCONFORMIDADES
800 466 37 86
PROINTEGRIDAD
www.prointegridad.puebla.gob.mx

Calle 6 Norte 603, Centro
Puebla, Pue. C.P.72000 Tel. (222) 551 06 00
www.ss.pue.gob.mx

Hoja de datos

ESO FINAL	KG GANADOS	TIPO DE DIAGNOSTICO	EDAD G DE INICIO	DOSES DE METFORM	DIETA	EJERCICIO	INSULINA	% DE DESCO	VIA DE NACI	Zusox	PESO	Capitosa de	CAPURRO	capitosa con	APGAR MIN	APGAR 5	MISA
54	4.5	1	30	1500	1	1	1	5	1	2	2830	2	38	3	8	9.0	
62	8	1	31	1700	1	2	2	5	1	2	2640	2	37	3	8	9.0	
54		4	35	2550	1	2	2	10	2	1	3420	2	39	3	8	9.0	
66	16	1	27	1500	1	1	1	15	1	2	3310	2	39	3	7	9.0	
72	8	1	32	2550	1	1	1	15	1	1	3820	2	40	3	8	9.0	
62	6	1	30	2550	1	1	1	5	1	1	3000	2	38	3	8	9.0	
58	8	1	31	2550	1	1	1	0	1	1	3210	2	38	3	8	9.0	
65	5	1	30	2550	1	1	2	0	2	1	3420	2	40	3	7	9.0	
60.4	0.4	1	29	1700	1	1	4	20	1	2	3900	2	40	3	7	9.0	
58	4	1	36	2550	1	2	2	5	1	1	3100	2	37	3	8	9.0	
68	8	3	35	1700	1	2	1	10	1	1	2900	2	36	2	8	9.0	
58	8	1	27	2550	1	2	2	13	2	1	2910	2	37	3	8	9.0	
59	6	1	32	1500	1	2	2	25	1	1	3600	2	37	3	8	9.0	
60	5	4	34	2550	1	2	2	10	1	2	3500	2	37	3	8	9.0	
68	8	1	29	1700	1	2	2	0	1	1	3500	2	39	3	8	9.0	
65	3	1	37	2550	1	2	2	20	1	2	3000	2	38	3	7	8.0	
70	8	4	36	1500	1	2	2	15	1	2	3540	2	39	3	8	9.0	
73	6	1	33	2550	1	2	1	10	2	1	2400	2	38	3	8	9.0	
55	6	1	32	2550	1	1	1	10	1	2	2900	2	37	3	8	9.0	
57	13	1	27	1700	1	2	1	5	1	1	3600	2	40	3	8	9.0	
70	5	1	30	1700	1	1	1	5	1	1	3000	2	38	3	7	9.0	
76	16	4	38	2550	1	2	1	5	1	1	2900	2	38	3	8	9.0	
59	9	1	29	2550	1	1	2	45	30	2	2100	2	34	2	obito	obito	
66	12	1	33	1700	1	1	2	5	2	1	3250	2	38	3	8	9.0	
55	6	4	34	2550	1	1	2	10	2	2	3900	2	38	3	8	9.0	
65	10	4	32	1500	1	1	1	15	1	2	2600	2	36	2	7	9.0	
67	13	4	37	2550	1	2	1	15	2	1	4000	2	39	3	8	9.0	
66	12	4	35	2550	1	1	1	15	2	1	2900	2	38	3	8	9.0	
60	6	4	34	2550	1	2	1	10	2	2	3140	2	39	3	8	9.0	
64	1	1	32	1700	1	1	1	20	40	2	2000	2	34	2	7	9.0	
68	8	1	30	2550	1	1	1	25	2	2	2600	2	37	3	8	9.0	
57	8	4	36	2550	1	1	1	0	60	1	1900	2	36	2	7	9.0	
65	5	1	27	2550	1	1	1	5	1	1	3000	2	37	3	8	9.0	
59	9	1	29	1500	1	1	2	0	1	2	2900	2	37	2	8	9.0	