



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA DE PUEBLA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES AL SERVICIO DE LOS PODERES DEL ESTADO DE  
PUEBLA**

**T E S I S**

**“PESO BAJO PARA LA EDAD GESTACIONAL ASOCIADO A USO DE  
METFORMINA EN PACIENTES EMBARAZADAS CON DIABETES MELLITUS  
TIPO 2 ATENDIDAS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES”**

**PRESENTA:**

**DRA. ELSY CAROLINA MORALES ÁLVAREZ**

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**DRA ANA BEATRIZ RÍOS MENDOZA**  
**ASESOR EXPERTO**

**DR. MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ ROMERO**  
**ASESOR METODOLÓGICO**

**FEBRERO 2025**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO SOCIAL DE LOS TRABAJADORES DE LOS  
SERVICIOS AL SERVICIO DE LOS PODERES DEL ESTADO DE PUEBLA**

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

Este trabajo fue realizado en el Instituto de Seguridad y Servicio Social de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla bajo la dirección de la Dra. Ana Beatriz Ríos Mendoza y el Dr. Miguel Ángel Martínez Romero, con el título “Peso bajo para la edad gestacional asociado a uso de metformina en pacientes embarazadas con diabetes mellitus tipo 2 atendidas en el hospital de especialidades” por la Dra. Elsy Carolina Morales Álvarez.

Hago constar que he revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión.

---

Dra. Ana Beatriz Ríos Mendoza

Asesor experto.

Especialista en Ginecología y Obstetricia

---

Dr. Miguel Angel Martinez Romero.

Asesor metodológico.

Especialista en Epidemiología.

Maestro en Salud Pública.

---

Dr. Pierre Mitchel Aristil Chery

Jefa de Enseñanza e Investigación del ISSSTEP

Especialista en Medicina Interna y Geriátría

## AGRADECIMIENTOS

*Principalmente agradezco a mi admirable madre, Rosario Álvarez, el mejor regalo de vida que Dios me pudo dar, por su amor incondicional y su apoyo constante, gracias por enseñarme a ser una mujer con fuerza y valor para seguir adelante, por enseñarme que todos los sueños se pueden cumplir, tu fé en mí ha sido el motor que me permitió completar este camino, no me alcanzaría la vida para agradecer tanto amor, entrega y y dedicación, todo esto es por ti y para ti. Te amo Charis.*

*A mi padre, Sergio Morales, por darme las herramientas necesarias para llegar hasta aquí, por su apoyo ilimitado e incondicional, quien me enseñó que el trabajo duro y la perseverancia son el camino al éxito, lo logré, promesa cumplida, te amo papi.*

*A mi hermano, Javi, por siempre creer en mis capacidades, y celebrar mis triunfos, siempre intenté ser la mejor versión de mí misma para generar un modelo del que pudieras aprender, y un camino que pudieras seguir, espero jamás decepcionarte y seguir creciendo juntos como hasta el día de hoy, siempre estaré a tu lado.*

*A mi tío, Bernardo Álvarez, por sus palabras de aliento, su presencia, cariño y su motivación constante, su apoyo incondicional en prácticamente todas mis metas, inclusive si estás parecieran difíciles, siempre encontré en ti el impulso necesario para seguir adelante, gracias por nunca dudar de mí.*

*A mi Abu Carolina, mi segunda madre, la cual amo con todo mi corazón, por cuidarme siempre desde que era una niña y estar pendiente de mi. Gracias por tu amor incondicional.*

*Al Dr. David Román Domínguez Solano, mi máxima inspiración, y mi mayor motivación, el gran ejemplo de constancia, perseverancia y disciplina. Tus enseñanzas me han llevado a superar mis límites y a alcanzar metas que alguna vez creí inalcanzables. Gracias por siempre creer en mí, y guiarme en este camino, mis logros también son tuyos y hoy por hoy los comparto con mucha satisfacción.*

*A mis grandes maestros, el Dr. Marco Antonio Amoroso, Dra. Ana Beatriz Ríos, Dr. Sergio Flores Saldaña, Dra. Paula Andrea Torres, gracias por su paciencia, conocimientos y experiencia, los cuales fueron fundamentales para mi desarrollo profesional, pero sobre todo por el cariño y la confianza que me hicieron crecer y creer en mi.*

*A la Dra. Fabiola Trujete, gracias por cambiarme la vida, por mostrarme todo su apoyo y confianza, sin usted nada de esto sería posible.*

*A mis grandes amigas, la Dra. Marisela Moguel, eres mi simpatía, mi mejor yo, mi buen ángel, gracias por estar en cada paso, lo logramos, promesa cumplida.*

*A la Dra. Sandra Vargas, sin tu apoyo y amor inigualable no hubiera podido seguir adelante, gracias por quedarte siempre y jamás irte, por motivarme cada día a continuar, es una bendición tenerte en mi vida.*

*A la Dra. Lucy Velázquez, por ser mi gran apoyo y demostrarme que siempre uno puede volver a ser feliz, hiciste que los momentos más difíciles y estresantes tuvieran un poco de paz, esa que tanto necesitaba para llegar hasta aquí.*

*A la Dra. Daniela Bonilla, gracias por cuidarme siempre. Gracias a ti pude superar todos los obstáculos, fuiste mi roca en los momentos más complicados, eres el significado perfecto de amiga incondicional.*

*A la Dra. Lupita Vera, gracias por enseñarme que aún existen personas con un gran corazón, que el amor todo lo puede y que jamás debemos dejarnos vencer por nada ni nadie.*

*A mis grandes compañeros y amigos del CAE, David, Uribarri, Alexia, Azucena, Jocsan, Isa, Anita, Migue, gracias por aceptarme y volverme parte de su familia, conocerlos ha sido lo mejor, los amo.*

*Ustedes fueron mi red de contención y mi pilar en los momentos más difíciles, gracias por siempre creer en mí y jamás dejarme caer. Estoy muy orgullosa de ustedes.*

*Y sobre todo a Dios, porque gracias a él tengo todas estas bendiciones, gracias a él tengo todas estas personas que cada una ha puesto su granito de arena para seguir adelante, gracias por darme la fortaleza día a día de continuar, y la confianza de que todo en la vida pasa, todo es gracias a él.*

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>I</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>II</b>
<b>3. ANTECEDENTES.....</b>	<b>1</b>
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>9</b>
<b>5. OBJETIVOS .....</b>	<b>10</b>
<b>6. HIPÓTESIS.....</b>	<b>12</b>
<b>7. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
<b>8. RESULTADOS .....</b>	<b>23</b>
<b>9. DISCUSIÓN .....</b>	<b>26</b>
<b>10. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>29</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>30</b>
<b>12. ANEXOS.....</b>	<b>33</b>

## 1. RESUMEN

**Introducción:** La actual epidemia mundial de obesidad y diabetes ha incrementado la prevalencia de mujeres en edad reproductiva con dichas patologías. Idealmente, la diabetes debe ser identificada de forma preconcepcional en mujeres en edad reproductiva con factores de alto riesgo. En la actualización de la ADA del 2023, se sugiere el uso de agentes orales como una alternativa para las pacientes quienes no pueden utilizar insulina de forma segura o efectiva, debido a costos o barreras socioculturales, sin embargo, la metformina presenta un probable efecto de acidosis o restricción del crecimiento en el contexto de insuficiencia placentaria.

**Objetivo:** Identificar la asociación entre el uso de metformina en pacientes embarazadas con diabetes tipo 2 y el peso bajo para la edad gestacional en sus recién nacidos

**Material y método:** Se realizó un estudio observacional, comparativo, longitudinal, retrospectivo, cohorte, para analizar las variables cualitativas se utilizaron distribución de frecuencias y para llevar a cabo el análisis de las variables cuantitativas se utilizarán medidas de tendencia central y de dispersión para determinar la relación y significancia entre variables. Se realizarán pruebas de normalidad para analizar los datos, se realizará el cálculo de riesgo relativo con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

**Resultados y conclusiones esperadas:** Este estudio evaluó la relación entre metformina y bajo peso al nacer en embarazadas con diabetes tipo 2. Aunque la prevalencia fue mayor en el grupo tratado (11.4% vs. 2.8%), la asociación no fue significativa ( $p=0.353$ ), calculándose un riesgo relativo ( $RR = 4.07$ ; IC 95%: 0.50 - 16.67) sugiere una posible tendencia hacia un mayor riesgo. Se recomienda ampliar la muestra para clarificar su impacto en el crecimiento fetal.

## 2. INTRODUCCIÓN

La epidemia mundial actual de obesidad y diabetes ha incrementado la prevalencia de mujeres en edad reproductiva con dichas patologías con un incremento en el número de embarazadas con diabetes pregestacional, siendo la forma más común la diabetes tipo 2; que se encuentra caracterizada por una presentación más tardía, resistencia periférica a la insulina y obesidad.

Idealmente, la diabetes debe ser identificada de forma preconcepcional en mujeres en edad reproductiva con factores de alto riesgo, ya que el manejo preconcepcional de las pacientes con diabetes preexistente resulta en una disminución de los riesgos de defectos congénitos, parto pretérmino, mortalidad perinatal, grande para la edad gestacional e ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Para disminuir la posibilidad de complicaciones secundarias a hiperglucemia, como el aborto espontáneo, malformaciones fetales, macrosomía fetal, muerte fetal y morbilidad neonatal, debe mantenerse la glucemia materna cerca de los niveles fisiológicos antes y durante el embarazo. Para el adecuado control de la diabetes en el embarazo, las metas terapéuticas se encuentran en entre 70 a 95 mg/dl en ayuno, entre 110 a 140 mg/dl una hora posprandial y entre 100 a 120 mg/dl dos horas posprandiales.

La insulina es considerada la terapia farmacológica de elección durante el embarazo, tanto para diabetes preexistente como gestacional. Los agentes antidiabéticos orales, en especial la glibenclamida y metformina, han sido evaluadas por su eficacia y seguridad. En la mayoría de los estudios se ha observado que la metformina no incrementa los efectos adversos maternos o fetales a corto plazo, logrando reducir la ganancia de peso materno con menor riesgo de hipoglucemia neonatal y productos grandes para la edad gestacional. Es bien sabido que la metformina puede atravesar la barrera placentaria, pues esta presenta proteínas en su membrana que regulan el paso bidireccional, encontrándose hasta el 50% de la concentración plasmática de la madre, en el feto. Es por eso, por lo que recientemente se han realizado estudios para evaluar los resultados tanto maternos

como fetales de la adición de metformina con insulina en paciente con diabetes tipo 2, en los cuales se ha encontrado menor ganancia de peso materno, menos partos por cesárea, menos neonatos macrosómicos, sin embargo, con incremento del doble de neonatos con peso bajo para edad gestacional.

La ACOG, en su último boletín sobre la diabetes preexistente y el embarazo, recomienda realizar el cambio a insulina en aquellas pacientes diabéticas que previamente mantenían una glucemia estable con antidiabéticos orales, dada la falta de información sobre la seguridad neonatal a largo plazo de estos.

Las guías NICE aconsejan el uso de metformina en conjunto o como alternativa a la insulina en el periodo preconcepcional y durante el embarazo, cuando los beneficios del control glucémico superen los riesgos potenciales.

En la actualización de la ADA del 2023, se sugiere el uso de agentes orales como una alternativa para las pacientes quienes no pueden utilizar insulina de forma segura o efectiva, debido a costos o barreras socioculturales, sin embargo, la metformina presenta el potencial de generar restricción del crecimiento y acidosis en el contexto de insuficiencia placentaria, por lo que sugieren evitar su uso en paciente embarazadas con hipertensión o preeclampsia, o aquellas con riesgo de restricción del crecimiento intrauterino.

La presente investigación tiene como objetivo, identificar la asociación entre el uso de metformina en pacientes embarazadas con diabetes tipo 2 y el peso bajo para la edad gestacional en sus recién nacidos, en el periodo comprendido entre el 1 de enero 2023 al 31 de diciembre 2023 en el Hospital de especialidades mediante un estudio transversal, observacional, descriptivo y retrospectivo.

### **3. ANTECEDENTES**

#### **3.1. Antecedentes generales**

La prevalencia de diabetes mellitus en mujeres en edad reproductiva se ha reportado de 3.1-6.8%, observándose diabetes pregestacional en el 1-2% de todos los embarazos. La diabetes pregestacional tipo 1 está caracterizada por un proceso autoinmune que destruye las células beta pancreáticas, lo que conduce a una presentación más temprana, necesidad de terapia con insulina y el potencial desarrollo de complicaciones neuropáticas, vasculares y renales. En contraste, la diabetes tipo 2, que se ha convertido en la forma más común de diabetes pregestacional, se encuentra caracterizada por una presentación más tardía, resistencia a la insulina periférica y obesidad. (1)

La prevalencia de todas las formas de diabetes en el embarazo (tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional) se reporta a nivel mundial entre el 5 y el 20%, sin embargo esta variación tan alta depende de la población estudiada, el tipo de tamizaje y los criterios diagnósticos utilizados. (2) La prevalencia de diabetes en el embarazo puede variar según el grupo de población y la etnia. La prevalencia en el norte de Europa varía de 0.6% en Holanda y hasta de 6.3% en Italia. En Estados Unidos se estima en 7%. (3) En México se ha reportado una prevalencia similar que oscila entre el 3 y 19.6%. (2)

En los últimos 20 años, la prevalencia de diabetes tipo 2 en el embarazo se ha duplicado, derivado principalmente por el inicio de la misma a una menor edad y por el incremento en la prevalencia de obesidad materna. Las pacientes embarazadas con diabetes tipo 2 son comúnmente de etnia negra, hispanas, asiáticas o indígenas; tienen normalmente sobrepeso u obesidad y se encuentran en un estado económico desfavorable. (4)

Idealmente, la diabetes mellitus no diagnosticada, debe ser identificada de manera preconcepcional en población de alto riesgo, ya que el manejo preconcepcional de las mujeres con diabetes preexistente resulta en la disminución de los niveles de hemoglobina glucosilada, disminución del riesgo de defectos congénitos, parto pretérmino, mortalidad perinatal, e ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Si no

se realiza el tamizaje previo al embarazo, se debe considerar un tamizaje universal temprano para diabetes pregestacional, antes de las 15 semanas de gestación. Los criterios diagnósticos para identificar diabetes en el embarazo temprano son los mismos que en la población general: glucosa en ayuno mayor o igual a 126 mg/dl, curva de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr mayor o igual a 200 mg/dl en 2 horas, hemoglobina glucosilada mayor o igual a 6.5% o en una paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una glucosa al azar mayor o igual a 200 mg/dl. (5)

El embarazo está caracterizado por un aumento en la resistencia a la insulina. Debido a que las hormonas placentarias van en incremento conforme avanza el embarazo, la resistencia a la insulina es mayor durante el tercer trimestre. Este cambio fisiológico es similar a la fisiopatología de la diabetes tipo 2, por lo tanto, los requerimientos de insulina incrementan y el control glucémico puede empeorar en pacientes con diabetes tipo 1 y 2. (1)

Las pacientes embarazadas con diabetes tipo 2 cuenta con un riesgo incrementado para eventos adversos en el embarazo, incluyendo tasas incrementadas de preeclampsia y parto por cesarea, anomalías congénitas, mortalidad perinatal, parto pretermino, peso grande para la edad gestacional y admisión de los recién nacidos en unidad de cuidados intensivos, siendo un reto alcanzar el control óptimo de la glucosa. (4)

Estas mujeres frecuentemente requieren dosis más altas de insulina, lo cual es incómodo, costoso y se asocia con aumento en la ganancia de peso materno en la gestación, que podría contribuir a recién nacidos grandes para la edad gestacional y morbilidad perinatal aumentada. (4)

La glucemia materna debe mantenerse cerca de los niveles fisiológicos antes y durante el embarazo para disminuir la posibilidad de complicaciones de hiperglucemia, incluyendo aborto espontáneo, malformaciones fetales, macrosomía fetal, muerte fetal y morbilidad neonatal. El manejo de la diabetes tipo 2 en el embarazo se enfoca en el control óptimo de la glucosa, lo cual se logra con una cuidadosa combinación de dieta, ejercicio y terapia médica.(1)

La insulina es el tratamiento de elección para la diabetes tipo 2 en el embarazo. Las metas terapéuticas son usualmente más fáciles de alcanzar en diabetes tipo 2 que en diabetes tipo 1, pero en ocasiones puede requerir dosis mucho mayores de insulina. (6)

### **3.2. Antecedentes específicos**

La metformina se ha convertido en el medicamento antidiabético de elección para el manejo de diabetes tipo 2. Como resultado, un número creciente de mujeres inician el embarazo junto con la terapia con metformina. (7)

La metformina es un agente antidiabético oral que se absorbe en el duodeno y yeyuno; la metformina absorbida se excreta sin cambios a través del riñón y la bilis, con una vida media de aproximadamente 6 horas. (8) El aclaramiento renal de la metformina incrementa durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, consecuencia del incremento fisiológico de la filtración glomerular, regresando a los niveles pregestacionales posterior a la resolución del embarazo. (9) Incluso entre estudios sobre metformina en el embarazo, las dosis administradas varían de estudio a estudio, con un rango de 500 mg/día hasta 2500 mg/día. (10) Presentándose solo una ligera diferencia en la dosis máxima en población no gestante de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica mexicana (2550 mg/día).

El impacto de exceder una dosis de 2500 mg/día en la seguridad materna, fetal y neonatal no se ha determinado. (11)

La metformina atraviesa la placenta de forma libre, y el feto es expuesto a niveles de metformina que son comparables con las concentraciones terapéuticas en adultos, (12) y podría incluso disminuir la glucosa y la resistencia a la insulina en los fetos, logrando una disminución en el número de recién nacidos grandes para la edad gestacional y otras morbilidades fetales, como lo son la hipoglucemia neonatal, síndrome de distrés respiratorio y pérdidas fetales. (4) Sin embargo, el conocimiento sobre el metabolismo de la metformina aun es escaso (12), por lo que en los últimos años ha existido un interés creciente en este tema.

El mecanismo de acción exacto de la metformina aún no termina por dilucidarse y continúa siendo controvertido. El consenso general es que la metformina activa la vía de señalización de AMPK. (13) La vía antes mencionada, es reguladora de la homeostasis de energía celular; se sabe que se activa con la disminución en el estado de energía celular, lo cual incrementa el índice ADP/ATP y AMP/ATP, lo cual se ha considerado como un posible mecanismo de detección de glucosa.(14) Se ha propuesto que el complejo I de la cadena transportadora de electrones (ETC) mitocondrial se inhibe cuando existe una alta concentración de metformina, lo que conduce a un incremento en los índices de ADP/ATP y AMP/ATP (15). El incremento de estos índices activa la señalización de AMPK, la vía de señalización de energía celular. (16)

La mayor parte del atrapamiento celular de la metformina ocurre a través de una proteína transportadora de cationes orgánicos (OCTs, por sus siglas en ingles), transportadores de extrusión de drogas y toxinas 1 y 2 (MATE1/2, por sus siglas en ingles), transportador de alta afinidad de colina y el transportador de monoamina de membrana plasmática (PMAT, por sus siglas en ingles). (17)

Conforme avanza el desarrollo embrionario, la producción de energía celular juega en favor del metabolismo aeróbico con un aumento en la madurez morfológica de las crestas mitocondriales (18) y un aumento en los niveles de expresión de OCTs en la membrana celular (19) lo cual incrementa la cantidad de metformina transportada dentro de las células a través de estas proteínas de membrana. Como resultado, las células en diferenciación del embrión están expuestas a niveles más altos de metformina y, como consecuencia, son más vulnerables a su impacto. (13)

Aparte de su utilidad bien conocida como tratamiento de primera línea en diabetes tipo 2, también ha sido considerado como un adyuvante terapéutico en el tratamiento del cáncer. Su potencial anticancerígeno se evaluó cuando se descubrió que el riesgo de presentar cáncer fue menor en pacientes diabéticos tipo 2 en tratamiento con metformina. (13) En un estudio reciente se demostró que la metformina inhibía el crecimiento celular in vitro por una vía dependiente de AMPK. (20) Se ha demostrado que la metformina induce estrés oxidativo en células

cancerígenas activando la vía de señalización de AMPK y desencadenando respuestas de baja energía. (21)

En estudios recientes se ha demostrado que la metformina inhibe el crecimiento celular in vitro por medio de una vía dependiente de AMPK; debido a que la embriogénesis y la organogénesis son procesos que involucran un crecimiento celular significativo y alta demanda de energía, la activación de AMPK por medio de la metformina en células en replicación y diferenciación podrían tener consecuencias restrictivas en el crecimiento fetal y su diferenciación. (13)

Los agentes orales (biguanidas y sulfonilureas) no están recomendados como tratamientos de primera línea en la diabetes pregestacional, porque típicamente no son capaces de compensar la resistencia a la insulina presente en el embarazo de pacientes con diabetes tipo 2, no son efectivas en diabetes tipo 1 y, además, cruzan la barrera placentaria a diferencia de la insulina. (22)

Debido a su menor costo y fácil forma de administración en comparación con insulina, el uso de la metformina se ha incrementado antes y durante el embarazo. (13) Sin embargo, debido a la farmacocinética y farmacodinamia de dicho medicamento, se considera no debe de ser utilizado en pacientes con riesgo incrementado para restricción del crecimiento intrauterino, puesto que su administración en estas pacientes aumenta el riesgo de recién nacidos con peso bajo para la edad gestacional.

Los niños pequeños para la edad gestacional se encuentran con un riesgo elevado de obtener una talla menor a su talla objetivo, así como de desarrollar desordenes metabólicos como obesidad y diabetes, así como enfermedades cardiovasculares. Además, también son más propensos a tener una pubarquía precoz, adrenarquía precoz exagerada, una menarca temprana y una progresión más rápida de la pubertad en comparación con niños adecuados para la edad gestacional. (23) De acuerdo con la definición establecida por la OMS, el termino pequeño para la edad gestacional se aplica a todos los recién nacidos cuyo peso y/o talla se encuentre por debajo del percentil 10 para la edad gestacional y el sexo. (24)

Esto se describió desde 1994, cuando Barker expuso su hipótesis de la siguiente manera: “la mala nutrición, salud y desarrollo dentro de las niñas y mujeres jóvenes, es el origen de las tasas altas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares de la siguiente generación”. (25) Barker, en sus estudios observacionales, demostró que los niños nacidos entre 1920 y 1930 con peso bajo, cuando alcanzaban la adultez tenían una alta incidencia de enfermedad coronaria, diabetes mellitus, hiperinsulinemia e hipercolesterolemia. (26) esto se conocía inicialmente como origen fetal de la enfermedad del adulto (FOAD), que ahora se ha reemplazado por el término “origen evolutivo de la salud y la enfermedad (DoHaD). (27)

Esta hipótesis tiene dos elementos. El primero es que las características antropométricas de los recién nacidos, particularmente el peso al nacimiento, circunferencia cefálica, índice ponderal (peso al nacimiento/talla<sup>3</sup>), talla y peso placentario se correlacionan con mortalidad cardiovascular y otras morbilidades en la edad adulta. El segundo elemento es que las diferencias antropométricas entre los recién nacidos se pueden adjudicar a las deficiencias nutricionales inespecíficas experimentadas por el feto durante el embarazo. En el primer trimestre, la desnutrición fetal conduce a una regulación negativa del crecimiento, lo que condiciona a reducción del peso al nacimiento en un bebé proporcionalmente pequeño, quien después va a desarrollar presión arterial elevada. (25) Por lo antes mencionado, se debe evitar en la mayor medida posible el peso bajo en los recién nacidos.

Recientemente, Chiu y colaboradores, realizaron una cohorte observacional en mujeres con diabetes tipo 2, las cuales recibieron insulina como monoterapia o insulina más metformina iniciando antes de los 90 días de la fecha de última menstruación, sin encontrar un riesgo incrementado para malformaciones congénitas en recién nacidos vivos cuando se utilizaba metformina. (28)

En el 2010, Vanky y colaboradores, realizaron un estudio controlado aleatorizado, multicéntrico, con el objetivo de comprobar la hipótesis en la cual la metformina utilizada desde el primer trimestre hasta la resolución del embarazo puede reducir

las complicaciones maternas; como resultado secundario, no encontraron diferencias en los pesos al nacimiento en ambos grupos. (29)

En el 2015, Refuerzo y colaboradores, realizaron un estudio controlado, aleatorizado, del uso de metformina vs insulina en el tratamiento de diabetes tipo 2 durante el embarazo, con el objetivo de comparar los efectos de la metformina vs insulina en el control glicémico y la mejora de resultados tanto maternos como fetales; encontraron que el 100% de las pacientes alcanzaron la meta terapéutica en ambos grupos, además de no presentar diferencia estadísticamente significativa con respecto a la edad gestacional, tasas de parto pretérmino menor a 37 semanas, inducción del trabajo de parto, preeclampsia o parto por cesárea. De igual forma, los datos con respecto al peso al nacimiento, admisión a cuidados intensivos neonatales, el género masculino, síndrome de distrés respiratorio y la necesidad de tratamiento neonatal con glucosa fueron similares en ambos grupos. (30)

En un reciente metaanálisis de Cochrane comparando el uso de metformina e insulina en tres ECA's con 241 mujeres con diabetes preexistente o diabetes gestacional previa, no se encontraron diferencias en el riesgo de preeclampsia, mortalidad perinatal o grande para la edad gestacional, pero el riesgo de hipoglucemia en los neonatos con metformina fue menor (RR 0.34, IC 95%: 0.18-0.62). (31)

En un metaanálisis realizado por Butalia y colaboradores en el 2016, no encontraron riesgo incrementado de parto pretérmino, macrosomía, pequeño para la edad gestacional, parto por cesárea o empeoramiento con control glicémico asociado al uso de metformina en embarazadas con diabetes tipo 2. (10)

En el 2020, Feig y colaboradores, en su estudio de Metformina en mujeres con diabetes tipo 2 en el embarazo (MiTy), un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado con placebo, evaluaron los efectos de la adición de metformina al régimen estándar con insulina sobre la morbilidad neonatal y la mortalidad de embarazadas con diabetes tipo 2, encontrando un mejor control glicémico, menores requerimientos de insulina, menor ganancia de peso materno,

menos partos por cesárea, menor peso y adiposidad al nacimiento, pero más recién nacidos pequeños para la edad gestacional. (4)

En el 2023, el estudio MOMPOD, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado de metformina vs placebo añadido al tratamiento con insulina de las pacientes con diabetes tipo 2, concluyo que entre las mujeres embarazadas con diabetes tipo 2 o aquellas en quien se diagnosticó diabetes antes de las 23 semanas, la metformina añadida al tratamiento con insulina no redujo la frecuencia de resultados adversos neonatales; sin embargo, comparadas con las pacientes aleatorizadas a placebo, las aleatorizadas a metformina tuvieron menos probabilidades de obtener un recién nacido grande para la edad gestacional. (32)

En el 2024, Bolte, E y colaboradores, realizaron un estudio experimental en 13 primates dentro de los primeros 30 días de concepción, administrando dos veces al día una dosis equivalente a la humana de 10 mg/kg de metformina o un placebo, demostrando una bioacumulación significativa del medicamento en riñones, hígado, intestinos, placenta, orina y suero fetal, con niveles cercanos a las concentraciones maternas, asociándose además a una restricción del crecimiento fetal y una dismorfia renal. (33)

En un análisis secundario del estudio MiTy realizado en el 2022, se buscó determinar los predictores para presentar peso bajo para la edad gestacional en pacientes con uso de metformina, con la finalidad de individualizar el manejo. Encontraron que las madres con hipertensión crónica y/o nefropatía tenían un riesgo elevado para presentar recién nacidos con peso bajo para la edad gestacional que las pacientes sin dichas comorbilidades, y este riesgo era aún más elevado con el uso de metformina, con un aumento en el riesgo del 25%. (34)

De acuerdo con el mecanismo de acción de la metformina, no debería de utilizarse en fetos con riesgo para un ambiente isquémico como lo serían las pacientes con factores de riesgo para insuficiencia placentaria, restricción del crecimiento, así como antecedentes de hipertensión y preeclampsia. (35)

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la actualidad, debido a la epidemia de obesidad y sedentarismo en mujeres en edad reproductiva, así como los embarazos a edades maternas avanzadas, la prevalencia de mujeres embarazadas con diabetes tipo 2 ha aumentado considerablemente, con aproximadamente 199 millones de mujeres en el mundo que padecen dicha patología; y de estas mujeres 2 de cada 5 se encuentran en edad reproductiva.

El tratamiento de elección para el manejo de la diabetes tipo 2 en el embarazo recomendado por las guías internacionales continúa siendo la insulina, sin embargo, continua el interés creciente por el uso de antidiabéticos orales durante el embarazo, existiendo diversos estudios que evalúan su seguridad y eficacia. En los últimos años se ha encontrado cierta asociación del uso de metformina en el embarazo y el incremento de recién nacidos con peso bajo para la edad gestacional en paciente con riesgo para dicha patología.

Debido a lo anterior, surge la interrogante: ¿Existe asociación entre el uso de metformina en pacientes embarazadas con diabetes tipo 2 y el peso bajo para la edad gestacional?

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo General**

Evaluar la asociación entre el uso de metformina en pacientes embarazadas con diabetes mellitus tipo 2 y peso bajo para la edad gestacional en los recién nacidos de las pacientes atendidas en el Hospital de especialidades.

### **5.2 Objetivos Específicos**

- Identificar a las pacientes embarazadas con diabetes mellitus tipo 2 atendidas durante su control prenatal y resolución del embarazo en el Hospital de especialidades.
- Describir las características sociodemográficas de las pacientes. (Edad, IMC al inicio del embarazo y en la finalización, número de gestas)
- Identificar el hábito tabáquico en las pacientes.
- Identificar las comorbilidades presentes en las pacientes que incrementen el riesgo para presentar peso bajo para la edad gestacional en los recién nacidos. (Hipertensión arterial sistémica, enfermedades autoinmunes, dislipidemia, obesidad, nefropatía)
- Identificar a las pacientes embarazadas con diabetes tipo 2 que recibieron tratamiento únicamente con metformina desde el primer trimestre de gestación.
- Identificar la presencia de enfermedades hipertensivas inducidas por el embarazo en las pacientes.
- Identificar la edad gestacional al inicio del control prenatal en esta unidad.
- Identificar a las pacientes embarazadas con diabetes tipo 2 que recibieron tratamiento únicamente con metformina previo al inicio de la gestación, así como la dosis administrada.
- Identificar a las pacientes embarazadas con diabetes tipo 2 que recibieron tratamiento únicamente con insulina desde el primer trimestre de gestación, así como la dosis administrada.

- Identificar a las pacientes embarazadas con diabetes tipo 2 que recibieron tratamiento combinado con metformina e insulina desde el primer trimestre de gestación, así como la dosis administrada.
- Identificar los niveles de glucemia materna en ayuno y 2 horas posprandial al finalizar la gestación.
- Identificar las características del recién nacido. (Edad gestacional, sexo, peso)
- Identificar la incidencia del bajo peso al nacimiento de los recién nacidos.
- Identificar la vía de resolución del embarazo.

## **6. HIPÓTESIS**

ALTERNA: Los recién nacidos de madres con diabetes mellitus tipo 2 que utilizaron metformina desde el primer trimestre de gestación tendrán un peso al nacer por debajo del percentil 10.

NULA: Los recién nacidos de madres con diabetes mellitus tipo 2 que utilizaron metformina desde el primer trimestre de gestación no tendrán un peso al nacer por debajo del percentil 10.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1 Tipo de diseño y estudio**

Observacional, comparativo, analítico, longitudinal, retrospectivo, cohorte.

### **7.2 Población Objetivo**

Expedientes de pacientes embarazadas con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron atención para el control del embarazo hasta la resolución de este en el Hospital de especialidades en el periodo comprendido entre el 1 de enero 2021 al 31 de diciembre 2023.

#### **7.2.1 Criterios de inclusión**

- Expedientes clínicos de Mujeres mayores de 18 años.
- Expedientes clínicos de mujeres embarazadas con diabetes tipo 2 que inicien el control prenatal en el primer trimestre del embarazo.
- Expedientes de mujeres con embarazo único.

#### **7.2.2 Criterios de exclusión**

- Expedientes de mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 2 que iniciaron el consumo de metformina después del primer trimestre.
- Mujeres con diagnósticos de enfermedades crónicas distintas a la diabetes mellitus tipo 2 que puedan afectar el crecimiento fetal (e.g., insuficiencia renal crónica, lupus eritematoso sistémico).
- Presencia de malformaciones fetales congénitas detectadas durante el embarazo.
- Mujeres con gestaciones múltiples (embarazos gemelares o más).
- Falta de datos clínicos esenciales en los expedientes, como peso al nacer o datos de glucemias maternas.

### **7.2.3 Criterios de eliminación**

- Expedientes con información incompleta o inexacta después de su revisión inicial.
- Casos en los que no se registraron resultados definitivos sobre el peso al nacer del neonato.
- Pacientes que interrumpieron el tratamiento antidiabético (metformina o insulina) antes del tercer trimestre del embarazo.
- Cambios de protocolo médico que no permitieran clasificar adecuadamente al sujeto como expuesto o no expuesto a metformina.
- Pacientes que se perdieron en el seguimiento y no completaron el control prenatal en el hospital donde se realizó el estudio.

### **7.3 Ubicación Espacio Temporal**

Expediente del servicio de ginecología y obstetricia del hospital de especialidades en el archivo clínico.

### **7.4 Unidad de estudio**

Expedientes clínicos de pacientes embarazadas con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron atención para el control del embarazo hasta la resolución de este en el Hospital de especialidades en el periodo comprendido entre el 1 de enero 2021 al 31 de diciembre 2023.

### **7.5 Procedimiento de la forma de obtención de las unidades de estudio**

Posterior a la revisión del protocolo por parte del comité de investigación y su aprobación por el comité de ética, se solicitó al servicio de estadística el número de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron atención para el control del embarazo hasta la resolución de este en el Hospital de especialidades en el periodo comprendido entre el 1 de enero 2021 al 31 de diciembre 2023 y sus expedientes correspondientes, posterior a lo cual se solicitó un permiso para obtención y revisión de los expedientes de las pacientes de donde se obtuvieron los antecedentes personales patológicos de las pacientes, el tratamiento empleado para la diabetes, especificando medicamento, dosis, duración y las semanas de gestación al inicio

del mismo, el peso del recién nacido, edad gestacional, además de las características sociodemográficas de la madre.

## 7.6 Definición, operacionalización y escalas de medición de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
<b>Edad materna</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la madre hasta la fecha actual.	Edad expresada en años registrada en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Razón	Años
<b>Peso materno al inicio del control prenatal</b>	Peso corporal de la madre al iniciar la atención prenatal.	Peso en kilogramos registrado en la primera consulta prenatal.	Cuantitativa continua	Razón	Kilogramos
<b>Peso materno al finalizar el embarazo</b>	Peso corporal de la madre al término del embarazo.	Peso en kilogramos registrado el día de la resolución del embarazo.	Cuantitativa continua	Razón	Kilogramos
<b>IMC materno al inicio del control prenatal</b>	Relación entre el peso corporal y la estatura al inicio del control prenatal, expresado en $\text{kg}/\text{m}^2$ .	Cálculo basado en peso (kg) dividido por la estatura al cuadrado ( $\text{m}^2$ ) en la primera consulta prenatal.	Cuantitativa continua	Razón	$\text{Kg}/\text{m}^2$
<b>IMC materno al finalizar la gestación</b>	Relación entre el peso corporal y la estatura al final del embarazo, expresado en $\text{kg}/\text{m}^2$ .	Cálculo basado en peso (kg) dividido por la estatura al cuadrado ( $\text{m}^2$ ) al término del embarazo.	Cuantitativa continua	Razón	$\text{Kg}/\text{m}^2$

<b>Gestas</b>	Número de embarazos que ha tenido una mujer, independientemente del resultado.	Registrado en el expediente clínico como el número total de embarazos.	Cuantitativa continua	Razón	Número de gestas
<b>Consumo de tabaco</b>	Uso de cigarrillos durante el embarazo.	Reporte de consumo de tabaco durante el primer trimestre en la historia clínica.	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia/Ausencia
<b>Comorbilidades</b>	Presencia de enfermedades adicionales al diagnóstico primario.	Diagnósticos de hipertensión arterial, dislipidemia u obesidad registrados en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Nominal	Diagnóstico específico
<b>Enfermedades hipertensivas inducidas por el embarazo</b>	Condición médica caracterizada por presión arterial elevada y complicaciones posteriores a las 20 semanas.	Registro de hipertensión gestacional en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia/Ausencia
<b>Edad gestacional al ingreso del control prenatal</b>	Tiempo en semanas desde la concepción hasta el inicio del control prenatal.	Semanas de gestación determinadas por ultrasonido o fecha de última menstruación.	Cuantitativa continua	Razón	Semanas
<b>Metformina</b>	Medicamento utilizado para el tratamiento de diabetes gestacional.	Registro de tratamiento con metformina en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia/Ausencia

<b>Insulina humana</b>	Hormona administrada para el control de la glucosa en sangre.	Registro de tratamiento con insulina en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia/Ausencia
<b>Glucemia materna en ayuno</b>	Concentración de glucosa en la sangre después de un ayuno nocturno.	Nivel de glucosa en sangre expresado en mg/dl al final del embarazo.	Cuantitativa continua	Razón	Mg/dl
<b>Glucemia materna 2 horas postprandial</b>	Concentración de glucosa en sangre 2 horas después de una comida.	Nivel de glucosa en sangre expresado en mg/dl al final del embarazo.	Cuantitativa continua	Razón	Mg/dl
<b>Edad gestacional</b>	Tiempo en semanas desde la concepción hasta el nacimiento.	Semanas calculadas mediante la escala de Capurro o similar.	Cuantitativa continua	Razón	Semanas
<b>Sexo del recién nacido</b>	Diferenciación anatómica entre masculino y femenino.	Registro categórico del sexo en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Nominal	Masculino/Femenino
<b>Peso del recién nacido</b>	Peso corporal al momento del nacimiento.	Medido en gramos y registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Razón	Gramos
<b>Peso pequeño para la edad gestacional</b>	Recién nacido con peso menor al percentil 10 para su edad gestacional.	Determinación del percentil según tablas de referencia registradas en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia/Ausencia

<b>Vía de resolución del embarazo</b>	Método utilizado para finalizar el embarazo, ya sea vaginal o por cesárea.	Registro categórico del método en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Nominal	Vaginal/Cesárea
---------------------------------------	--	--	---------------------	---------	-----------------

### **7.8 Descripción del proyecto**

Posterior a la revisión del protocolo por parte del comité de investigación y su aprobación por el comité de ética, se solicitó al servicio de estadística el número de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron atención para el control del embarazo hasta la resolución de este en el Hospital de especialidades en el periodo comprendido entre enero 2021 a diciembre 2023 y sus expedientes correspondientes, posterior a lo cual se solicitó un permiso para obtención y revisión de los expedientes de las pacientes de donde se obtuvieron los antecedentes personales patológicos de las pacientes, el tratamiento empleado para la diabetes, especificando medicamento, dosis, duración y las semanas de gestación al inicio del mismo, el peso del recién nacido, edad gestacional, además de las características sociodemográficas de la madre.

### **7.9 Tamaño de muestra**

Para llevar a cabo la presente investigación se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, por lo que se analizaron todos los expedientes clínicos que cumplieran con los criterios de inclusión ingresados al Hospital de especialidades durante el periodo comprendido entre enero 2021 a diciembre 2023.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Posterior a la recolección de los datos se estructuró una base de datos con el objetivo de analizar de información. Para analizarlas variables cualitativas se utilizaron distribución de frecuencias y para llevar a cabo el análisis de las variables cuantitativas se utilizarán medidas de tendencia central y de dispersión para determinar la relación y significancia entre variables.

Se realizaron pruebas de normalidad para analizar los datos, se calculó el riesgo relativo con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Toda esta información se colocó en tablas y gráficos para visibilizar los resultados obtenidos.

## **ASPECTOS ETICOS**

El protocolo presentado cumple con lo estipulado en la declaración de Helsinki quinta revisión, en los siguientes artículos: El principio básico es respetar a todos los individuos (Artículo 8), su derecho a la autodeterminación y el derecho a la toma de decisiones informadas (consentimiento informado) (Artículos 20, 21 y 22) incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio y durante el curso de la investigación. El deber del investigador es solamente con el paciente (Artículos 2, 3 y 10) o el/la voluntaria (Artículos 16 y 18), y mientras exista necesidad de llevar a cabo una investigación (Artículo 6), el bienestar del paciente debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o incluso de la sociedad (Artículo 5), y las consideraciones éticas deben venir siempre de los análisis precedentes de las leyes y las regulaciones (Artículo 9). El reconocimiento de la creciente vulnerabilidad de los individuos y los grupos necesita una especial vigilancia (Artículo 8). Es de reconocerse que cuando el participante en la investigación es incompetente ya sea de una forma física o mentalmente incapaz de consentir, o si es un menor de edad (Artículos 23 y 24) el permiso debe darlo un sustituto que vele por los intereses del individuo. En este caso el consentimiento informado es de vital importancia (Artículo 25). La investigación se debe basar en un conocimiento cuidadoso del campo científico (Artículo 11), una cuidadosa evaluación de los beneficios y los riesgos implicados (Artículos 16 y 17), la probabilidad razonable de un beneficio en la población estudiada (Artículo 19) y que sea conducida y manejada por investigadores calificados (Artículo 15) usando protocolos aprobados, sujeta a una revisión ética independiente y una supervisión de un comité correctamente convocado (Artículo 13). El protocolo deberá contemplar temas éticos e indicar su relación con la Declaración (Artículo 14). Los estudios deberán ser discontinuados si la información disponible indica que las consideraciones originales no son satisfactorias (Artículo 17). La información relativa al estudio debe estar disponible públicamente (Artículo 16). Y con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, es un estudio con confidencialidad de los datos otorgados por los pacientes, la seguridad de las intervenciones propuestas

requiere y estipula la autorización del participante con la utilización de un consentimiento informado.

Es un estudio que implicará un riesgo inferior al mínimo para el participante, además de que el paciente y/o tutor conservaron su autonomía y libertad para ejercer su decisión en caso de no querer participar en el estudio.

## CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	2024						
	FEBRERO	MARZO- ABRIL	MAYO- JUNIO	JULIO- AGOSTO	SEPTIEMBRE- OCTUBRE	NOVIEMBRE- DICIEMBRE	ENERO
APROBACIÓN DEL PROTOCOLO							
Registro de información							
Análisis estadístico de la información							
Elaboración del trabajo final							
Presentación final							

## 8. RESULTADOS

Se analizaron un total de 70 expedientes de pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, quienes recibieron atención prenatal y resolución del embarazo en el Hospital de Especialidades. Las características demográficas y clínicas de la población se resumen en la Tabla 1.

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA**

<b>PARÁMETRO</b>	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>RANGO</b>
<b>EDAD MATERNA</b>	36.0	2.7	29-42
<b>PESO MATERNO INICIAL</b>	76.3	7.4	57-89
<b>PESO MATERNO FINAL</b>	94.7	8.6	69-116
<b>GANANCIA PONDERAL</b>	18.4	5.5	8-38
<b>IMC</b>	29.3	2.5	21.7-34.1
<b>GESTAS</b>	1.6	0.7	1-4
<b>EDAD GESTACIONAL INICIAL</b>	8.0	1.7	5-12
<b>EDAD GESTACIONAL RESOLUCIÓN</b>	38.7	1.8	33-42
<b>PESO RN</b>	3312.6	490.6	2350-4300

**Fuente: Unidad Materno Infantil ISSSTEP de Puebla**

La edad materna presentó una media de 36 años (DE = 2.7), con un rango de 29 a 42 años. El índice de masa corporal (IMC) promedio al inicio del embarazo fue de 29.3 kg/m<sup>2</sup> (DE = 2.5), con un incremento promedio de 18.4 kg al finalizar la gestación. La mayoría de las pacientes presentaron comorbilidades asociadas,

siendo la obesidad la más frecuente (51.4%), seguida de hipertensión arterial sistémica (10%) y Dislipidemia (2.8%).

El tabaquismo estuvo presente en 28.5% de las pacientes. En cuanto al tratamiento antidiabético, 50% de las pacientes recibieron metformina, 11.4% insulina, de estas el 50 % correspondió a pacientes q utilizaron metformina y el 50% a las que se controlaron con medidas higiénico dietéticas.

Los niveles de glucemia materna en ayuno mostraron que 35.7% (n:25) de las pacientes presentaron valores por encima del umbral recomendado (>95 mg/dl), mientras que 64.3% mantuvieron niveles dentro del rango óptimo. De manera similar, la glucemia postprandial a las 2 horas fue elevada en 25.7% de los casos (>120 mg/dl). Estos datos sugieren un control metabólico subóptimo en una proporción considerable de la población.

La vía de resolución del embarazo fue predominantemente cesárea en 78.6% de los casos, mientras que 21.4% de las pacientes tuvieron un parto vaginal. No se encontró una asociación significativa entre el uso de metformina y la vía de resolución del embarazo.

La edad gestacional al momento del parto fue de 38.7 semanas en promedio (DE = 1.8). El peso al nacimiento mostró una media de 3312.6 g (DE = 490.6g), con un 7.1% de los recién nacidos clasificándose como bajo peso para la edad gestacional (percentil <10).

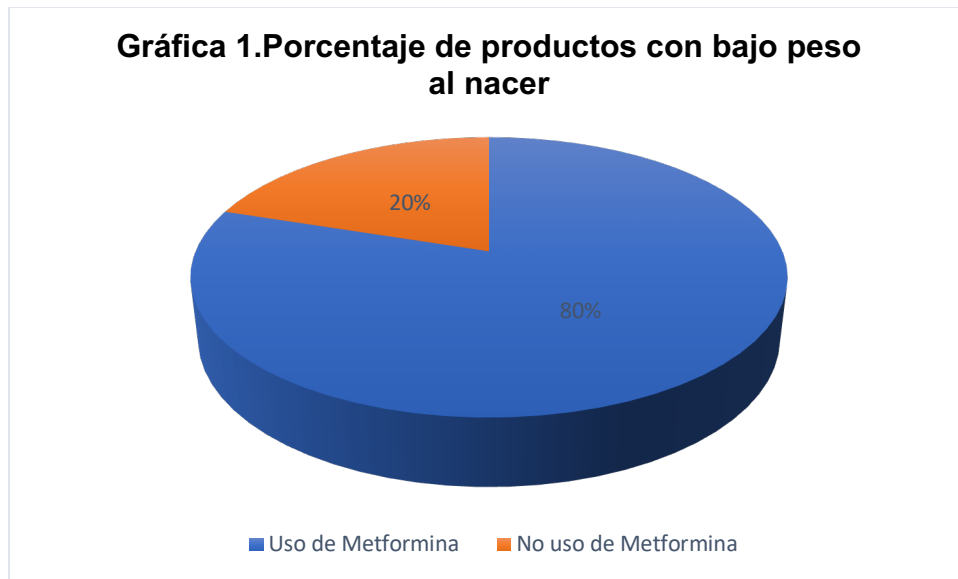
Se realizó un análisis comparativo entre las pacientes que recibieron metformina y aquellas que no. Se encontró que la prevalencia de bajo peso al nacer en el grupo expuesto fue de 11.4%, en comparación con 2.8% en el grupo no expuesto.

El análisis del riesgo relativo (RR) mostró que los recién nacidos de madres que recibieron metformina tenían 3.37 veces más riesgo de presentar bajo peso para la edad gestacional en comparación con aquellos cuyas madres no recibieron este tratamiento (IC 95%: 0.39-28.64). Sin embargo, el intervalo de confianza sugiere que la precisión de la estimación es limitada, por lo que se recomienda una muestra más grande para obtener resultados más robustos. (Tabla 1, Gráfica 1)

**TABLA 2. FRECUENCIA DE BAJO PESO AL NACER POR GRUPO**

BAJO PESO	METFORMINA SI	PORCENTAJE	METFORMINA NO	PORCENTAJE
SI	4	11.4	31	88.5
NO	1	2.9	34	97.1

**Fuente: Unidad Materno Infantil ISSSTEP de Puebla**



**Fuente: Unidad Materno Infantil ISSSTEP de Puebla**

La comparación entre el uso de metformina y la presencia de bajo peso al nacer se realizó mediante una prueba de Chi-cuadrado.

El valor de chi-cuadrado es 0.86, y el valor p es 0.353. Dado que el valor p es mayor que 0.05, no hay evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula, lo que indica que no hay una asociación estadísticamente significativa entre el uso de metformina y el bajo peso en este caso.

## 9. DISCUSIÓN

El presente estudio evaluó la asociación entre el uso de metformina en mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 2 y el riesgo de bajo peso al nacer. Aunque los resultados indicaron que los recién nacidos de madres que recibieron metformina presentaron una mayor prevalencia de bajo peso al nacer (11.4%) en comparación con el grupo no expuesto (2.8%), la prueba de Chi-cuadrado no mostró una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.353$ ). Sin embargo, el cálculo del riesgo relativo (RR = 3.37; IC 95%: 0.39-28.64) sugiere que podría haber un mayor riesgo clínico, aunque la variabilidad en los datos impide una conclusión definitiva.

Varios estudios han evaluado la seguridad y eficacia de la metformina en el embarazo, obteniendo resultados mixtos. En el ensayo clínico multicéntrico MiTy (Metformin in Women with Type 2 Diabetes in Pregnancy), Feig et al. (4) encontraron que la metformina no incrementa significativamente el riesgo de bajo peso al nacer cuando se compara con la insulina. No obstante, otros estudios han reportado un efecto potencial sobre el crecimiento fetal. Un metaanálisis de Butalia et al. (10) concluyó que la metformina podría estar asociada con un menor peso neonatal, aunque sin diferencias significativas en otras complicaciones perinatales.

En un estudio de Nguyen et al. (13), se encontró que la metformina atraviesa la barrera placentaria y podría afectar el metabolismo fetal. Esto concuerda con hallazgos previos que sugieren que la metformina modula la señalización de AMPK, lo que podría influir en el metabolismo fetal y neonatal (16,17). Sin embargo, estudios recientes como el de El Sayed et al. (6) sugieren que, aunque la metformina es una opción segura en el embarazo, se debe utilizar con criterios estrictos, particularmente en mujeres con diabetes pregestacional.

El impacto de la metformina en el crecimiento fetal sigue siendo controversial. Un estudio de Priya y Kalra (11) destacó que, aunque la metformina no afecta significativamente el peso al nacer en comparación con la insulina, podría influir en la distribución de la grasa corporal neonatal, lo que explicaría algunas diferencias

observadas en estudios clínicos. Esta hipótesis es respaldada por los hallazgos de Graham et al. (8), quienes demostraron que la metformina altera la distribución de lípidos y la función mitocondrial, lo que podría tener implicaciones en el desarrollo fetal.

En modelos experimentales, Zakikhani et al. (20) identificaron que la metformina actúa como inhibidor del crecimiento celular en tejidos sensibles a la insulina, lo que podría explicar una reducción en el peso neonatal en ciertos contextos clínicos. Sin embargo, este efecto no ha sido universalmente replicado en estudios clínicos con humanos.

El peso al nacer no solo depende del tratamiento antidiabético, sino de múltiples factores maternos. En este estudio, se observó una alta prevalencia de obesidad materna (51.4%) y un control glucémico subóptimo en 35.7% de las pacientes. La obesidad y la hiperglucemia materna han sido identificadas como factores de riesgo clave para macrosomía fetal y complicaciones metabólicas neonatales (5). Por otro lado, la presencia de tabaquismo en el 28.5% de la muestra podría haber influido en el peso fetal reducido, ya que estudios previos han demostrado que la exposición prenatal al tabaco se asocia con restricción del crecimiento intrauterino. (26)

Una fortaleza de este estudio es que se utilizó una muestra de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, lo que permite evaluar los efectos de la metformina en una población distinta a la de mujeres con diabetes gestacional. Sin embargo, existen varias limitaciones que deben ser consideradas:

1. Tamaño de muestra reducido: El análisis estadístico mostró un intervalo de confianza amplio en el cálculo del riesgo relativo, lo que indica una alta variabilidad en los datos y una posible falta de poder estadístico para detectar diferencias significativas.
2. Factores de confusión: Aunque se evaluaron variables maternas como obesidad y tabaquismo, no se realizó un ajuste multivariado, lo que podría haber influido en los resultados.

3. Falta de seguimiento a largo plazo: Algunos estudios han sugerido que los efectos de la metformina en el crecimiento fetal pueden manifestarse después del nacimiento, impactando el desarrollo metabólico en la infancia y adolescencia (6, 19).

### **Recomendaciones y líneas de investigación futuras**

Con base en los hallazgos de este estudio y la literatura disponible, se recomienda:

- Realizar estudios con muestras más grandes y diseños prospectivos, que permitan controlar adecuadamente variables de confusión.
- Evaluar el impacto de la metformina en biomarcadores metabólicos fetales y neonatales, para entender mejor su mecanismo de acción.
- Explorar el efecto a largo plazo del uso de metformina en el embarazo sobre el desarrollo metabólico e inmunológico del recién nacido.

## 10. CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren que, aunque se observó una mayor frecuencia de bajo peso al nacer en el grupo tratado con metformina, no se encontró una asociación estadísticamente significativa. No obstante, la magnitud del riesgo relativo sugiere la necesidad de estudios adicionales con un mayor tamaño de muestra y mejor control de factores de confusión. Dado que la evidencia sobre el uso de metformina en el embarazo sigue siendo controversial, es fundamental seguir investigando su impacto a largo plazo en el metabolismo fetal y neonatal.

Aunque los resultados muestran una tendencia que amerita mayor exploración. La relación entre metformina y crecimiento fetal sigue siendo un área de investigación activa, con estudios que han encontrado efectos variables dependiendo del contexto clínico y metabólico materno.

Si bien la metformina sigue siendo una alternativa viable en el manejo de la diabetes en el embarazo, su uso debe individualizarse cuidadosamente, y se recomienda mayor monitoreo del crecimiento fetal y seguimiento postnatal. Futuros estudios con muestras más grandes y análisis de seguimiento a largo plazo serán clave para determinar con mayor precisión la seguridad y eficacia de este fármaco en la salud materno-fetal.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018 Dec;132(6):e228-e248. doi: 10.1097/AOG.0000000000002960. PMID: 30461693.
2. Hinojosa-Hernández MA, Hernández-Aldana FJ, Barrera Tenorio EF, Gayosso Martínez MT. Prevalencia de diabetes mellitus gestacional en el Hospital Juárez de México. *Rev Hosp Jua Mex.* 2010;77(2):123-8.
3. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Feb;103(2):137-49.
4. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, Sánchez JJ, Asztalos E, Ryan EA, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct;8(10):834-44.
5. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S19-40.
6. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Management of diabetes in pregnancy: Standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S254-66.
7. Simmons D. Metformin treatment for type 2 diabetes in pregnancy? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Aug;24(4):625-34.
8. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong J, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Feb;50(2):81-98.
9. Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GDV, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos.* 2010 May;38(5):833-40.
10. 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.* 2017;34(1):27-36.
11. Priya G, Kalra S. Metformin in the management of diabetes during pregnancy and lactation. *Drugs Context.* 2018 Jun 15;7:212523.
12. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005 May;83(5):1575-8.

13. Nguyen L, Chan SY, Teo AKK. Metformin from mother to unborn child – are there unwarranted effects? *EBioMedicine*. 2018 Sep;35:394-404.
14. Hang CS, Hawley SA, Zong Y, Li M, Wang Z, Gray A, et al. Fructose-1,6-bisphosphate and aldolase mediate glucose sensing by AMPK. *Nature*. 2017 Aug 3;548(7665):112-6. doi: 10.1038/nature23275. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28723898; PMCID: PMC5544942.
15. Foretz M, Hébrard S, Leclerc J, Zarrinpashneh E, Soty M, Mithieux G, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest*. 2010 Jul;120(7):2355-69.
16. Lin SC, Hardie DG. AMPK: Sensing glucose as well as cellular energy status. *Cell Metab*. 2018 Feb;27(2):299-313.
17. Han TK, Proctor WR, Costales CL, Cai H, Everett RS, Thakker DR. Four cation-selective transporters contribute to apical uptake and accumulation of metformin in Caco-2 cell monolayers. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015 Mar;352(3):519-28.
18. Xu X, Duan S, Yi F, Ocampo A, Liu GH, Izpisua Belmonte JC. Mitochondrial regulation in pluripotent stem cells. *Cell Metab*. 2013 Sep 3;18(3):325-32.
19. Lee HY, Wei D, Loeken MR. Lack of metformin effect on mouse embryo AMPK activity: implications for metformin treatment during pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Jan;30(1):23-30.
20. Zakikhani M, Dowling R, Fantus IG, Sonenberg N, Pollak M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res*. 2006 Nov 1;66(21):10269-73.
21. Huang X, Wullschleger S, Shpiro N, McGuire VA, Sakamoto K, Woods YL, et al. Important role of the LKB1-AMPK pathway in suppressing tumorigenesis in PTEN-deficient mice. *Biochem J*. 2008;412(2):211-21.
22. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of preexisting diabetes in pregnancy: a review. *JAMA*. 2019 May 14;321(18):1811-9.
23. Yadav S, Rustogi D. Small for gestational age: growth and puberty issues. *Indian Pediatr*. 2015 Feb;52(2):135-40.
24. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452.
25. Wilson J. The Barker hypothesis: an analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1999 Feb;39(1):1-7.

26. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016 Jan;10:CMPed.S40070.
27. Heindel JJ, Balbus J, Birnbaum L, Brune-Drisse MN, Grandjean P, Gray K, et al. Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences. *Endocrinology.* 2015 Oct;156(10):3416-21. doi: 10.1210/EN.2015-1394.
28. Chiu YH, Huybrechts KF, Paterno E, Yland JJ, Cesta CE, Bateman BT, et al. Metformin use in the first trimester of pregnancy and risk for nonlive birth and congenital malformations: emulating a target trial using real-world data. *Ann Intern Med.* 2024 Jul;177(7):862-70.
29. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, Romundstad P, Skogøy K, Kleggetveit O, et al. Metformin Versus Placebo from First Trimester to Delivery in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Controlled Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec;95(12):E448-55.
30. Refuerzo JS, Gowen R, Pedroza C, Hutchinson M, Blackwell SC, Ramin S. A Pilot Randomized, Controlled Trial of Metformin versus Insulin in Women with Type 2 Diabetes Mellitus during Pregnancy. *Am J Perinatol.* 2015 Jan;32(2):163-70.
31. Tieu J, Coat S, Hague W, Middleton P, Shepherd E. Oral anti-diabetic agents for women with established diabetes/impaired glucose tolerance or previous gestational diabetes planning pregnancy, or pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 18;2017(10):CD007724.
32. Boggess KA, Valint A, Refuerzo JS, Zork N, Battarbee AN, Eichelberger K, et al. Metformin Plus Insulin for Preexisting Diabetes or Gestational Diabetes in Early Pregnancy: The MOMPOD Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023 Dec 12;330(22):2182-90.
33. Bolte E, Dean T, Garcia B, Seferovic MD, Sauter K, Hummel G, et al. Initiation of metformin in early pregnancy results in fetal bioaccumulation, growth restriction, and renal dysmorphology in a primate model. *Am J Obstet Gynecol.* 2024 Sep;231(3):352.e1-352.e16.
34. Feig DS, Zinman B, Asztalos E, Donovan LE, Shah PS, Sánchez JJ, et al. Determinants of small for gestational age in women with type 2 diabetes in pregnancy: who should receive metformin? *Diabetes Care.* 2022 Jul 7;45(7):1532-9.
35. Barbour LA, Feig DS. Metformin for gestational diabetes mellitus: progeny, perspective, and a personalized approach. *Diabetes Care.* 2019 Mar 1;42(3):396-9.

## 12. ANEXOS

### ANEXO 1. INSTRUMENTO DEL ESTUDIO:

PESO BAJO PARA LA EDAD GESTACIONAL ASOCIADO A USO DE METFORMINA EN  
PACIENTES EMBARAZADAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 ATENDIDAS EN EL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES.

**Nombre de la madre:**

**Número de expediente de la madre:**

**Edad materna:**

**Índice de masa corporal materno** al inicio del control prenatal

<18.5 kg/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ 30-34.5  
kg/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ 35-39.9 kg/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ >40 kg/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_

**Índice de masa corporal materno** al finalizar la gestación.

<18.5 kg/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ 30-34.5  
kg/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ 35-39.9 kg/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ >40 kg/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_

**Comorbilidades:**

Hipertension arterial cronica: \_\_\_\_\_ LES: \_\_\_\_\_ Dislipidemias: \_\_\_\_\_

**Tabaquismo:** Sí: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

**Gestas**

Primigesta: \_\_\_\_\_ Secundigesta: \_\_\_\_\_ Multigesta: \_\_\_\_\_

**Edad gestacional al inicio del control prenatal:**

**Edad gestacional:**

**Peso del recién nacido:**

**Sexo del recién nacido:** Masculino: \_\_\_\_\_ Femenino: \_\_\_\_\_

**Percentil de peso al nacimiento:** <3: \_\_\_\_\_ 3-10: \_\_\_\_\_ 10-95: \_\_\_\_\_  
>95: \_\_\_\_\_

**Peso pequeño para la edad gestacional (< a p10):** Si: \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

**Tratamiento empleado durante el embarazo:**

Metformina: \_\_\_\_\_ Metformina e insulina: \_\_\_\_\_ Insulina: \_\_\_\_\_

**Dosis de metformina:**

<850 mg/día: \_\_\_\_\_ >850 mg/día: \_\_\_\_\_

**Dosis de insulina**

<0.7 UI/kg/día: \_\_\_\_\_ 0.8 UI/kg/día: \_\_\_\_\_ >0.9UI/kg/día: \_\_\_\_\_

**Consumo de tabaco:** Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

**Presencia de enfermedades hipertensivas inducidas por el embarazo:**

Hipertension gestacional: \_\_\_\_\_ Preeclampsia : \_\_\_\_\_ Preeclampsia con criterios de severidad: \_\_\_\_\_ Síndrome de Hellp: \_\_\_\_\_ Eclampsia: \_\_\_\_\_

**Glucemia materna en ayuno al finalizar el embarazo:**

<95mg/dl: \_\_\_\_\_ >95 mg/dl: \_\_\_\_\_

**Glucemia materna 2 horas postprandial al finalizar el embarazo:**

<120mg/dl: \_\_\_\_\_ >120 mg/dl: \_\_\_\_\_

**Vía de resolución del embarazo:**

Parto: \_\_\_\_\_ Cesárea: \_\_\_\_\_