

Metformina y diabetes gestacional

RESUMEN

Antecedentes: se estima que la prevalencia mundial de diabetes mellitus gestacional es de 14%. Cada vez se observa en personas más jóvenes y el manejo con insulina, que es el medicamento de elección, se relaciona con mayores complicaciones y costos. La metformina es el principal hipoglucemiante usado en pacientes con diabetes mellitus y es un medicamento clasificado como categoría B para su uso en el embarazo por la *Food and Drug Administration*.

Objetivo: analizar la utilidad del empleo de la metformina en el embarazo.

Material y métodos: se buscó en la literatura médica disponible de los últimos 7 años para contestar preguntas relacionadas con la utilidad de la metformina en pacientes con diabetes mellitus gestacional.

Resultado: se encontró que el uso de la metformina es aceptado en 76.6% de las pacientes y que fue eficaz en 53.7% de los casos; cuando se agregó insulina fueron menos los requerimientos y complicaciones que cuando se utilizó únicamente insulina. La prevalencia de complicaciones o efectos secundarios fue baja por lo que su uso en el embarazo es seguro.

Conclusión: la metformina es un medicamento seguro, con tasa elevada de efectividad, que puede ser considerado como primera opción en el manejo médico de la diabetes mellitus gestacional.

Palabras clave: metformina, diabetes gestacional, diabetes mellitus gestacional.

Juan Manuel San Martín-Herrasti¹
Luis Serafín Alcázar-Álvarez²
Miguel Ángel Serrano-Berrones³
Jorge Tirado-Chávez⁴
Gustavo A. Castro-Herrera⁵

^{1,4} Médico Especialista.

² Jefe de Departamento de Enseñanza.

³ Jefe del Departamento de Capacitación.

⁵ Jefe de los Servicios de Enseñanza e Investigación.

^{1,2,3,5} Dirección Médica, Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria, Jefatura de Servicios de Enseñanza e Investigación.

⁴ Hospital Ángeles del Pedregal.

Gestational diabetes and metformin

ABSTRACT

Background: The global prevalence of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is estimated to be 14%. Whenever the development of diabetes is observed in younger people which is more frequent diagnosis of GDM. The management of GDM with insulin which is the gold standard is associated with increased cost and complications, metformin is the main hypoglycemic used in patients with Diabetes Mellitus and is a category B drug for use in pregnancy FDA. The usefulness of metformin in pregnancy is discussed.

Material and methods: Searches the available literature the last 7 years to answer related to the utility of metformin in patients with GDM questions.

Results: It is seen that is accepted use of metformin in 76.6% of patients, the use of metformin to control was effective in 53.7% of cases and when insulin was added were less requirements and complications when compared only with the use of insulin. The prevalence of complications or side effects is low, so that its use in pregnancy is safe.

Recibido: 26 junio 2014

Aceptado: 18 agosto 2014

Correspondencia: Dr. Juan Manuel San Martín Herrasti
Av. San Fernando No 547, 1° piso
C.P. 14050 México D.F.
Tel.: 56069839
jumasamahe@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

San Martín-Herrasti JM, Alcázar-Álvarez LS, Serrano-Berrones MA, Tirado-Chávez J, Castro-Herrera GA. Metformina y diabetes gestacional. Rev Esp Med Quir 2014;19:347-355.

Conclusion: Metformin is a safe drug, with a high rate of effectiveness, which can be considered as the first option in the medical management of GDM.

Keywords: Metformin, gestational diabetes, gestational diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia mundial de la diabetes mellitus gestacional se ha estimado en 7%^{1,2} pero en años recientes se ha incrementado hasta 14% de todos los embarazos.^{3,4} La prevalencia en México, dependiendo de la prueba que se utilice, los criterios diagnósticos utilizados o la población estudiada, se reporta entre 3 y 19.6%.^{1,4,5} Se diagnostica como diabetes mellitus gestacional cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se reconoce o se diagnostica por primera vez durante el embarazo; es la complicación médica más frecuente asociada con el embarazo y provoca complicaciones a corto y largo plazos tanto en la madre como en el feto/recién nacido.⁴ La creciente prevalencia de la diabetes, que se diagnostica en mujeres en edades cada vez más tempranas, ocasiona que veamos un mayor número de mujeres embarazadas que cursan con diabetes mellitus gestacional. Los cambios fisiológicos que impone el embarazo (incremento en la resistencia a la insulina mediado por las hormonas placentarias, incluidas el lactógeno placentario, cortisol, estrógenos, progesterona y factor de necrosis tumoral alfa 2) ocasionan que la embarazada requiera, para mantener los niveles normales de glucosa sérica, un aumento de la producción de insulina compensatoria a estos mecanismos. Por lo tanto, la hiperglucemia resulta del incremento a la resistencia de insulina por una disminución de la sensibilidad a la misma y un deficiente aumento de los niveles de insulina para compensar este efecto metabólico; por lo que se dificulta el

control de la misma y se asocian con morbilidad y mortalidad perinatales.¹ La diabetes mellitus gestacional se acompaña con incremento del riesgo de sufrir durante el embarazo trastornos hipertensivos (hipertensión gestacional o preeclampsia) o interrupción del embarazo por operación cesárea. Además, las mujeres que la padecen tienen un riesgo elevado a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 después del embarazo.^{1,4} Existen asociaciones importantes con muerte neonatal, óbito y malformaciones congénitas, todas éstas como resultado de la transferencia aumentada de glucosa de la madre al feto; riesgo de que el recién nacido sea macrosómico con las complicaciones que le acompañan tanto en el recién nacido como en su madre.⁴ Los hijos de madres que sufrieron diabetes mellitus gestacional durante su embarazo tienen aumento en la probabilidad de desarrollar, ya sea en la edad infantil o como adultos jóvenes, obesidad o diabetes mellitus tipo 2; así como de padecer enfermedades cardiovasculares.^{1,4} Cuando una dieta apropiada y el ejercicio no son suficientes para el control de los niveles de glucosa de la embarazada se requiere el manejo médico y la insulina es el fármaco de elección para el manejo de la diabetes mellitus gestacional; pero su uso tiene varios inconvenientes: se requiere que el enfermo disponga de una red fría para mantener útil la insulina y, como se administra varias veces al día, es el propio enfermo el que debe aprender a administrársela; sin olvidar el elevado costo de la insulina y de las jeringas diarias para su administración, el riesgo de hipoglucemia y el aumento de peso materno asociado con su

uso.^{4,6} Es por ello que el uso de hipoglucemiantes orales adquiere importancia para el manejo de esta afección, conocer sus efectos terapéuticos y secundarios, las complicaciones asociadas con los mismos (tanto en el feto como en la madre) son esenciales para poder utilizarlos durante el embarazo.

La metformina (dimetilbiguanida) es un medicamento de administración oral que se indica a pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina para disminuir las concentraciones de glucosa en la sangre; aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye la resistencia a ésta. La farmacocinética de la metformina promueve la sensibilidad a la insulina, los efectos de la disminución de glucosa se atribuyen, en parte, a la disminución en la reserva hepática de glucosa y a la utilización de glucosa periférica por los músculos. Otras acciones también pueden contribuir como el incremento en el uso intestinal de la glucosa y la disminución en la oxidación de los ácidos grasos. Es actualmente el hipoglucemiante oral más usado y se ha observado que tiene una tasa de transferencia materno-fetal de 10 a 16%.^{7,8}

El objetivo de este artículo fue la revisión de la literatura nacional e internacional (de los últimos 7 años) con respecto al uso terapéutico de la metformina en las pacientes con diabetes mellitus gestacional, su utilidad y resultado del mismo.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión de los últimos 7 años disponibles en las bases de datos de PubMed y EBSCOT con las palabras clave metformina y diabetes mellitus gestacional o diabetes gestacional.

Se encontraron, en el período comprendido entre el 1 de enero del 2007 y el 15 mayo del 2014, en la base de datos de PubMed, 161 artículos con las palabras clave *metformina* y *diabetes mellitus gestacional* (o diabetes gestacional); de ellos se

analizó el título y el resumen para determinar su utilidad. Para el propósito del presente trabajo se encontraron 48 artículos de los cuales se excluyeron 26 por no estar en inglés o en español o por que la información no resultaba útil.

Al utilizar la base de datos de EBSCOT de 2007 a la fecha, al colocar la búsqueda como metformina y diabetes gestacional, encontramos 3 artículos y al colocar metformina y embarazo encontramos 368 artículos. Se analizaron por título los artículos encontrados y se encontraron 36 artículos útiles de los cuales, para su análisis, se excluyeron 14 por no estar en inglés o español o por no localizar el artículo o resumen que nos permitiese encontrar datos de utilidad. Se encontraron 2 de los 3 artículos con la forma de búsqueda anotada como metformina y diabetes gestacional.

Al comparar los resultados encontrados entre las bases de datos se observa que son los mismos artículos los que se encuentran para su análisis en las diferentes plataformas revisadas.^{4,10-15,17-31}

RESULTADOS

Se analizaron los documentos encontrados para contestar las siguientes interrogantes:

- ¿Cuándo se utiliza la metformina para el manejo de la diabetes mellitus gestacional?
- ¿Cuáles son los criterios para iniciar con el medicamento?
- ¿Cuál es la dosis de metformina y cómo se va incrementando, cuál es la dosis máxima de medicamento utilizada?
- ¿Cuándo se debe agregar insulina al manejo con metformina de la diabetes mellitus gestacional?
- ¿Hay algún factor predictivo para conocer que paciente con diabetes mellitus va a

necesitar usar insulina junto con la metformina?

- ¿Es segura la metformina para el manejo de la diabetes mellitus gestacional, tanto para la madre como para el feto?
- ¿Cuál es la efectividad de la metformina para la diabetes mellitus gestacional?
- ¿Cuáles fueron los principales efectos secundarios de la metformina?

¿Cuándo se utiliza la metformina para el manejo de la diabetes mellitus gestacional?

La metformina es la biguanida más utilizada para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2, se está estudiando como una alternativa útil y segura para el manejo de la mujer con diabetes mellitus gestacional; para disminuir los gastos y mejorar el margen de seguridad que implica el manejo con insulina.^{9,10,11} En diversos estudios se ha demostrado la seguridad de la metformina, se puede considerar como el medicamento de primera elección para iniciar el manejo de las pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus gestacional,^{12,13} solamente hay que tomar en cuenta que está contraindicada en pacientes con deterioro de la función renal, con deterioro de la función hepática y en aquellas pacientes que tengan una afección o circunstancia que puedan cursar con hipoxia, ya que esto incrementa el riesgo de desarrollar acidosis láctica.

¿Cuáles son los criterios para iniciar con el medicamento?

En aquellas pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus gestacional que pese a la dieta calculada de forma individual y el ejercicio, después de una semana, persiste con valores elevados de glucosa. Los criterios para iniciar el manejo farmacológico son 90 mg/dL en ayuno y 120 mg/dL posprandial 2 horas (Cuadro 1).^{14,15}

Cuadro 1. Criterios para inicio de manejo con metformina en pacientes con diabetes mellitus gestacional que no logran control metabólico con dieta y ejercicio y para agregar insulina al tratamiento con metformina¹⁷

Momento de la toma de Nivel de glucosa en mg/dL glucosa

Ayuno	Mayor a 95 (rango 90-99)
2 horas posprandial	Mayor a 120 (rango 120-127)

¿Cuál es la dosis de metformina, cómo se va incrementando y cuál es la dosis máxima?

Se debe de iniciar con 500-850 mg de metformina con el alimento más importante de la paciente e incrementos semanales de la dosis inicial, divididos en 1 a 3 tomas al día hasta que se alcance el control metabólico de acuerdo con los criterios de control que se han descrito en el Cuadro 1; estos incrementos se deben de realizar por semana para disminuir los riesgos de efectos secundarios y hasta alcanzar la dosis máxima descrita que es de 2 000 a 2 500 mg por día.^{11,14,15,16}

¿Cuándo se debe agregar insulina al manejo con metformina de la diabetes mellitus gestacional?

Se calcula que entre 31.25% y 46.3% requieren utilizar insulina para lograr el control metabólico.^{11,12} Se debe considerar el inicio de insulina en aquellas pacientes con diabetes mellitus gestacional tratadas con metformina que, al llegar a la dosis máxima del medicamento, continúan con descontrol de los niveles de glucemia en ayuno o 2 horas posprandial (Cuadro 1).^{14,15,17}

Se considera que se debe de continuar con la dosis de metformina y agregar la insulina de acuerdo con la experiencia del médico que esté manejando a la paciente. Se recomienda iniciar de alguna de estas formas: realizar una vigilancia estrecha de la paciente (de forma

ideal hospitalizada) con toma de glucemia en ayuna y dos horas posprandial después del desayuno, comida y cena, con esquema de insulina rápida (el que maneje la institución, servicio o médico) para el manejo de descontrol; calcular la cantidad insulina que se requirió para el control de la paciente, esta cantidad de insulina que necesitamos para el control metabólico considerarla en la aplicación en la mañana y en la tarde, con el uso de insulinas intermedia y rápida o ultrarrápida de acuerdo con el momento en que existió el descontrol de forma individual en cada caso.

Con el descontrol de la glucosa de acuerdo a los niveles iniciales al momento del diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional y los niveles actuales de la paciente, con esto calcular el porcentaje de la dosis de insulina (el porcentaje de insulina como si se hubiera iniciado el manejo con la insulina sola), con la dosis calculada a 0.7 U/kg peso ideal/día, como terapia inicial usual, cuando se utiliza insulina sola para el manejo con pacientes con diabetes mellitus gestacional, de la cantidad calculará dos terceras partes administradas en la mañana (antes del desayuno) y de estas dos terceras partes de insulina intermedia (NPH) y una tercera parte de insulina de efecto rápido o ultrarrápido (rápida o lispro) y en la tarde (antes de la cena) una tercera parte siendo la cantidad una mitad de la insulina NPH y la otra mitad de insulina de efecto rápido o ultrarrápido, siempre utilizando insulina humana.¹⁸

No se debe suspender la metformina ya que con el uso conjunto de ambos medicamentos se observa menor cantidad de insulina necesaria para el control metabólico, esto se ha observado cuando comparamos a las pacientes que utilizan la metformina más insulina con las que usan insulina solamente; se ha encontrado menos riesgo de hipoglucemias ya que la cantidad de unidades de insulina es menor.¹¹

Se debe considerar el inicio del uso de la insulina cuando los efectos secundarios del uso de la metformina no permitan realizar los incrementos de la misma, quedándose con la dosis que tolera la paciente e iniciar el uso de la insulina.¹¹

Cuando por causa de los efectos secundarios del uso de la metformina se necesite suspender el medicamento, iniciar el uso de la insulina de la manera habitual para su uso.¹¹

¿Hay algún factor predictivo para conocer qué paciente con diabetes mellitus va a necesitar usar insulina junto con la metformina?

Existen algunos datos que nos hacen considerar a la paciente con diabetes mellitus gestacional en la que puede no ser suficiente el uso de metformina para el control metabólico. Entre los factores que se describen están la edad gestacional al momento en que se realiza el diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional. El primer factor es cuando la edad gestacional es menor en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus gestacional, siendo mayor la probabilidad de que se requiera el uso de la insulina. El segundo factor son los niveles de glucosa en ayuno al momento de realizar el diagnóstico: mientras más elevado sean los niveles de glucosa es mayor la probabilidad de que se requiera insulina para el manejo de la paciente. El tercer factor son los niveles de fructosamina, que se determinan al momento de realizar el diagnóstico: los niveles más elevados de fructosamina tienen un mayor riesgo de utilizar insulina para el control de las pacientes. Las pacientes con un mayor índice de masa corporal tienen una mayor probabilidad de requerir insulina para su control.^{11,15,19,20,29}

¿Es segura para la madre y para el feto la metformina en el manejo de la diabetes mellitus gestacional?

El uso de la metformina en las pacientes con diabetes mellitus gestacional se pensó primaria-

mente para disminuir los riesgos para la madre misma, el uso de la metformina se relaciona con menos episodios de hipoglucemias en las madres, la ganancia de peso corporal de las madres es menor en el grupo de metformina comparada con las que utilizaron insulina sola (inclusive cuando se comparó con el uso de la gliburida (glibenclamida); en particular se ve que es útil en pacientes que tienen sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico,^{13,21-28,30,31} los efectos de acidosis láctica no se observaron en los estudios y estos están relacionados con pacientes que toman este medicamento y cursan con daño renal, pulmonar o hepático; la acidosis láctica asociada con el uso de la metformina puede deberse al uso concomitante a un padecimiento materno en el cual exista un fenómeno hipóxico en la paciente.^{11,16}

Se ha asociado a las madres con diabetes mellitus gestacional de cursar con enfermedad hipertensiva asociada al embarazo; hay reportes que las pacientes del grupo de metformina tienen menos incidencia de tener hipertensión gestacional comparadas con el grupo que solo utilizó insulina. Sin embargo, en ambos grupos es similar la incidencia de cursar con preeclampsia.^{11,12,15}

La edad gestacional al momento del nacimiento se ha observado que es menor en el grupo que se maneja con metformina que en el grupo que se trató con insulina.¹⁵ Las pacientes tratadas con metformina tienen mayores probabilidades de tener partos pretérmino (antes de las 37 semanas de gestación) en comparación con las que utilizan insulina sola, pero no hay diferencia en cuanto a que los recién nacidos sufran dificultad respiratoria o ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales por este motivo.^{11,13,15} Cuando se compara el grupo que utilizó sólo metformina contra quienes requirieron metformina e insulina para su control se observa que las pacientes que sólo utilizaron la metformina presentan tasa mayor de partos

pretérmino, pero tampoco existe diferencia en la admisión a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales o problemas respiratorios del recién nacido.¹⁵

Se ha observado, en el seguimiento posparto, que en las pacientes que se manejaron con metformina existe una menor incidencia en el diagnóstico de diabetes mellitus al realizar los estudios de reclasificación al término del puerperio.²¹ En el seguimiento que se les realiza a las mujeres, después del nacimiento, la curva de tolerancia a la glucosa de 75 gramos, 6 a 8 semanas después; se diagnosticaron como diabetes mellitus o intolerantes a la glucosa 62 de 270 pacientes del grupo de metformina (23%) y 58 de 282 pacientes del grupo de insulina (20.6%).¹¹

La metformina es un medicamento B para su uso en el embarazo de acuerdo con la *Food and Drugs Administration*, lo cual nos indica que se considera un medicamento seguro.²⁸

Piacquadio y Gilbert, con sus respectivos grupos, observaron que en pacientes que se manejan con metformina, para el síndrome de ovarios poliquísticos durante el primer trimestre, no hay efectos teratogénicos cuando se utiliza en el primer trimestre, en esos estudios los recién nacidos que tuvieron algún defecto al nacimiento eran dos recién nacidos: uno tenía un problema hereditario (acondroplasia) y en el segundo la madre se había embarazado con una hemoglobina glucosilada mayor a 14.5% (está bien descrita la relación que existe entre los niveles elevados de hemoglobina glucosilada y los defectos al nacimiento) inclusive se ha observado que el porcentaje de pérdida gestacional en las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, a quienes se les suspende la metformina en comparación en las pacientes que se continúa con el medicamento, es estadísticamente mayor; la indicación es continuar con el medicamento para disminuir las tasas de pérdida gestacional.^{21,32,33}

La hipoglucemia al nacimiento es mucho menos frecuente en los recién nacidos de madres tratadas con metformina;^{11,13-15,21,23,28,29} no se correlaciona con muerte intrauterina cuando se comparo con las pacientes que utilizaron insulina para el manejo de la diabetes mellitus gestacional (11), inclusive hubo una pequeña diferencia ya que las pacientes tratadas con metformina tienen una menor tasa de recién nacidos macrosómicos o largos para la edad gestacional.^{11,13,15,27,29} En cuanto a los recién nacidos pequeños para la edad gestacional no se observaron diferencias en ambos grupos de pacientes.^{11,29}

Se considera un medicamento seguro para la lactancia sin efectos en el recién nacido.²⁸

¿Cuál es la efectividad de la metformina para la diabetes mellitus gestacional?

La efectividad de la metformina como medicamento único para el control de las pacientes con diabetes mellitus gestacional varía de 53.7 hasta 90%. Se ha descrito que entre 10 y 46.3% de las pacientes manejadas con metformina requirieron para su control metabólico insulina.^{11,15,20,23,24,25,30} En el estudio de MiG Trial se observó que de las 373 pacientes que se incluyeron en el grupo de metformina 168 requirieron el uso de insulina (46.3%), lo cual nos indica que el uso solo de la metformina para el control de la diabetes mellitus gestacional en este estudio es de 53.7%. La dosis de insulina que se requirió en aquellas pacientes que tomaban metformina es menor que las que se manejaron sólo con insulina.¹¹

¿Cuáles fueron los principales efectos secundarios de la metformina?

Los efectos secundarios de la metformina son predominantemente del tracto digestivo: diarrea, flatulencia y molestias intestinales; estos síntomas son dependientes de la dosis y pueden

disminuir haciendo incrementos paulatinos de la dosis. También las preparaciones de larga duración (XR) pueden disminuir los efectos adversos. Se calcula que sólo 5% de las pacientes suspenden el medicamento por no tolerar los efectos secundarios. Los estudios nos indican que estos cambios son más funcionales que estructurales. 30% de los pacientes que reciben metformina desarrollan malabsorción a la vitamina B₁₂ sin mayor repercusión en la clínica; sin embargo, por este motivo deben suministrarse dosis complementarias de esta vitamina.^{16,28}

La hipoglucemia es rara ya que suprime la gluconeogénesis en el hígado y su función no va relacionada con el estímulo de la producción de insulina.¹⁶

Se estima que la incidencia de acidosis láctica ocurre en 0.03 casos por cada 1 000 pacientes por tratamiento de un año. Dicha acidosis láctica no tiene relación con los niveles séricos de la metformina y se observa en personas en las que coexiste una condición hipóxica, 91% de las pacientes que desarrollaron la acidosis láctica tenían una predisposición como son la falla cardíaca congestiva crónica, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar crónica con hipoxia o eran mayores de edad. Se ha observado que el consumo agudo o crónico de cantidades elevadas de alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato; por lo tanto, no se debe iniciar el medicamento en aquellas pacientes que tienen problemas de alcoholismo o consumo de drogas ya que en estas segundas se asocia con una alta frecuencia con un consumo importante de alcohol.¹⁶

En el estudio MiG trial se vio que 8.8% de las pacientes tuvo síntomas intestinales que se limitaron al llegar a la dosis tope de la metformina, sólo en 1.9% se tuvo que suspender el medicamento por no ser tolerado. No se vio ningún caso de acidosis láctica durante este estudio ni

en otros estudios clínicos controlados con el uso de la metformina.¹¹

CONCLUSIÓN

La aceptación al uso de la metformina fue mayor (76.6% a 90%) fue mayor comparada con la de las pacientes que aceptaron usar insulina (24.4%).^{11,21,22,27}

El uso de la metformina en pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional se considera un manejo seguro ya que no se han reportado complicaciones serias con su uso, ni maternas ni fetales ni del recién nacido, con una tasa elevada de eficacia (53.7%)¹¹ cuando se utiliza como único medicamento. La cantidad de insulina que se requiere para el control metabólico (en las pacientes en que se requirió) es menor que cuando se usa sólo insulina y la probabilidad de que la madre sufra hipoglucemias es menor. Es menor la ganancia de peso materno con el uso de la metformina (inclusive con el uso de insulina) al comparar a las pacientes que utilizaron insulina sola o gliburida (glibenclamida) para el manejo de la diabetes mellitus gestacional.

No se relaciona con problemas en el desarrollo de los fetos pues no causa incremento de defectos al nacimiento; en el recién nacido se observó inclusive menos riesgo de hipoglucemias o hipoglucemias severas en el periodo neonatal inmediato, hay una mejora en la tasa de recién nacidos macrosómicos o largos para la edad gestacional y no se observa asociación con recién nacidos pequeños para la edad gestacional.

Existe aumento de nacimientos pretérmino pero no es estadísticamente significativo; cuando ocurre los recién nacidos antes de la semana 34, neonatos que cursan con síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido o que son admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, no hay diferencia entre los hijos de

madres que utilizaron metformina con aquellos cuyas madres utilizaron solamente insulina para su control.

No se encontraron estudios donde se observaran diferencias entre las pacientes (y sus hijos) cuando utilizaron metformina y aquellas en las que se utilizó junto con insulina. Entre los hallazgos de estos dos grupos se vio que los requerimientos de insulina fueron menores y también la ganancia de peso cuando sólo se utilizó insulina. No existen análisis de fondo pero se ve que ambos grupos de pacientes se comportan de manera similar, por lo que se requieren más estudios comparativos.

El seguimiento a largo plazo de los recién nacidos es importante para valorar a futuro. Sólo existen estudios a largo plazo de recién nacidos que recibieron metformina porque las madres tuvieron síndrome de ovarios poliquísticos y se continuo el medicamento durante el embarazo; en esos estudios nos indican que no hay efecto en el crecimiento ni en el desarrollo motor o social de los niños.

Podemos concluir que el uso de la metformina es útil para el manejo de las pacientes con diabetes mellitus gestacional, con una mejor aceptación, efectos secundarios tolerables (menos de 5% de las pacientes suspende el tratamiento); entre las pacientes con diabetes mellitus gestacional suspendieron sólo 1.9% y hay pocos riesgos con su uso; quizá se le deba considerar como primera opción de manejo médico en mujeres con diabetes mellitus gestacional.

REFERENCIAS

1. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus en el embarazo, México: Secretaría de Salud; 209.
2. Serti T, Brown A., Feinglos M. Gestacional Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes* 2005;23:17-24.
3. ADA Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010;34:S62-S6.

4. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;27;8(5):e64585.
5. Ramírez M., Diabetes Mellitus Gestacional. Experiencia de una Institución de tercer Nivel de Atención. *GinecolObstetMex* 2005;73:484-491.
6. Norman RJ, Wang JX, Hague W. Should we continue or stop insulin sensitizing drugs during pregnancy? *Curr Opin ObstetGynecol* 2004;16:245-250.
7. Nanovskaya TN, Nekhayeva IA, Patrikeeva SL, Hankins GD, Ahmed MS. Transfer of metformin across the dually perfused human placental lobule. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:1081-1085.
8. Kovo M, Haroutiunian S, Feldman N, Hoffman A, Glezerman M. Determination of metformin transfer across the human placenta using a dually perfused ex vivo placental cotyledon model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:29-33.
9. Castro Serna D. y Castro Martínez M. G. Bioguanidas. *Med Int Mex* 2006; 22:439-49
10. Berggren E. K and Boggess K.A: Oral Agents for the Management of Gestational Diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56:827.836
11. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-2015.
12. Marques P, Carvalho MR, Pino L, Guerra S. Metformin safety in the management of gestational diabetes. *Endocr Pract* 2014;105:1-21.
13. Su DF, Wang XY. Metformin versus insulin in the management of gestational diabetes: a systematic review and meta analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:353-357.
14. Mesdaghinia E, Samimi M, Homaei Z, Saberi F, Moosavi SG, Yaribakht M. Comparison of newborn outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin or insulin: a randomised blinded trial. *Int J Prev Med* 2013;4(3):327-33.
15. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS One*. doi: 10.1371/journal.pone.0064585. Print 2013. *PLoS ONE* 2013;8:e64585.
16. Kirpichnikov D, McFarlane S, Sowers JR. Metformin: An update. *Ann Intern Med* 2002;137:25-33.
17. Navneet M and Seshiah. Gestational Diabetes Mellitus: Non-insulin management. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15:284-293.
18. Serlin DC, Serlin Lash RW. Diagnosis and Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Am Fam Physician* 2009;80:57-62.
19. Corbould A, Swinton F, Radford A, Campbell J, McBeath S, Dennis A. Fasting blood glucose predicts response to extended-release metformin in Gestational Diabetes Mellitus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013;53:125-9.
20. Tertti K, Ekblad U, Koskinen P, Vahlberg T, Rönnemaa T. Metformin vs. insulin in Gestational Diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:246-51.
21. Holt RI, Lambert KD. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. *Diabet Med* 2014;31:282-91.
22. Lautatzis ME, Goulis DG, 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.
23. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, Zugaib M, Francisco RP. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of Gestational Diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:34.e1-7.
24. Hickman MA, McBride R, Boggess KA, Strauss R. Metformin compared with insulin in the treatment of pregnant women with overt Diabetes: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2013;30:483-90.
25. Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, Amjadi N, Moosavi S, et al. (2012) Metformin compared with insulin in the management of Gestational Diabetes Mellitus: A randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 98:422-429.
26. Silva JC, Faccin DR, Coral MG, Bertini A. Perinatal impact of the use of metformin and gliburide for the treatment of Gestational Diabetes Mellitus. *J Perinatol Med* 2012;40:225-8.
27. Gandhi P, Bustani R, Madhuvrata P, Farell T. Introduction of metformin for Gestational Diabetes Mellitus in Clinical Practice: Has it had an impact? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;160:147-50.
28. Magon N and Seshiah V. Gestational Diabetes Mellitus non-insulin management. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15:284-293.
29. Guh JE, Sadler L, Rowan J. Metformin for Gestational Diabetes in routine clinical practice. *Diabet Med* 2011;28:1082-7.
30. Ijas H, Vaarasmaki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebeling T, et al. Metformin should be considered in the treatment of Gestational Diabetes: a prospective randomised study. *BJOG* 2011;118:880-885.
31. Silva JC, Pacheco C, Bizato J, De Souza BV, Ribeiro TE, Bertini AM. Metformin compared with gliburide for the management of Gestational Diabetes. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;111:37-40.
32. Piacquadio K, Hollingsworth DR, Murphy H. effects of in utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. *Lancet* 1991;338:860-9.
33. Gilbert C, Valois M, Karen G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006;86:658-63.