

USO DE METFORMINA EN EL EMBARAZO

RESUMEN

La utilización de metformina en pacientes con diabetes gestacional (DG) ha mostrado efectos benéficos al disminuir la resistencia a la insulina y no relacionarse con teratogénesis, pero no ha sido evaluado su efecto sobre la morbilidad perinatal al utilizarlo desde las primeras semanas del embarazo. **Objetivo:** Demostrar que la administración de metformina desde el inicio del segundo trimestre del embarazo en pacientes obesas con diabetes gestacional (DG) disminuye la macrosomía y morbilidad neonatal. **Diseño:** Estudio cuasiexperimental. **Lugar:** Departamento de Medicina Materno-Fetal, Universidad Médica de Alta Especialidad, Instituto Mexicano del Seguro Social. **Participantes:** Pacientes con diagnóstico de DG. **Intervenciones:** Se obtuvo del archivo del Hospital los datos de pacientes con diagnóstico de DG, cursando embarazos de 17 o menos semanas de gestación al inicio del tratamiento e índice de masa corporal de 30 o mayor. Se formó 2 grupos: el de casos, con 34 pacientes, a quienes se administró únicamente metformina durante todo el embarazo, debido a que no aceptaron el tratamiento con insulina, y el grupo control, formado por 40 pacientes, quienes utilizaron diversos esquemas de insulina. **Principales medidas de resultados:** Resultados perinatales, vía de nacimiento, asociación con estados hipertensivos y progresión a diabetes tipo 2 en el puerperio. **Resultados:** Encontramos disminución de la macrosomía en el grupo tratado con metformina, una (2%), en relación al de insulina, 6 (15%), pero no fue estadísticamente significativo ($p > 0,05$). Se obtuvo resultados similares con la morbilidad neonatal, la asociación con estados hipertensivos y la progresión a diabetes tipo 2. **Conclusiones:** Aunque clínica, pero no estadísticamente significativos, se obtuvo mejores resultados con el uso de metformina; éste representa una alternativa segura y confiable en el manejo de pacientes obesas con DG que no aceptan el tratamiento con insulina.

Palabras clave: Metformina, obesidad, diabetes gestacional, macrosomía.

Flavio Hernández-Castro¹,
Julia Vásquez-Castro²,
Raúl Cortés-Flores³

Rev Per Ginecol Obstet. 2007;53(1):235-38

Recepción: 16 de febrero de 2007

Aceptación: 23 de febrero de 2007

1. Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) No. 23
2. Endocrinóloga adscrita al Departamento de Medicina Materno Fetal.
3. Perinatólogo, Director del Departamento de Investigación en Salud.

Departamento de Medicina Materno-Fetal, UMAE No. 23, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Monterrey, Nuevo León; México.

Autor correspondiente:

Dr. Flavio Hernández Castro.

C. Cuatrociénegas # 2055, Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León. C.P. 64460

Teléfonos: 01 (81) 83 48 73 24, (81) 12 77 64 59.

Email: flaviohernandezc@yahoo.com

ABSTRACT

Metformin therapy in gestational diabetes (GD) has beneficial effects on insulin resistance and does not appear to be teratogenic; but the use effect in early pregnancy on perinatal morbidity has not been studied. **Objective:** To assess that metformin therapy initiated early in pregnancy in obese women with GD reduces macrosomia and neonatal morbidity. **Design:** Quasi-experimental study. **Setting:** Department of Maternal Fetal Medicine, high specialty medical university, Social Security Mexican Institute. **Participants:** Patients with diagnosis of GD. In-

terventions: We examined the records of women with GD, 17 or less weeks of pregnancy and a body mass index equal or more than 30 when they started therapy. They were divided in two groups: metformin group (women treated only with metformin throughout pregnancy because they did not accept to use insulin, $n = 34$) and insulin group (women who received only insulin treatment, $n = 40$). Perinatal outcomes, mode of delivery, development of gestational hypertension and type 2 diabetes were assessed. **Main outcome measures:** Perinatal results, birth type, association with hypertensive states and progression to type 2 diabetes

in the postpartum. **Results:** There was a decrease in macrosomia in the metformin group, 1 (2%) vs. 6 (15%) in the insulin group, but this difference was not significant ($p > 0,05$). Results in neonatal morbidity and gestational hypertension and type 2 diabetes development were similar. **Conclusions:** Even though results with metformin therapy were not statistically better, it represents a safe management alternative in patients with GD and obesity who do not accept insulin use.

Keywords: Metformin, obesity, gestational diabetes, macrosomy



INTRODUCCIÓN

Si consideramos que en el embarazo incrementan los requerimientos de secreción de insulina a la vez que aumenta la resistencia a la misma, que la población latinoamericana tiene una mayor incidencia de diabetes y que muchas de nuestras pacientes son obesas, entonces buscaremos una alternativa terapéutica que disminuya la resistencia a la insulina y no incremente los riesgos neonatales asociados a la DG⁽¹⁾. Un fármaco que parece cumplir todas estas expectativas es la metformina, una dimetilbiguanida diseñada, en 1957, como opción terapéutica para la hiperglicemia en la diabetes no dependiente de insulina. Ha sido clasificada como droga clase B por la *Food and Drug Administration*; pero, a pesar de ello, su uso durante el embarazo ha sido discutido, dado el potencial riesgo teórico de acidosis láctica (3/100 000 casos)^(2,3).

A diferencia de los hipoglicemiantes orales, la metformina no estimula la liberación pancreática de insulina ni incrementa sus niveles circulantes, pues su principal mecanismo de acción consiste en disminuir la resistencia periférica a la misma. De tal manera que no disminuye los niveles de glucosa sérica debajo del rango normal, es decir, no es un hipoglicemiante; es en sentido estricto un normoglicemiante. Los anteriores son motivos por los que representa una lógica y atractiva alternativa en el manejo de la DG en pacientes obesas⁽⁴⁻⁶⁾.

Otro motivo para el uso de este fármaco es lo conveniente que puede resultar su administración oral en aquellas pacientes que rechazan la aplicación de la insuli-

na, ya sea por temor, por no contar con personal o la capacitación para su aplicación, lo que en un momento dado podría condicionar un mal control metabólico en el embarazo, con el consiguiente mal pronóstico materno y fetal.

Además, el uso de metformina en mujeres embarazadas con síndrome de ovario poliquístico parece disminuir el riesgo de desarrollar preeclampsia-eclampsia, asociada con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, habiéndose demostrado que el estudio de Hellmuth, en el que había un supuesto aumento en la incidencia de preeclampsia, tenía un diseño inadecuado^(7,8).

Al menos en teoría, la metformina puede contribuir a disminuir la progresión de la DG a la tipo 2, lo cual se presenta en 14 a 60% de las pacientes, y a la vez evitar que se presente en un embarazo siguiente, como se observa en hasta 70% de las pacientes con DG⁽⁹⁻¹¹⁾. Otro efecto benéfico al usarlo en el embarazo es que limita los grandes incrementos ponderales⁽¹²⁾ y dado que una de las principales complicaciones de los hijos de madres diabéticas con obesidad es la macrosomía (en nuestro país una de las principales indicaciones de cesárea en este grupo de pacientes), a su vez asociada en 30% de los casos con distocia de hombros y alteraciones metabólicas, que incrementan la morbilidad neonatal, decidimos determinar el efecto que tiene la administración de metformina desde inicio del segundo trimestre del embarazo sobre estas complicaciones neonatales y maternas, en pacientes obesas con DG que no aceptaron el tratamiento con insulina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se seleccionó del archivo de la Unidad Médica de Alta Especialidad número 23 del IMSS, en Monterrey, Nuevo León, los expedientes de las pacientes que entre agosto de 2005 y enero de 2006 tenían las siguientes características: diagnóstico de DG, haber recibido tratamiento farmacológico con metformina o insulina –iniciándolo a las 17 o menos semanas de gestación– y tener un índice de masa corporal de 30 o mayor.

Se formó 2 grupos: el grupo de casos, con 34 pacientes, a quienes se administró únicamente 850 mg de metformina, tres veces al día, durante todo el embarazo, debido a que no aceptaron el tratamiento con insulina, y el grupo control, con 40 pacientes, en quienes se utilizó diversos esquemas de insulina, según sus requerimientos metabólicos. Las pacientes de los dos grupos recibieron dietas similares y tenían seguimiento cada 7 días. Se excluyó las pacientes con antecedentes de fetos macrosómicos o con malformaciones congénitas, las que tenían hipertensión de cualquier tipo y aquellas con creatinina sérica de 1,5 mg/dL o mayor. Se eliminó las que desarrollaron intolerancia digestiva a la metformina, requirieron de insulina para el control de la glicemia y terminaron aceptándola o que utilizaron fármacos que la modificaran.

Los niveles de glicemia de ambos grupos en ayuno y posprandiales al momento del diagnóstico oscilaban entre 106 y 287 mg/dL, respectivamente. No hubo diferencias significativas en la edad, pa-



ridad y antecedentes personales patológicos de las pacientes de ambos grupos.

Se registró hallazgos perinatales, vía de nacimiento, asociación con estados hipertensivos y progresión a diabetes tipo 2 en el puerperio. Consideramos como morbilidad neonatal toda alteración metabólica (hipoglicemia, hipocalcemia, ictericia) o la que, a consecuencia de distocias de cualquier tipo, ocasionaran que el neonato no tuviera alojamiento conjunto con su madre posteriormente al parto o bien permaneciera internado después del egreso hospitalario de ésta. Todas las pacientes habían recibido informe sobre su tratamiento y habían firmado consentimiento informado.

En el análisis estadístico, se utilizó medidas de tendencia central, chi al cuadrado (X^2) y U-Mann Whitney.

RESULTADOS

Se analizó 300 expedientes, de los cuales solamente 74 reunieron los criterios solicitados para este estudio. En los hallazgos neonatales, se encontró disminución en la macrosomía y la morbilidad neonatal en el grupo metformina, en relación al de insulina, pero ésta no fue estadísticamente significativa (Tabla).

Por otra parte, no encontramos diferencia significativa entre la media de los pesos de los recién nacidos del grupo de casos (3 284 g) y la obtenida en el de insulina (3 526 g) ($p > 0,05$), siendo la desviación estándar de 256 g y 263 g, respectivamente. Lo mismo ocurrió con la media de las edades gestacionales al momento del nacimiento (37,2 vs. 36,4) ($p > 0,05$).

Tabla. Hallazgos neonatales

	Metformina (n = 34)	Insulina (n = 40)	Valor p
● Hallazgos			
- Macrosomía	1 (2%)	6 (15%)	> 0,05
- Morbilidad	3 (8%)	14 (35%)	> 0,05
● Vía de nacimiento			
- Parto	11 (32%)	8 (20%)	> 0,05
- Cesárea	23 (68%)	32 (80%)	> 0,05
● Morbilidad materna			
- Enfermedad hipertensiva gestacional	1 (2%)	2 (5%)	> 0,05
- Diabetes tipo 2	2 (4%)	4 (10%)	> 0,05

Aún cuando en el grupo metformina se registró un mayor número de partos vaginales y por consiguiente una menor tasa de cesáreas, no hubo diferencia estadística, al ser comparado con el grupo control (Tabla).

La misma Tabla muestra la relación con estados hipertensivos del embarazo y el desarrollo de diabetes tipo 2 después del puerperio, los cuales no fueron diferentes entre ambos grupos.

No se reportó malformaciones congénitas, muertes neonatales ni maternas en cualquiera de los 2 grupos. Además, no se presentó algún caso de intolerancia digestiva a la metformina ni de asociación con acidosis láctica.

Debido a las características de los datos, se utilizó para el análisis estadístico, en los hallazgos neonatales y morbilidad materna, la prueba U Mann-Whitney y chi al cuadrado (X^2), en la vía de nacimiento.

DISCUSIÓN

Estos resultados muestran una tendencia a la disminución en la macrosomía y consecuentemente en la tasa de cesáreas de pacientes obesas con DG, quienes no aceptaron el tratamiento con in-

sulina e iniciaron la terapia con metformina antes de la semana 17 del embarazo. Lo que si bien no es estadísticamente significativo y podría atribuirse al pequeño número de casos reportado, también refleja lo importante de realizar el diagnóstico de DG en etapas tempranas de la gestación, ya que es en éstas donde se tiene un mayor efecto sobre el peso y la morbilidad neonatal.

Por otro lado, al igual que en otros estudios, este fármaco ha mostrado seguridad para ser utilizado durante todo el embarazo, al no relacionarse con teratogénesis, causar un decremento en pérdidas gestacionales tempranas y no ocasionar efectos secundarios adversos en la talla, desarrollo motor y social de los hijos de las madres que lo utilizaron en el embarazo, al ser evaluados después del primer año de vida⁽¹²⁻¹⁶⁾. Ya ha sido mencionada la posibilidad de que se evite la progresión a diabetes tipo 2 y que disminuya la incidencia de estados hipertensivos del embarazo, lo que, aunque en nuestro estudio no fue significativo, permite teóricamente ofrecer a las pacientes con factores de riesgo un mejor pronóstico^(7, 9-11).



La evidencia actual sugiere que el uso de metformina desde etapas tempranas del embarazo es una alternativa segura y confiable para el manejo de pacientes obesas con DG quienes no aceptan el tratamiento con insulina, y que si bien en nuestro estudio no reportó mejores resultados que el tratamiento con este último fármaco, tampoco mostró mayores efectos adversos y sí beneficios semejantes, además de una buena aceptación por las pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Glueck CJ, Goldenberg N, Streicher P, Wang P. La metformina y la diabetes gestacional. *Current Diabetes Reports-Latin America*. 2004;3:30-9.
2. Klepser TB, Kelly MW. Metformin hydrochloride: An antihyperglycemic agent. *Am J Health-Syst Pharm*. 1997;54:893-903.
3. Arias MC, Reid I, Acuña M, Muster H. Terapia con metformina y embarazo en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2004;69(4):290-3.
4. Elliot BD, Langer O, Schuessling BA. Human placental glucose uptake and transport are not altered by the oral antihyperglycemic agent metformin. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:527-30.
5. Hague WM, Davoren PM, Oliver J, Rowan J. Contraindications to use of metformin: Metformin may be useful in gestational diabetes. *BMJ*. 2003;326:762-3.
6. Tran ND, Hunter SK, Yankowitz J. Oral hypoglycemic agents in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2004;59(6):456-63.
7. Glueck CJ, Bornovali S, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P. Metformin, pre-eclampsia and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diab Med*. 2004;21(8):829-36.
8. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diab Med*. 2000;17:507-11.
9. Damm P. Gestational diabetes mellitus and subsequent development of overt diabetes mellitus. *Dan Med Bull*. 1998;45:495-509.
10. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;77:520-5.
11. Hernández M. Aspectos básicos en el control de la diabetes gestacional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2005;43(5):419-23.
12. Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, Loftsring M, Sherman A. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Human Reprod*. 2004;19(3):510-21.
13. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftsring M, Sieve L, Wang P. Height, weight and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod*. 2004;19(6):1326-30.
14. Simmons D, Walters BN, Rowan JA, McIntyre HD. Metformin therapy and diabetes in pregnancy. *MJA*. 2004;180(9):462-4.
15. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L and Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril*. 2001;75:46-52.
16. Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JA. Effects of Metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):524-9.