



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Medicina - Posgrado

**“RESULTADOS PERINATALES EN MUJERES EMBARAZADAS CON
DIABETES GESTACIONAL EN TRATAMIENTO CON METFORMINA VS
INSULINA HOSPITAL GENERAL ISSSTE QUERÉTARO”**

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de

Especialidad en Ginecología y Obstetricia.

Presenta

Med. Gral. Alejandro Baruch Ugalde Meza

Residente de Ginecología y Obstetricia

Dirigido por:

Med. Esp. Alma Aurora Arévalo González

Co-director:

Med. Esp. María Guadalupe Syhomara Rodríguez González

Asesor metodológico:

D. en C. María Leticia Ávila Ramírez

Santiago de Querétaro, Querétaro a 13 de Noviembre del 2024

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Medicina - Posgrado

TÍTULO DE TESIS
“RESULTADOS PERINATALES EN MUJERES EMBARAZADAS CON
DIABETES GESTACIONAL EN TRATAMIENTO CON METFORMINA VS
INSULINA HOSPITAL GENERAL ISSSTE QUERÉTARO”

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Especialidad en Ginecología y Obstetricia.

Presenta

Med. Gral. Alejandro Baruch Ugalde Meza
Residente de Ginecología y Obstetricia

Dirigido por:

Med. Esp. Alma Aurora Arévalo González

Co-director:

Med. Esp. María Guadalupe Syhomara Rodríguez González

Med. Esp. Alma Aurora Arévalo González
Presidente

Med. Esp. María Guadalupe Syhomara Rodríguez González
Secretario

Dra. María Leticia Ávila Ramírez
Vocal

Med. Esp. María del Rosario Romo Rodríguez
Suplente

Med. Esp. Laura de la Rosa Contreras
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro. Fecha de aprobación por el Consejo
Universitario Agosto 2024, México

Agradecimientos

Quisiera agradecer profundamente a mi familia, en especial a mis padres, Lucía de Jesús Meza García e Ildefonso Ugalde Olvera. A ellos les debo mi existencia, pero también el haberme acompañado en este largo camino de la vida. Gracias por permitirme disfrutar mis aciertos, y más aún, por darme la libertad de aprender de mis errores, de los cuales he obtenido las lecciones más valiosas. También quiero expresar mi sincero agradecimiento a mis profesores, la Dra. Arévalo, el Dr. Rafael Guevara Chávez y la Dra. Syhomara, quienes con su sabiduría guiaron mi formación de manera excepcional. Asimismo, debo un agradecimiento especial al ISSSTE, por brindarme su cobijo institucional y permitirme ser parte de esta gran familia que ha dejado una huella imborrable en mi vida y en mi capacidad de servir a la sociedad.

Índice

1. Resumen	Página 6
2. Introducción	Página 8
3. Antecedentes	Página 8
4. Justificación	Página 18
5. Planteamiento del problema	Página 20
6. Hipótesis	Página 22
7. Objetivos	Página 23
8. Metodología	Página 24
9. Resultados y Discusión	Página 35
10. Conclusiones	Página 43
11. Referencias	Página 44
12. Anexos	Página 49

Índice de Cuadros

1. Tabla 1.	Página 35
2. Tabla 2.	Página 39
3. Tabla 3.	Página 39
4. Tabla 4.	Página 40

Índice de figuras

1. Figura 1.	Página 36
2. Figura 2.	Página 37
3. Figura 3.	Página 38
4. Figura 4.	Página 39

RESUMEN

“RESULTADOS PERINATALES EN MUJERES EMBARAZADAS CON DIABETES GESTACIONAL EN TRATAMIENTO CON METFORMINA VS INSULINA”

Antecedentes. Aunque la insulina ha sido tradicionalmente considerada el estándar de oro para el control glucémico durante el embarazo, la metformina ha surgido como una alternativa prometedora. Sin embargo, aún no existe claridad sobre las diferencias en desenlaces perinatales adversos con estas dos modalidades terapéuticas incluyendo: macrosomía fetal, hipoglucemia neonatal, cesáreas y complicaciones maternas, entre otras.

Objetivo. Comparar los resultados perinatales en mujeres embarazadas con diabetes gestacional en tratamiento con metformina *versus* insulina.

Metodología. Se realizará un estudio observacional, transversal, analítico, retrospectivo a partir de expedientes de mujeres embarazadas con diabetes gestacional que fueron tratadas con metformina (grupo M) o con insulina (Grupo I) en el periodo Marzo 2021- Diciembre 2023 en el Hospital general ISSSTE de Querétaro. Se excluirán pacientes con tratamiento mixto, o con cambio en el medicamento inicial. Tras la aprobación del protocolo, se identificarán los expedientes de pacientes que cumplan criterios de exclusión para extraer la siguiente información de interés: Edad materna, número de gestación, tratamiento para diabetes (metformina, insulina), edad gestacional al nacimiento, término al nacer, sexo del neonato, Apgar, Silverman, peso al nacer, hospitalización, macrosomía, taquipnea transitoria y muerte neonatal. Con esta información se realizará un análisis estadístico descriptivo e inferencial en el programa SPSS v.26 en el cual se realizarán pruebas descriptivas e inferenciales, para determinar la frecuencia de resultados perinatales adversos entre pacientes que recibieron metformina *versus* insulina. Un valor de $p < 0.05$ se considerará significativo.

Palabras clave. Resultados perinatales diabetes gestacional, metformina, insulina.

ABSTRACT

“Perinatal Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes Treated with Metformin vs. Insulin”

Background: Although insulin has traditionally been the gold standard for glycemic control during pregnancy, metformin has emerged as a promising alternative. However, there is still no clarity on the differences in adverse perinatal outcomes with these two treatments, such as fetal macrosomia, neonatal hypoglycemia, cesarean deliveries, and maternal complications.

Objective: To compare perinatal outcomes in pregnant women with gestational diabetes treated with metformin versus insulin.

Methodology: An observational, cross-sectional, analytical, retrospective study will be conducted based on the records of pregnant women with gestational diabetes treated with metformin (group M) or insulin (group I) from March 2021 to December 2023 at the ISSSTE General Hospital in Querétaro. Patients with mixed treatments or changes in initial medication will be excluded. After protocol approval, patient records that meet exclusion criteria will be identified, and the following information will be extracted: maternal age, number of pregnancies, diabetes treatment (metformin, insulin), gestational age at birth, term of birth, neonatal sex, Apgar score, Silverman score, birth weight, hospitalization, macrosomia, transient tachypnea, and neonatal death. This information will be analyzed statistically using SPSS v.26 with descriptive and inferential tests to determine the frequency of adverse perinatal outcomes between patients who received metformin versus insulin. A p-value of <0.05 will be considered significant.

Keywords: Perinatal outcomes, gestational diabetes, metformin, insulin.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

Definición y epidemiología de diabetes gestacional en el mundo y en México

La diabetes gestacional (DG) se caracteriza por el desarrollo de resistencia a la insulina durante el embarazo, llevando a una insuficiencia relativa en la producción de esta hormona. La insulina, encargada de regular los niveles de glucosa en la sangre, se vuelve insuficiente para satisfacer las demandas metabólicas adicionales durante la gestación. Este desequilibrio conduce a un aumento en los niveles de glucosa sanguínea, generando implicaciones tanto para la salud materna como para el desarrollo fetal.(1–3)

La prevalencia de la DG varía en todo el mundo y está influenciada por diversos factores, como la edad materna, el índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo, la genética y otros factores de riesgo. A nivel mundial, se estima que entre el 1% y el 20% de las mujeres embarazadas desarrollan DG.(4–6)

En México, la DG afecta a un porcentaje significativo de mujeres embarazadas, con una prevalencia estimada que varía entre el 8.7% y el 17.7%. La mujer mexicana enfrenta un mayor riesgo de desarrollar DG debido a su pertenencia a un grupo étnico con predisposición elevada.(7,8)

Factores de riesgo y fisiopatología de DG

La identificación de factores de riesgo es crucial en la evaluación de la susceptibilidad de una mujer embarazada al desarrollo de DG. Entre los factores de riesgo se incluyen la edad materna avanzada, la obesidad previa al embarazo, antecedentes familiares de diabetes, historial de DG en embarazos anteriores, hipertensión arterial, inactividad física, embarazo tardío, y pertenencia a grupos

étnicos con mayor predisposición. Asimismo, la presencia de síndrome de ovario poliquístico y el historial de nacimientos previos de bebés macrosómicos son elementos que deben considerarse durante la evaluación clínica.(9–11)

La fisiopatología de la DG involucra una compleja interacción entre factores genéticos, hormonales y metabólicos que impactan la homeostasis de la glucosa durante el embarazo. A medida que progresa la gestación, las hormonas placentarias, como el lactógeno placentario y el cortisol, contribuyen a la resistencia a la insulina. La placenta también produce factores que inhiben la acción de la insulina, aumentando la demanda de esta hormona. La insuficiencia relativa de la insulina para satisfacer las demandas metabólicas adicionales durante el embarazo resulta en una elevación de la glucosa en sangre. Este aumento puede llevar a complicaciones para la madre, como hipertensión gestacional, y aumenta el riesgo de macrosomía y problemas neonatales para el feto.(12,13)

Criterios diagnósticos de DG de la IADPSG

La IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) estableció nuevos criterios diagnósticos para la DG. Estos criterios se basan en la medición de la glucosa en sangre después de la administración de una carga de glucosa oral. A continuación, se presentan los criterios diagnósticos de la IADPSG para la DG:(14–17)

- Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (OGTT): Se realiza entre las semanas 24 y 28 de gestación. La paciente se somete a una prueba de glucosa en ayunas, seguida por la ingesta de 75 gramos de glucosa. Posteriormente, se miden los niveles de glucosa en sangre en intervalos específicos.
- Criterios de Diagnóstico:
 - En ayunas: ≥ 92 mg/dL (5.1 mmol/L)
 - A la 1 hora: ≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L)
 - A las 2 horas: ≥ 153 mg/dL (8.5 mmol/L)

- Diagnóstico de DG: Si al menos uno de los valores de glucosa supera los criterios establecidos, se confirma el diagnóstico de DG.

Estos criterios de la IADPSG se han adoptado en muchos lugares como estándar para el diagnóstico de la DG, ya que se basan en la asociación entre resultados de pruebas de glucosa y riesgos para la salud materna e infantil. Es fundamental que los profesionales de la salud estén familiarizados con estos criterios para una detección y manejo oportunos de la DG durante el embarazo.

Riesgos (desenlaces adversos) para el feto y neonato en presencia de DG

La presencia de DG puede estar asociada con varios riesgos y desenlaces adversos para el feto y el neonato. Algunos de estos se incluyen en la Tabla 1.

Tabla 1. Riesgos para el feto y neonato en DG(18–21)

Macrosomía
La DG puede conducir al crecimiento excesivo del feto, resultando en macrosomía o peso al nacer elevado. Esto puede aumentar el riesgo de complicaciones durante el parto.
Hipoglucemia Neonatal
Los niveles elevados de glucosa en la sangre de la madre pueden estimular la producción de insulina en el feto. Después del nacimiento, cuando ya no recibe glucosa de la madre, esto puede llevar a niveles bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia) en el neonato.
Apgar Bajo
La DG se ha asociado con un riesgo ligeramente aumentado de Apgar bajo al minuto y a los cinco minutos después del nacimiento. El Apgar evalúa la condición física del recién nacido, incluyendo la frecuencia cardíaca, la respiración, el tono muscular, la respuesta a estímulos y el color de la piel.
Síndrome de Distrés Respiratorio

Los neonatos nacidos de madres con DG pueden tener un mayor riesgo de desarrollar síndrome de distrés respiratorio, una condición en la que los pulmones no se expanden completamente, dificultando la respiración.

Sepsis Neonatal

La DG también ha sido asociada con un riesgo ligeramente elevado de sepsis neonatal, una infección que afecta al recién nacido y que puede tener consecuencias graves si no se trata adecuadamente.

Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido (PPHN)

La presencia de DG se ha relacionado con un mayor riesgo de PPHN, una condición en la cual la presión en los vasos sanguíneos de los pulmones es anormalmente elevada después del nacimiento.

Malformaciones Congénitas

Aunque la asociación no es tan clara, algunos estudios sugieren un ligero aumento en el riesgo de malformaciones congénitas en neonatos nacidos de madres con DG.

Tratamiento de DG según IADPSG y la ADA

La gestión de la DG involucra un enfoque integral que combina cambios en el estilo de vida, manejo nutricional y, en algunos casos, intervenciones farmacológicas. Tanto la IADPSG como la American Diabetes Association (ADA) proporcionan pautas para el tratamiento de la DG. A continuación, se describen las indicaciones para el tratamiento médico nutricional, la insulina y la metformina según estas organizaciones:(22–25)

Indicaciones para Tratamiento Médico Nutricional

La clave para gestionar la DG reside en una cuidadosa planificación de la dieta, asegurando una balanceada distribución de carbohidratos, proteínas y grasas para mantener niveles de glucosa en sangre óptimos. Es esencial que las mujeres con DG monitoreen regularmente sus niveles de glucosa para evaluar la eficacia del

tratamiento nutricional, realizando ajustes según sea necesario. El fraccionamiento de las comidas a lo largo del día en porciones más pequeñas se recomienda para prevenir picos de glucosa posprandiales. Además, la impartición de educación nutricional integral es fundamental para capacitar a la paciente en la toma de decisiones alimenticias saludables y en el manejo efectivo de la glucosa.

Indicaciones para Insulina

En situaciones donde las modificaciones en la dieta y el ejercicio no logran un control glucémico efectivo, se recomienda el inicio de la terapia con insulina debido a la ineficacia del tratamiento nutricional. Si a pesar de los cambios dietéticos, los niveles de glucosa en sangre persisten elevados, especialmente en ayunas o después de las comidas, se inicia la administración de insulina para mantener un control adecuado de la glucosa. En casos de riesgo aumentado de macrosomía fetal, la preferencia por la insulina puede ser crucial para prevenir un exceso de crecimiento fetal y garantizar la salud tanto de la madre como del bebé.

Indicaciones para Metformina:

En situaciones de intolerancia a la insulina o cuando la tolerancia a la insulina es difícil, la metformina puede considerarse como una opción terapéutica. Si los cambios en el estilo de vida y la dieta resultan ineficaces para mantener los niveles de glucosa dentro de los objetivos, la metformina puede ser una alternativa antes de recurrir a la terapia con insulina. Específicamente, en casos de resistencia a la insulina, la metformina puede desempeñar un papel crucial en el control de la glucosa en sangre. Sin embargo, el enfoque terapéutico debe adaptarse a la evaluación individual de cada paciente y ser supervisado de cerca por profesionales de la salud especializados en el manejo de la DG.

Estudios originales previos sobre resultados perinatales en mujeres embarazadas con DG en tratamiento con metformina vs insulina

Algunos estudios previos han evaluado los resultados perinatales en mujeres embarazadas con DG en tratamiento con metformina vs insulina, tal como semuestra a continuación.

Simeonova-Krstevska y cols.(26) compararon los resultados del embarazo en mujeres con DG tratadas con metformina, insulina o dieta. El estudio incluyó a 48 mujeres con DG tratadas con metformina, 101 con insulina y 200 mujeres en dieta, provenientes del Departamento de Endocrinología y la Clínica Universitaria de Obstetricia y Ginecología en Skopje. Los grupos eran comparables en edad, tabaquismo y antecedentes familiares de diabetes. Se observó que las mujeres en los grupos de dieta y metformina tenían niveles más bajos de hemoglobina glucosilada (HbA1c), glucemia en ayunas, postprandial y edad gestacional al parto en comparación con el grupo de insulina. No se observaron diferencias en el modo de parto entre los grupos de metformina e insulina. Las mujeres en el grupo de metformina presentaron una incidencia significativamente menor de recién nacidos grandes para la edad gestacional (LGA) en comparación con los grupos de dieta e insulina. El porcentaje de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (SGA) fue mayor en el grupo de insulina que en los grupos de dieta y metformina. La incidencia de hipoglucemia neonatal fue estadísticamente significativamente mayor en el grupo de insulina que en los grupos de metformina y dieta. En conclusión, la metformina en mujeres con DG puede mejorar los resultados maternos y neonatales en comparación con aquellas tratadas con dieta o insulina.

En otro estudio, Picón-César y cols.(27) determinaron si la metformina podría lograr un control glucémico similar al de la insulina y resultados obstétricos y perinatales comparables, con un buen perfil de seguridad, en mujeres con DG que no responden adecuadamente a cambios en el estilo de vida. Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de brazos paralelos y etiqueta abierta en dos hospitales en Málaga (España) con mujeres que requerían tratamiento farmacológico para la DG. Se asignaron al azar mujeres de 18 a 45 años, en el segundo o tercer trimestre de embarazo, para recibir metformina o insulina (detemir

o aspart). Los resultados principales incluyeron el control glucémico (glucemia media, preprandial y postprandial) y episodios de hipoglucemia, así como resultados obstétricos y perinatales. Entre octubre de 2016 y junio de 2019, se aleatorizaron 200 mujeres, 100 en el grupo tratado con insulina y 100 en el grupo tratado con metformina. La metformina mostró un control postprandial de la glucemia superior en comparación con la insulina para algunas comidas, con menor riesgo de episodios de hipoglucemia y menor aumento de peso materno. Además, se observaron tasas significativamente menores de inducción del parto y cesáreas en el grupo tratado con metformina, sin diferencias notables en los resultados perinatales. En conclusión, el tratamiento con metformina demostró un control glucémico postprandial mejorado, menor riesgo de hipoglucemia, menor aumento de peso materno y tasas reducidas de inducción del parto y cesáreas en comparación con la insulina como tratamiento único, con resultados obstétricos y perinatales en su mayoría similares entre los grupos.

Por su parte, Ruholamin y cols.(28) compararon los resultados neonatales en mujeres con DG tratadas con metformina o insulina. Se realizó un ensayo clínico aleatorio en 2011 con 109 mujeres con DG que no lograron un control adecuado mediante medidas dietéticas. Recibieron metformina 500 mg una o dos veces al día o insulina 0.2 UI/kg/día inicialmente, ajustando la dosis para alcanzar los valores objetivo de glucosa en sangre. Se compararon los resultados neonatales, como la hipoglucemia, el peso al nacer, la puntuación de Apgar, el pH de la arteria umbilical y la hiperbilirrubinemia, en 50 mujeres que utilizaron exclusivamente metformina con 50 mujeres tratadas con insulina. Ambos grupos presentaron mediciones similares de glucosa en ayunas ($p = 0.7$) y postprandiales ($p = 0.8$) durante el tratamiento de la DG. No hubo diferencias significativas en complicaciones del embarazo o parto prematuro entre los dos grupos. Al considerar los resultados neonatales, como la hipoglucemia, el peso al nacer, la puntuación de Apgar a los 5 minutos, el pH de la arteria umbilical y la hiperbilirrubinemia, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de insulina y metformina. En conclusión, según estos datos

preliminares y en términos de resultados neonatales, la metformina parece ser tan segura como la insulina en el tratamiento de la DG.

Mientras que Yu y cols.(29) evaluaron la eficiencia comparativa y la seguridad del uso de gliburida, metformina e insulina en la DG. Se realizaron búsquedas de ensayos controlados aleatorios que compararon gliburida, metformina e insulina en la DG. Se recopilaron y analizaron datos sobre el control glucémico y la seguridad neonatal en metaanálisis pareados y de red. Se incluyeron un total de 4533 individuos de 23 ensayos. En comparación con la gliburida, la metformina redujo de manera significativa la glucosa en sangre posprandial a 2 horas (Diferencia Media Estandarizada (DME) 0.18; Intervalo de Confianza del 95% (IC) 0.01, 0.34). En el grupo de metformina, hubo una prevalencia significativamente menor de hipoglucemia neonatal (Diferencia de Riesgo (DR) -0.07; IC del 95% -0.11, -0.02) y preeclampsia (DR -0.03; IC del 95% -0.06, 0) en comparación con el grupo de insulina. Además, el grupo de metformina presentó un peso al nacer significativamente menor (DME -0.17; IC del 95% -0.25, -0.08) y menor aumento de peso materno (DME -0.61; IC del 95% -0.86, -0.35) en comparación con el grupo de insulina. El metaanálisis de red sugiere que la metformina tiene la mayor probabilidad de controlar con éxito la glucemia y prevenir complicaciones neonatales. En conclusión, este metaanálisis sugiere que la metformina puede ser tan efectiva como la insulina para el control glucémico y es el fármaco más prometedor para la prevención de complicaciones neonatales y maternas.

Asimismo, Tertti. y cols.(30) compararon los resultados maternos y neonatales en pacientes con DG tratadas con metformina en comparación con aquellas tratadas con insulina o solo dieta. Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a 45 mujeres con DG tratadas con metformina, 45 mujeres tratadas con insulina y 83 mujeres sin tratamiento farmacológico, emparejadas por IMC pregestacional y edad. No hubo diferencias entre el grupo tratado con metformina y los otros dos grupos en cuanto a resultados maternos (ganancia total de peso durante el embarazo o después del diagnóstico de DG, hipertensión pregestacional, hipertensión inducida

por el embarazo, preeclampsia, etc.). En la prueba diagnóstica de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas, los valores de glucosa fueron ligeramente, pero significativamente, mayores en el grupo de insulina que en el grupo de metformina ($p < 0.003$). El 18% de las madres tratadas con metformina necesitaron terapia adicional con insulina. No se observaron diferencias entre el grupo tratado con metformina y los otros dos grupos (insulina, solo dieta) en cuanto a los pesos promedio al nacer, la prevalencia de macrosomía o las semanas gestacionales al parto. La incidencia de hipoglucemia neonatal fue mayor en el grupo de insulina que en el grupo de metformina ($p = 0.03$). No hubo diferencias entre los grupos en otros resultados neonatales (pequeños para la edad gestacional, puntuaciones de Apgar, pH o exceso de base de la arteria umbilical, etc.). En conclusión, estos datos retrospectivos sugieren que la metformina es efectiva en el control de la diabetes gestacional y no se asocia con un mayor riesgo de complicaciones maternas o neonatales en comparación con la insulina.

Finalmente, Balani y cols.(31) compararon los resultados maternos y neonatales en mujeres con DG tratadas ya sea con metformina o insulina. Se administró inicialmente metformina a 127 mujeres con DG que no lograban un control adecuado con medidas dietéticas. La dosis se ajustó para alcanzar los valores objetivo de glucosa en sangre. Se compararon los resultados del embarazo en las 100 mujeres que continuaron exclusivamente con metformina con 100 mujeres con DG tratadas con insulina, emparejadas por edad, peso y etnia. No hubo diferencias significativas en los factores de riesgo materno iniciales. Las mujeres tratadas con insulina tuvieron un aumento significativamente mayor en el peso medio desde la inscripción hasta el término del embarazo en comparación con el grupo de metformina (2.72 ± 0.4 vs. 0.94 ± 0.3 kg; $p < 0.001$). No hubo diferencia entre los grupos de metformina e insulina, respectivamente, en cuanto a hipertensión gestacional (6 vs. 7%, $p = 0.9$), preeclampsia (9 vs. 2%, $p = 0.06$), inducción del parto (26 vs. 24%, $p = 0.87$) o tasa de cesárea (48 vs. 52%, $p = 0.67$). No se produjo pérdida perinatal en ninguno de los grupos. La morbilidad neonatal mejoró en el grupo de metformina; prematuridad (0 vs. 10%, $p < 0.01$), ictericia neonatal (8 vs.

30%, $p < 0.01$) y admisión a la unidad neonatal (6 vs. 19%, $p < 0.01$). La incidencia de macrosomía (percentil de peso al nacer > 90) no fue significativamente diferente [metformina (14%) vs. insulina (25%); $p = 0.07$]. En conclusión, las mujeres con DG tratadas con metformina y con factores de riesgo materno similares para resultados adversos del embarazo tuvieron menos aumento de peso y mejores resultados neonatales en comparación con aquellas tratadas con insulina.

JUSTIFICACIÓN

Magnitud e impacto. La diabetes gestacional (DG) constituye un desafío clínico durante el embarazo, afectando tanto a la madre como al feto. En el Hospital General ISSSTE de Querétaro, se ha observado un aumento en la prevalencia de diabetes gestacional y la necesidad de manejo farmacológico. Este estudio retrospectivo busca analizar y comparar los resultados perinatales en mujeres embarazadas con diabetes gestacional tratadas con metformina frente a insulina.

Trascendencia. La DG durante el embarazo plantea desafíos clínicos importantes, afectando tanto a la madre como al feto. En el Hospital General ISSSTE de Querétaro, la creciente prevalencia de esta condición en la población obstétrica ha generado la necesidad de abordar las opciones de tratamiento y comprender su impacto en los resultados perinatales. La justificación del estudio se basa en consideraciones cruciales que incluyen la relevancia clínica de identificar tratamientos efectivos para reducir riesgos obstétricos y neonatales asociados con la diabetes gestacional.

Las controversias en el tratamiento, especialmente en relación con el uso de metformina frente a insulina, han destacado la importancia de una evaluación exhaustiva de los resultados perinatales. Esta comparación busca informar a los profesionales de la salud y optimizar las decisiones terapéuticas, ofreciendo una perspectiva más clara sobre la eficacia y seguridad de ambas opciones en el contexto específico del hospital.

La optimización de recursos de salud es otro aspecto crucial, ya que comprender los resultados perinatales asociados con metformina e insulina permitirá una asignación más eficiente de recursos en un entorno donde la optimización es esencial para garantizar una atención integral y de calidad. Además, la personalización del tratamiento, considerando las características únicas de cada paciente, se presenta como una necesidad para adaptar las decisiones terapéuticas

a las necesidades específicas de las mujeres embarazadas con diabetes gestacional. La contribución al conocimiento científico y el desarrollo de protocolos clínicos actualizados son objetivos finales que impulsan la realización de este estudio, dada la falta de consenso y evidencia específica en el contexto local.

Factibilidad. El desarrollo del presente trabajo es altamente factible, ya que se cuenta con el acceso al número de expedientes necesarios para realizar un análisis adecuado y confiable. Además, no se requiere de la inversión insumos ni de recursos costosos por parte del Hospital.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus gestacional (DG) representa una complicación significativa del embarazo, donde mujeres previamente no diagnosticadas con diabetes desarrollan hiperglucemia crónica durante la gestación. Este trastorno afecta a aproximadamente el 16.5% de los embarazos a nivel mundial, y se espera que esta cifra aumente debido a la creciente epidemia de obesidad. Aunque se han implementado diversas estrategias de manejo, que incluyen el uso de insulina y cambios en el estilo de vida, lamentablemente, aún no se cuenta con una cura ni una estrategia de prevención y control completamente eficaz. (32–34)

La DG durante el embarazo se presenta como un desafío clínico de creciente importancia, afectando la salud tanto de las madres como de los neonatos. En el Hospital General ISSSTE de Querétaro, se ha observado un aumento en la prevalencia de mujeres embarazadas diagnosticadas con diabetes gestacional, lo que subraya la necesidad de evaluar detalladamente las opciones terapéuticas y sus consecuencias en los resultados perinatales. (35,36)

El incremento sostenido de casos de diabetes gestacional en este hospital en los últimos años refleja tendencias epidemiológicas y destaca la importancia de abordar de manera efectiva las estrategias terapéuticas para mitigar los riesgos asociados con esta condición durante el embarazo.

La pregunta de investigación central se enfoca en determinar la modalidad terapéutica más efectiva en mujeres embarazadas con diabetes gestacional en el Hospital General ISSSTE de Querétaro: ¿Metformina o insulina? Esta interrogante destaca la relevancia de realizar un estudio exhaustivo que guíe a los profesionales de la salud hacia prácticas terapéuticas más efectivas y seguras, considerando el impacto en la evolución del embarazo y los resultados neonatales.

La importancia del estudio radica en su potencial para mejorar la toma de decisiones clínicas, permitiendo la personalización del tratamiento para mujeres embarazadas con diabetes gestacional en este hospital específico. Al abordar directamente la comparación entre metformina e insulina, se espera contribuir al conocimiento científico existente, llenando posibles vacíos y proporcionando datos específicos para el contexto local en Querétaro.

Pregunta de investigación

¿Con qué modalidad terapéutica logran mejores resultados perinatales en mujeres embarazadas con diabetes gestacional, con metformina o con insulina en pacientes del Hospital General ISSSTE de Querétaro?

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna (H1)

El uso de la metformina en el manejo de la diabetes mellitus gestacional tiene mejores resultados perinatales que el uso de la insulina.

Hipótesis nula (Ho)

El manejo de la metformina o de la insulina en la diabetes mellitus gestacional tiene los mismos resultados perinatales.

Ha: El uso de la metformina en el manejo de la diabetes mellitus gestacional reduce la frecuencia de macrosomía fetal y la aplicación de insulina en el manejo de la diabetes mellitus gestacional aumenta la frecuencia de la macrosomía fetal.

Ho: No existe diferencia en la frecuencia de macrosomía fetal con el uso de la metformina o la insulina.

Ha: El uso de la metformina en el manejo de la diabetes mellitus gestacional reduce el puntaje de Silverman cercano a cero.

Ho: No existe diferencia en el puntaje de Silverman con el uso de la metformina o la insulina.

Ha: El uso de la metformina en el manejo de la diabetes mellitus gestacional mejora el puntaje de Apgar al minuto y a los 5 minutos.

Ho: No existe diferencia en el puntaje de Apgar al minuto y a los 5 minutos con el uso de la metformina o la insulina.

Ha: El uso de la metformina en el manejo de la diabetes mellitus gestacional reduce la frecuencia de taquipnea transitoria del recién nacido.

Ho: No existe diferencia en la frecuencia de taquipnea transitoria del recién nacido con el uso de la metformina o la insulina.

OBJETIVOS

General

Comparar los resultados perinatales en mujeres embarazadas con diabetes gestacional en tratamiento con metformina *versus* insulina.

Específicos

1. Describir las características demográficas de los pacientes y el número de gestación actual.
2. Comparar entre pacientes tratadas con metformina e insulina el peso al nacer y la frecuencia de macrosomía.
3. Comparar entre grupos el término al nacimiento y la puntuación de Silverman.
4. Comparar entre grupos la puntuación Apgar al minuto y a los 5 minutos.
5. Comparar entre grupos la frecuencia de taquipnea transitoria del recién nacido y la mortalidad neonatal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de la investigación

Se realizará un estudio transversal comparativo.

Universo de estudio

Expedientes de mujeres embarazadas con diabetes gestacional que fueron atendidas en el Hospital General del ISSSTE de Querétaro y sus neonatos.

Periodo del estudio

Marzo 2021- DICIEMBRE 2023.

Tamaño de la muestra

No se calcula tamaño de muestra ya que se incluirá al 100% de los expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de selección para ambos grupos.

Podemos justificar el tamaño de muestra como finito. Durante el período de marzo de 2021 a diciembre de 2023, se realizó una revisión de expedientes de pacientes derechohabientes al ISSSTE con diabetes gestacional, de la cual se obtuvo una población total de 190 pacientes, de las cuales se incluyeron 136 pacientes en el estudio.

Muestreo

Se realizará un muestreo no probabilístico convencional de pacientes que cumplan los criterios de selección durante el periodo MARZO de 2021-DICIEMBRE de 2023.

Grupos de estudio.

Grupo M: Tratadas con metformina - Se trata de pacientes derechohabientes del ISSSTE con diabetes gestacional que fueron diagnosticadas y tratadas con metformina. Estas pacientes debían ser mayores de edad y no tener antecedentes de padecimientos crónico degenerativos como diabetes mellitus tipo 2 o

hipertensión arterial. Además, debían tener características físicas similares y no padecer obesidad.

Grupo I: Tratadas con insulina

Se trata de pacientes derechohabientes del ISSSTE con diabetes gestacional que fueron diagnosticadas y tratadas con Insulina. Estas pacientes debían ser mayores de edad y no tener antecedentes de padecimientos crónico degenerativos como diabetes mellitus tipo 2 o hipertensión arterial. Además, debían tener características físicas similares y no padecer obesidad.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- ☐ Expedientes de pacientes femeninos mayores de 18 años, embarazadas, con diagnóstico de DMG
- ☐ Que fueron tratadas en el Hospital general ISSSTE de Querétaro con metformina sola o con insulina como agentes hipoglucemiantes.

Criterios de no inclusión

- ☐ Expedientes de pacientes con información requerida incompleta.
- ☐ Cambio de tratamiento de metformina a insulina o viceversa.
- ☐ Diabetes mellitus tipo 2

Criterios de eliminación

- ☐ No aplica por ser un estudio retrospectivo

Descripción del estudio

1. Este estudio será sometido a revisión por los Comités de Bioética en Investigación e Investigación del Hospital general ISSSTE de Querétaro.
2. Tras su aprobación se revisarán los expedientes de mujeres embarazadas mayores de 18 años con diabetes gestacional que fueron tratadas con metformina

o insulina en el Hospital general ISSSTE de Querétaro durante el periodo de estudio y cumplieron con los criterios de selección.

3. Enseguida, se capturará la siguiente información de los expedientes: Edad materna, número de gestación, tratamiento para diabetes (metformina, insulina), edad gestacional al nacimiento, término al nacer, sexo del neonato, Apgar, Silverman, peso al nacer, hospitalización, macrosomía, taquipnea transitoria y muerte neonatal.

4. Finalmente, los datos serán capturados en SPSS para realizar el análisis estadístico, obtener resultados del estudio y realizar una tesis de especialidad.

Clasificación de variables

Variable independiente

- ☐ Tratamiento (insulina *versus* metformina)

Variables dependientes

- ☐ Silverman
- ☐ Peso al nacer
- ☐ Macrosomía
- ☐ Hospitalización
- ☐ Taquipnea transitoria
- ☐ Muerte
- ☐ Apgar
- ☐ Término al nacer

Otras variables

- ☐ Edad materna
- ☐ Número de gestación
- ☐ Edad gestacional al nacimiento
- ☐ Sexo del neonato

Definición y operacionalización de las variables de estudio

A continuación, se definen y operacionalizan las variables de estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medición	Tipo de Variable
Edad materna	Tiempo que ha vivido la persona desde su nacimiento	Registro en expediente de los años cumplidos de la madre al momento del estudio.	Años	Cuantitativa discreta
Número de gestación	Total, de embarazos al momento de la madre hasta el momento del estudio.	Registro en el expediente del número de gestación de la madre.	1 2 3 4	Cuantitativa discreta
Tratamiento para diabetes	Conjunto de medios que se ponen en práctica para curar o aliviar una enfermedad	Registro en el expediente del tratamiento utilizado por el médico para la diabetes.	Metformina Insulina	Cualitativa nominal
Edad gestacional al nacimiento	Número de semanas y días entre el primer día del último período menstrual normal de la madre y el día del parto.	Registro de las semanas y días de gestación al momento de la resolución del embarazo, contabilizadas desde la edad gestacional determinada en el ultrasonido de 1er trimestre hasta el día del nacimiento	Semanas y días	Cuantitativa continua
Término al nacer	Momento en el que el neonato nace en relación con el período de gestación.	Registro en el expediente del término al nacer del neonato.	Pretérmino Término Post-término	Cualitativa nominal
Sexo neonato	Género biológico del recién nacido	Registro en el expediente del sexo del neonato.	Masculino Femenino	Cualitativa nominal

Apgar	Herramienta que se realiza al primer y quinto minuto después del nacimiento de un bebé. Evalúa la frecuencia cardíaca del bebé, su tono muscular y otros signos.	Respuestas del neonato a la prueba Apgar, registradas por el médico en el expediente.	Puntos	Cuantitativa discreta
Silverman	Herramienta de evaluación que determina la dificultad respiratoria de un recién nacido.	Escala que va del 0 al 10, donde a medida que la puntuación aumenta, la dificultad del Recién Nacido al respirar aumenta también. Mide cinco parámetros fácilmente evaluables, asignándole a cada uno una puntuación que va de 0 (signo clínico ausente) a 2 (signo clínico presente).	Puntos	Cuantitativa discreta
Peso al nacer	Peso de un bebé inmediatamente después de su nacimiento	Registro en el expediente del valor del peso del recién nacido	Gramos	Cuantitativa continua
Hospitalización	Se refiere al hecho de que un individuo ha sido ingresado en un hospital para recibir atención médica y tratamiento.	Registro en el expediente de la necesidad de hospitalización del neonato.	Si No	Cualitativa nominal
Macrosomía	Peso del bebé mayor del percentil 90 o mayor a los 4 kilos.	Nacimientos previos de la madre, de recién nacidos que registran un peso mucho más grande que el promedio.	Si No	Cualitativa nominal
Taquipnea transitoria	Condición respiratoria caracterizada por una	Registro en el expediente de la presencia de	Si No	Cualitativa nominal

	rápida frecuencia respiratoria en el neonato poco después del nacimiento.	taquipnea transitoria en el neonato.		
Muerte	Fallecimiento de la paciente	Registro en el expediente de la muerte de la paciente.	Si No	Cualitativa nominal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará el paquete estadístico SPSS v.25 para el procesamiento de los datos, con la finalidad de realizar un análisis estadístico descriptivo y otro inferencial.

Para las variables cualitativas, el análisis descriptivo se realizará con frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas, se realizará la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la distribución de los datos; en caso de una distribución paramétrica el análisis descriptivo consistirá en media y desviación estándar. En caso de que las variables cuantitativas tengan una distribución no paramétrica, se utilizarán como estadísticos descriptivos la mediana y el rango intercuartilar.

Como pruebas inferenciales se utilizará la Chi-cuadrada y/o exacta de Fisher para determinar si existen diferencias significativas en el término al nacer y en la frecuencia de hospitalización, macrosomía, taquipnea transitoria y muerte neonatal. Para determinar si existen diferencias significativas en edad gestacional al nacimiento, la puntuación Apgar, Silverman y peso al nacer entre grupos se utilizarán como pruebas inferenciales la t de Student (si la distribución de los datos es paramétrica) o U de Mann-Whitney si la distribución es no paramétrica. Un valor de $p < 0.05$ se considerará significativa.

Se utilizarán tablas y gráficos para presentar la información.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto de investigación se someterá a evaluación por los Comités Locales de Investigación y Bioética en Salud para su valoración y aceptación.

Este estudio se realizará en seres humanos y prevalecerá el criterio de respeto a su dignidad y la protección de sus derechos considerando el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en su artículo 17, ya que ésta investigación se califica **sin riesgo** puesto que se obtendrá la información de los expedientes o registros clínicos y es por tanto un estudio retrospectivo.

Este proyecto también se apega a los siguientes documentos y declaraciones:

-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Que establece los Principios Éticos para las investigaciones Médicas en Seres Humano, adaptada por la 8° Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia en junio de 1964.). Así como a la última enmienda hecha por la última en la Asamblea General en octubre 2013, y a la Declaración de Taipei sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo a lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

-Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial que vincula al médico con la necesidad de “velar solícitamente y ante todo por la salud del paciente”.

-Código de Nuremberg. Que en su primera disposición señala “es absolutamente esencial el consentimiento informado o voluntario del sujeto humano”. Aquí lo llevaremos a cabo al obtener el consentimiento informado de los sujetos de estudio quienes aceptan participar de forma libre, sin presiones y de igual forma pueden retirarse cuando así lo decidan.

No se expondrá a riesgos ni daños innecesarios al participante y se requerirá firma de carta de consentimiento informado para incluir al paciente en el estudio. Para obtener el consentimiento, se explicará al paciente en qué consiste el estudio, los riesgos, beneficios de participar, así como el objetivo y justificación del estudio. De la misma manera, se le mencionará que no habrá repercusión negativa alguna en caso de que no quiera participar.

Habrá completo respeto de los principios bioéticos de Beauchamp y Childress, que incluyen: respeto, beneficencia, no maleficencia y justicia.

- La autonomía tiene que ver con el respeto a la autodecisión, autodeterminación, al respecto de la privacidad de los pacientes y a proteger la confidencial de los datos. Dado que nuestro estudio es retrospectivo solo aplican algunos aspectos de autonomía.
- El principio de beneficencia aplica para nuestro estudio dado que, aunque es un estudio retrospectivo consiste en prevenir el daño, eliminar el daño o hacer el bien a otros.
- El principio de no maleficencia consiste, la obligación de no infringir daño intencionadamente, no causar dolor o sufrimiento, no matar, ni incapacitar, no ofender y en no dañar sus intereses. Por ser este un estudio retrospectivo, no se afecta el principio de no maleficencia.
- Con respecto de principio de justicia, que consiste en «dar a cada uno lo suyo», es decir a dar el tratamiento equitativo y apropiado a la luz de lo que es debido a una persona, de forma imparcial, equitativa y apropiada, este estudio es a partir de expedientes, y todos pacientes podrán ser incluidos con la misma probabilidad.

Se hará uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos materiales

- Se requiere de impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas.
- Se requieren expedientes de los pacientes.

Recursos humanos

- Investigador principal: Dr. Alejandro Baruch Ugalde Meza
- Director de Tesis: Dra. Alma Aurora Arévalo González
- Co-Director: Dra. María Guadalupe Syhomara Rodríguez González
- Asesor Metodológico D. en C. María Leticia Ávila Ramírez

Recursos financieros

La papelería será proporcionada por los investigadores y no se requiere inversión financiera adicional por parte de la institución, ya que se emplearán los recursos con los que se cuenta actualmente.

Factibilidad

Este estudio se puede llevar a cabo porque se tiene el acceso a pacientes en volumen suficiente, se requiere de inversión mínima, y se tiene la capacidad técnica para llevarlo a cabo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

A continuación, se presenta el cronograma de actividades.

Cronograma de actividades																
	Enero 2024			Febrero 2024			Marzo 2024			Abril 2024			Mayo 2024			
1.- Búsqueda bibliográfica	R	R	R													
2.- Diseño del protocolo				R	R	R										
3.- Aprobación del protocolo							R	R	R							
4.- Ejecución del protocolo y recolección de datos										R	R	R				
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis													R	R	R	

R= Realizado

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron un total de 136 pacientes con diabetes mellitus gestacional que llevaron control prenatal en el Hospital General ISSSTE de Querétaro en el periodo Marzo 2021- Marzo 2023.

De estas, 84 fueron tratadas con metformina y 52 con insulina, adicionadas a recomendaciones nutricionales.

Características demográficas de los pacientes incluidas

La edad media en el grupo Metformina fue de 29.9 ± 4.1 años y en el grupo Insulina fue de 30.1 ± 3.8 años ($p=0.663$, t de Student)[Tabla 1]. En cuanto al sexo, en el grupo Metformina el 48.8% eran masculinos y el 51.2% eran femeninos, y en el grupo Insulina el 57.7% eran masculinos y el 42.4% femeninos [Tabla 2].

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes incluidas

Característica	Grupo M (n=84)	Grupo I (n=52)	Valor de p
Edad (años)	29.9 \pm 4.1	30.1 \pm 3.8	0.663
Sexo, %(n)			
Masculino	48.8(41)	57.7(30)	0.314
Femenino	51.2(43)	42.3(22)	

Comparación del Apgar al nacimiento y a los 5 minutos entre grupos

En el grupo Metformina el Apgar al minuto fue de 8.1 ± 0.6 y en el grupo insulina de 8.0 ± 0 puntos ($p=0.540$, t de student). A los 5 minutos, el Apgar en el grupo Metformina fue 9.0 ± 0.0 y en el grupo Insulina fue 9.0 ± 0.0 ($p=1.000$), por lo que no se encontraron diferencias significativas en el Apgar al nacer y a los 5 minutos entre grupos (Figura 1).

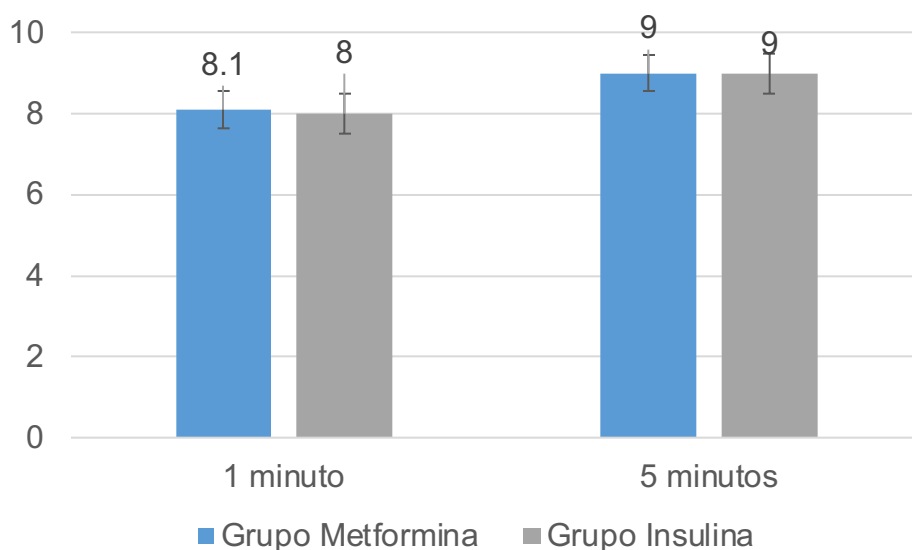


Figura 1. Comparación del Apgar al nacimiento y a los 5 minutos entre grupos.
($p=0.540$, t de Student)

Comparación de la puntuación Silvermann-Andersen entre grupos

Al comparar la puntuación Silvermann-Andersen entre grupos encontramos que, en el grupo Metformina fue 0.2 ± 0.7 puntos y en el grupo Insulina fue 0.7 ± 1.4 puntos ($p=0.003^*$, t de Student) [Figura 2].

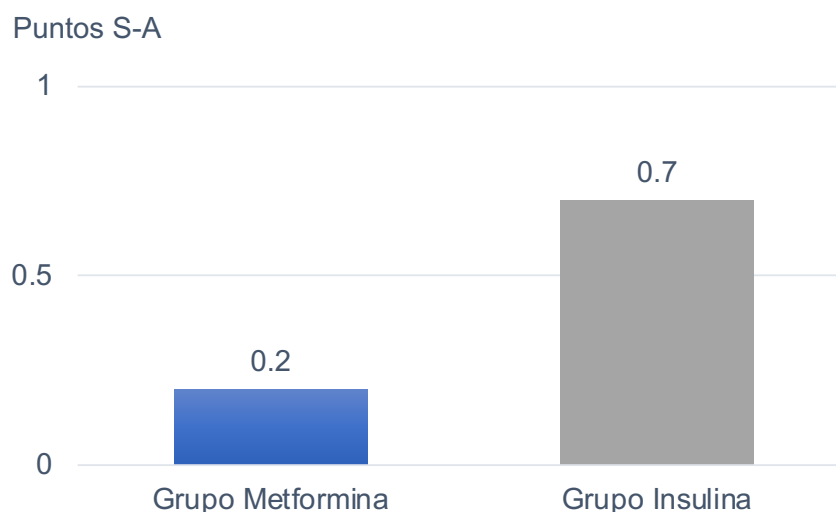


Figura 2. Comparación de la puntuación Silvermann-Andersen entre grupos.
($p=0.003^*$, t de Student)

Comparación del peso al nacer entre grupos

También, se comparó el peso al nacer entre grupos encontrando que, en el grupo Metformina el peso al nacer fue de 3229.7 ± 317.2 gramos y en el grupo Insulina fue de 3364.4 ± 434.7 gramos ($p=0.039^*$, t de Student). Es decir, los neonatos de madres que recibieron metformina tuvieron significativamente un menor peso al nacer que los de madres que recibieron insulina [Figura 3].

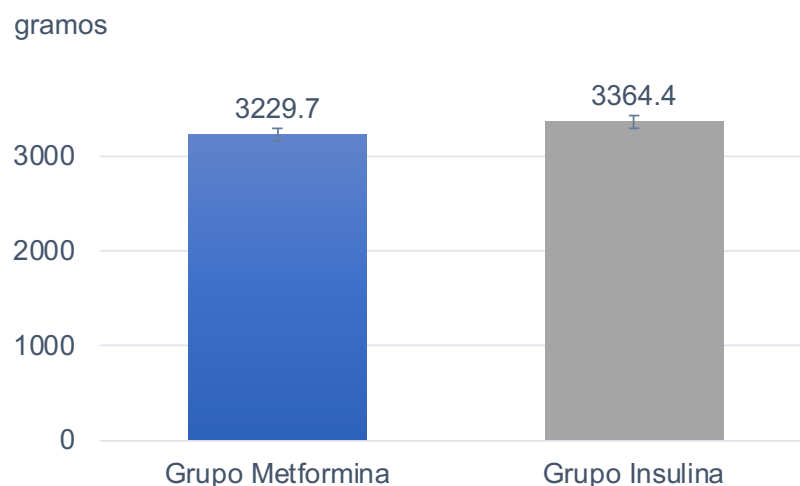


Figura 3. Comparación del peso al nacer entre grupos. ($p=0.039^*$, t de Student)

Comparación de hospitalización y mortalidad entre pacientes que recibieron metformina e insulina

La frecuencia de hospitalización en el Grupo Metformina fue de 2.4% y en el grupo de insulina 15.4% ($p=0.005$, exacta de Fisher), mientras la mortalidad fue de 0% en ambos grupos ($p=1.000$, exacta de Fisher) [Figura 4]. Ahora bien, el Odds Ratio para hospitalización en los que recibieron metformina fue OR: 0.13, IC95% 0.03-0.66, $p=0.005$, exacta de Fisher [Figura 4 y Tabla 3].

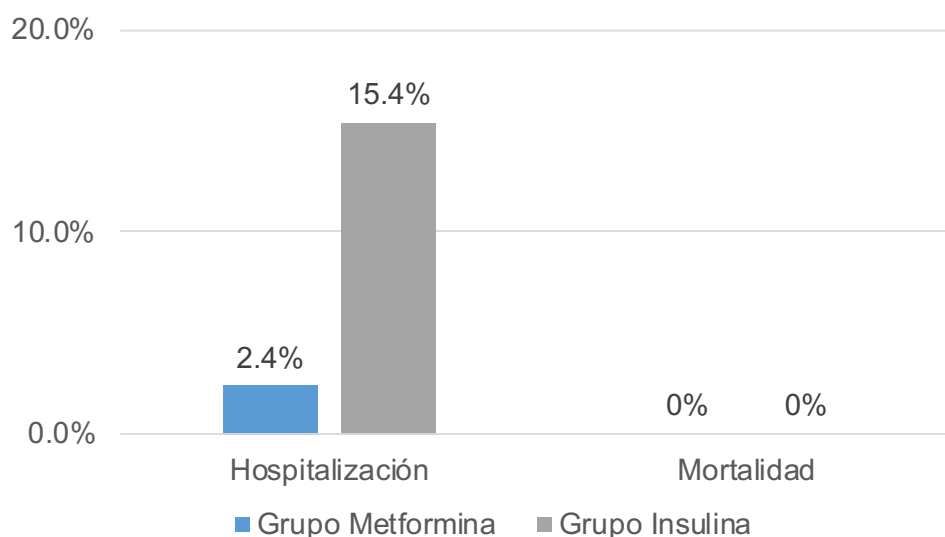


Figura 4. Comparación de la frecuencia de hospitalización y mortalidad entre grupos. (p=0.005, exacta de Fisher)

Tabla 2. Odds Ratio para hospitalización y mortalidad en neonatos de madres con diabetes gestacional en los que recibieron metformina versus los que recibieron insulina

	<i>Odds Ratio</i>	<i>IC95%</i>	<i>Valor de p*</i>
Hospitalización	0.13	0.03-0.66	0.005
Mortalidad	1.00	1.00-1.000	1.000

**prueba exacta de Fisher*

Odds Ratio y frecuencia de nacimientos pretérmino y macrosomía entre pacientes que recibieron metformina e insulina

La frecuencia de nacimientos pretérmino en los que recibieron metformina fue de 1.2%, y en los que recibieron insulina fue de 9.6% (p=0.020, exacta de Fisher). Además, el *Odds Ratio* para nacimientos pretérmino en los que recibieron Metformina fue de OR: 0.34(0.28-0.66, p=0.020) [Tabla 4].

La frecuencia de macrosomía fue de 2.4% en quienes recibieron insulina y de 13.3% en los que recibieron insulina (p=0.016), y el *Odds Ratio* para macrosomía en los que recibieron metformina fue de OR: 0.16(0.03-0.84, 0.016) [Tabla 4].

Tabla 3. Odds Ratio y frecuencia de nacimientos pretérmino y macrosomía entre pacientes que recibieron metformina e insulina

	<i>Grupo M</i> <i>(n=84)</i>	<i>Grupo I</i> <i>(n=52)</i>	<i>Odds Ratio</i> <i>(IC95%)</i>	<i>Valor</i> <i>de p*</i>
--	---------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	------------------------------

Nacimientos pretérmino	1.2(1)	9.6(5)	0.34(0.28-0.66)	0.020
Macrosomía	2.4(4)	13.3(6)	0.16(0.03-0.84)	0.016

*Nacimientos Pretermino (p=0.020, prueba exacta de Fisher) Macrosomia (p= 0.016, prueba exacta de Fisher)*Prueba exacta de Fisher*

Odds Ratio y frecuencia de SDR y TTRN entre pacientes que recibieron metformina e insulina

Finalmente, se estimó el *Odds Ratio* y frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y de taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN) entre pacientes que recibieron metformina e insulina.

La frecuencia de SRD en quienes recibieron metformina fue de 1.2% y en los que recibieron insulina fue de 9.3% (p=0.030, exacta de Fisher). El *Odds Ratio* para SDR en los que recibieron metformina fue OR:0.12(IC95% 0.013-0.999, p=0.030). La frecuencia de TTRN fue de 1.2% y en el grupo insulina de 7.1% (p=0.180, exacta de Fisher). El *Odds Ratio* para TTRN en los que recibieron metformina fue OR:0.163(IC95% 0.02-1.61, p=0.080) [Tabla 5].

Tabla 4. Odds Ratio y frecuencia de SDR y TTRN entre pacientes que recibieron metformina e insulina

	Grupo M (n=84)	Grupo I (n=52)	Odds Ratio (IC95%)	Valor de p*
SDR	1.2(1)	9.3(4)	0.12(0.013-0.999)	0.030
TTRN	1.2(1)	17.1(3)	0.16(0.02-1.61)	0.080

DISCUSIÓN

La diabetes melilitus gestacional es un serio problema de salud en México y el mundo, que se asocia con diversos resultados adversos perinatales en la madre y en el feto(37). Aunque el manejo con metformina o insulina aunque reduce los eventos adversos, poco se sabe sobre las diferencias en los resultados neonatales con el tratamiento a base de metformina o insulina, por lo que, en este estudio comparamos los resultados perinatales en mujeres embarazadas con diabetes gestacional en tratamiento con metformina *versus* insulina. A continuación, analizamos los hallazgos de este estudio.

Primero, la edad de las madres de ambos grupos era similar entre grupos. Lo que, es importante porque una edad materna avanzada se asocia con mayor frecuencia de eventos maternos y neonatales adversos(38,39). De esta manera, al no haber diferencias entre grupos en la edad materna se evita sesgo asociado a diferencias en las características de las madres en ambos grupos, y las diferencias en los resultados pueden atribuirse con mayor seguridad al tratamiento y no a diferencias en el perfil clínico basal.

Segundo, en cuanto al Apgar al minuto y a los 5 minutos no hubo diferencias significativas entre los que recibieron metformina e insulina, pero si hubo significativamente una menor puntuación Silvermann en los neonatos de madres tratadas con insulina, indicando un menor riesgo de distrés respiratorio en neonatos de madres diabéticas que recibieron metformina durante la gestación. Además, la incidencia y riesgo de síndrome de distrés respiratorio fue significativamente menor en los neonatos de madres que recibieron metformina, en comparación con los que recibieron insulina. Esto coincide con algunos estudios como el de Mesdaghinia y cols. quienes encontraron que la dificultad respiratoria en recién nacidos de madres que recibieron metformina fue menor que en de quienes recibieron insulina(40). Por tanto, el tratamiento con metformina, es ventajoso sobre la insulina para reducir

datos de distrés respiratorio según nuestros hallazgos y otros estudios previamente publicados.

Tercero, al comparar el peso neonatal entre grupos, encontramos que los neonatos cuyas madres recibieron metformina tuvieron significativamente menor peso que los de madres que recibieron insulina. Además, el riesgo de macrosomía se redujo 84% en los neonatos cuyas madres recibieron metformina en nuestro estudio. Por lo que, es evidente que la metformina reduce la ganancia de peso neonatal. Esto coincide con otros reportes como el de Sheng y cols. quienes a través de una revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos que la metformina redujo el peso neonatal en 122.8 gramos en comparación con la insulina, y el riesgo de macrosomía en 32%, lo que coincide con nuestros hallazgos(41). En otra revisión sistemática y metanálisis los hijos de madres que recibieron metformina tuvieron significativamente menor peso que los de las madres que recibieron insulina(42). Por lo que, nuestros hallazgos coinciden con lo reportado en la literatura.

Cuarto, los neonatos de madres diabéticas que recibieron metformina tuvieron con menor frecuencia parto pretérmino, y una reducción de 66% del riesgo de nacimiento pretérmino. Esto es distinto a lo reportado en otros estudios como el de Priya y cols. y el de Silva y cols. quienes reportaron menor incidencia de parto pretérmino con insulina que con metformina(43,44). Aunque una revisión sistemática de literatura y metanálisis, no encontró diferencias significativas en la tasa de parto pretérmino con metformina versus insulina (45).

Finalmente, la frecuencia y el riesgo de hospitalización en los neonatos que nacieron de madres con diabetes que recibieron metformina fue significativamente menor que, los que recibieron insulina. Demostrándose que la metformina tiene ventajas sobre la insulina en el manejo de diabetes gestacional porque reduce el riesgo de hospitalización neonatal. Esto coincide, con lo reportado por Sheng y cols. quienes reportaron que la metformina reduce la tasa de ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales(41).

CONCLUSIÓN

Nuestros hallazgos indican que, el tratamiento de la diabetes gestacional durante el embarazo con metformina reduce la frecuencia y riesgo de resultados perinatales adversos incluyendo: hospitalización, síndrome de dificultad respiratoria, nacimiento pretérmino y macrosomía.

Por tanto, se recomienda el uso de metformina para el tratamiento de diabetes gestacional durante el embarazo.

REFERENCIAS

1. Pintaudi B, Fresa R, Dalfrà M, Dodesini AR, Vitacolonna E, Tumminia A, et al. The risk stratification of adverse neonatal outcomes in women with gestational diabetes (STRONG) study. *Acta Diabetol.* 2018;55:1261–73.
2. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2022;377.
3. Silva AL da, Amaral AR do, Oliveira DS de, Martins L, Silva JC. Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93:87–93.
4. Prakash GT, Das AK, Habeebullah S, Bhat V, Shamanna SB. Maternal and neonatal outcome in mothers with gestational diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(6):854.
5. Dirar AM, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes.* 2017;8(12):489.
6. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):47.
7. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A clinical update on gestational diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2022;43(5):763–93.
8. Egan AM, Vellinga A, Harreiter J, Simmons D, Desoye G, Corcoy R, et al. Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. *Diabetologia.* 2017;60:1913–21.
9. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2018;29(11):743–54.
10. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest.* 2017;40:899–909.
11. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2016.

12. Medina-Pérez EA, Sánchez-Reyes A, Hernández-Peredo AR, Martínez-López MA, Jiménez-Flores CN, Serrano-Ortiz I, et al. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Medicina interna de México*. 2017;33(1):91–8.
13. Farahvar S, Walfisch A, Sheiner E. Gestational diabetes risk factors and long-term consequences for both mother and offspring: a literature review. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14(1):63–74.
14. Giannakou K, Evangelou E, Yiallourous P, Christophi CA, Middleton N, Papatheodorou E, et al. Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215372.
15. Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C, Verhaeghe J, Vandeginste S, Verlaenen H, et al. Risk factor screening for gestational diabetes mellitus based on the 2013 WHO criteria. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(6):353–63.
16. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3342.
17. Berberoglu Z. Pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2019;
18. Hod M, Kapur A, McIntyre HD, Committee P of early NCD. Evidence in support of the International Association of Diabetes in Pregnancy study groups' criteria for diagnosing gestational diabetes mellitus worldwide in 2019. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(2):109–16.
19. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes-a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:1–13.
20. Weinert LS. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy: comment to the International Association of

Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. *Diabetes Care*. 2010;33(7):e97–e97.

21. Kong JM, Lim K, Thompson DM. Evaluation of the International Association of the Diabetes In Pregnancy Study Group new criteria: gestational diabetes project. *Can J Diabetes*. 2015;39(2):128–32.
22. Sen C, Yayla M, Api O. Diabetes in Pregnancy: Diagnosis and Treatment. *Donald School Textbook of Diabetic Pregnancy & Ultrasound*. 2018;1.
23. Amorim MMR, Katz L. Gestational Diabetes: Evidence-Based Screening, Diagnosis and Treatment. *Gestational Diabetes*. 2011;41.
24. Goyal A, Gupta Y, Singla R, Kalra S, Tandon N. American diabetes association “standards of medical care—2020 for gestational diabetes mellitus”: a critical Appraisal. *Diabetes Therapy*. 2020;11:1639–44.
25. Association AD. Management of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(5):264–6.
26. Simeonova-Krstevska S, Bogoev M, Bogoeva K, Zisovska E, Samardziski I, Velkoska-Nakova V, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus treated with diet, metformin or insulin. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(5):803.
27. Picón-César MJ, Molina-Vega M, Suárez-Arana M, González-Mesa E, Sola-Moyano AP, Roldan-López R, et al. Metformin for gestational diabetes study: metformin vs insulin in gestational diabetes: glycemic control and obstetrical and perinatal outcomes: randomized prospective trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(5):517.e1-517.e17.
28. Ruholamin S, Eshaghian S, Allame Z. Neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin in compare with insulin: a randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2014;19(10):970.
29. Yu DQ, Xu GX, Teng XY, Xu JW, Tang LF, Feng C, et al. Glycemic control and neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated using glyburide, metformin, or insulin: a pairwise and network meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):199.

30. Tertti K, Ekblad U, Vahlberg T, Rönnemaa T. Comparison of metformin and insulin in the treatment of gestational diabetes: a retrospective, case-control study. *Rev Diabet Stud.* 2008;5(2):95.
31. Balani J, Hyer SL, Rodin DA, Shehata H. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case–control study. *Diabetic Medicine.* 2009 Aug 1;26(8):798–802.
32. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11).
33. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S13–27.
34. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271–81.
35. Rodriguez BSQ, Mahdy H. Gestational Diabetes. 2023 Aug 8 [cited 2024 Feb 1]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545196/>
36. Nankervis A, Price S, Conn J. Gestational diabetes mellitus: A pragmatic approach to diagnosis and management. *Aust J Gen Pract.* 2018 Jul 1;47(7):445–9.
37. Spaight C, Gross J, Horsch A, Puder JJ. Gestational diabetes mellitus. *Novelties in diabetes.* 2016;31:163–78.
38. Vandekerckhove M, Guignard M, Civadier MS, Benachi A, Bouyer J. Impact of maternal age on obstetric and neonatal morbidity: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Feb 10];21(1):1–7. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-021-04177-7>
39. Lu L, Li JH, Dai XF, Wei JB, Chen LH, Hu JF. Impact of advanced maternal age on maternal and neonatal outcomes in preterm birth. *Ginekol Pol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 10];93(2):134–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35072250/>

40. Mesdaghinia E, Samimi M, Homaei Z, Saberi F, Moosavi SGA, 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* [Internet]. 2013 Mar [cited 2024 Feb 10];4(3):327. Available from: [/pmc/articles/PMC3634172/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2434172/)
41. Sheng B, Ni J, Lv B, Jiang G, Lin X, Li H. Short-term neonatal outcomes in women with gestational diabetes treated using metformin versus insulin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Feb 10];60(5):595–608. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00592-022-02016-5>
42. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 10];16(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31386659/>
43. Silva AL da, Amaral AR do, Oliveira DS de, Martins L, Silva MR e., Silva JC. Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Feb 10];93(1):87–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27371343/>
44. Priya G, Kalra S. Metformin in the management of diabetes during pregnancy and lactation. *Drugs Context* [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 10];7. Available from: [/pmc/articles/PMC6012930/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3012930/)
45. Bao L xin, Shi W ting, Han Y xin. Metformin versus insulin for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 10];34(16):2741–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31558075/>

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“RESULTADOS PERINATALES EN MUJERES EMBARAZADAS CON DIABETES GESTACIONAL EN TRATAMIENTO CON METFORMINA VS INSULINA EN EL HOSPITAL GENERAL ISSSTE DE QUERÉTARO”

Folio: _____ Edad materna: _____ años

Número de gestación <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	Silverman _____ puntos
Tratamiento para la diabetes <input type="checkbox"/> Metformina <input type="checkbox"/> Insulina	Peso al nacer _____ gramos
Edad gestacional al nacimiento _____ semanas y días	Hospitalización <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Término al nacer <input type="checkbox"/> Pretérmino <input type="checkbox"/> Término <input type="checkbox"/> Post-término	Macrosomía <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Sexo del neonato <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	Taquipnea transitoria <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Apgar al minuto _____ puntos	Muerte <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Apgar a los 5 minutos _____ puntos	