## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

# Controversias en el uso de la metformina durante el embarazo

## Controversies in the use of metformin during pregnancy

Dra. María Rincon[1]
Dra. Maria Hernandez[1]
Dr. Christopher Alens[1]
Dr. Edson Ibáñez [2]
Dr. Franklin Escobar[3]

**Cómo citar este artículo:**
Rincon M., Hernandez M., Alens C., Ibáñez E., Escobar F.: Controversias en el uso de la metformina durante el embarazo. Rev. Latin. Perinat. (2022) 25:148.

**Fecha de recepción: 05 de mayo 2022**
**Fecha de aceptación: 25 de junio 2022**

**RESUMEN**
La metformina es un medicamento utilizado ampliamente para el control de la diabetes y es también recomendado, en casos de embarazadas afectadas de preeclampsia u obesidad a dosis de 2gr diarios. Su administración es en paralelo con aspirina a partir de la semana 12. A las mujeres con diabetes tipo 2 se les debe administrar en conjunto con insulina. Las pacientes con preeclampsia temprana asociada o no a restricción de crecimiento, así como las personas con diabetes gestacional que no cumplen criterios de OMS y que se encuentran con control dietético en el tercer trimestre de embarazo deben seguir 1.5 gr diarios. No hay evidencia que relacione efectos adversos de la metformina en el feto y/ neonato, niño o adulto a largo plazo y según el criterio obtenido en esta revisión, su uso será mucho más frecuente conforme la evidencia asocie la mejoría de los resultados perinatales
PALABRAS CLAVE: Metformina. Diabetes y Embarazo. Lineamientos clínicos.

**ABSTRACT**
Metformin is a drug widely used to control diabetes and is also recommended in cases of pregnant women affected by preeclampsia or obesity at a dose of 2g daily. Its administration is in parallel with aspirin from week 12. Women with type 2 diabetes should be administered in conjunction with insulin. Patients with early preeclampsia associated or not with growth restriction, as well as people with gestational diabetes who do not meet WHO criteria and who are under dietary control in the third trimester of pregnancy, should follow 1.5 g daily. There is no evidence linking adverse effects of metformin in the fetus and/or neonate, child, or adult in the long term, and according to the criteria obtained in this review, its use will be much more frequent as the evidence associates improvement in perinatal outcomes.
KEY WORDS: Metformin. Diabetes and Pregnancy. Clinical guidelines.

**INTRODUCCIÓN**
La metformina es uno de los hipoglicemiantes orales más frecuentemente usados. Se inició su uso en los 60s en Europa y a mediados de los 90s en los Estados Unidos (1-3). Es una Biguanida relacionada con la disminución de la resistencia a la insulina, que ha sido utilizada por más de 40 años durante el embarazo. Atraviesa la placenta, pero con un buen control glicémico en la madre no se reporta asociada a efectos adversos en el neonato, (4).

La metformina ha sido considerada como fármaco de primera línea de tratamiento en la diabetes gestacional y como coadyuvante ideal de la insulina en la diabetes pregestacional. Sin embargo, recientemente se ha desestimado su uso. (5,6) por lo que en este reporte se expondrán las controversias de su administración durante el embarazo.

Mecanismo de acción de la metformina:
Este medicamento controla los niveles de glucosa principalmente postprandial y basal mediante la reducción hepática de glucosa, inhibiendo la gluconeogenesis y la glucogenólisis. En el musculo, mejora la captación periférica de glucosa y su utilización. Incrementa la sensibilidad a la insulina a nivel periférico. Retrasa la absorción intestinal de glucosa, sin tener efecto en la producción de insulina, por lo que es un medicamento seguro, dado que no se

Hospital San Vicente de Paúl
Medico General 1
Médico Residente 2 de UCIMED 2
Gineco Obstetra y Perinatologo 3
Heredia. Costa Rica

asocia a hipoglucemia. (6). Esto representa ventajas importantes para ser indicada en diabetes gestacional y pregestacional tipo 2, dado que la base de la fisiopatología de estas dos entidades es la resistencia a la insulina (1). La metformina tiene un efecto positivo en este campo, como tratamiento único en la diabetes gestacional leve que no cumple criterios de OMS (7) y como esquema conjunto con la insulina en la diabetes pregestacional, en busca de la disminución de las dosis y de sus aumentos durante el embarazo.

Antecedentes de recomendaciones de la metformina en el embarazo.
Previo al 2013, los hipoglicemiantes orales eran principalmente utilizados en el embarazo para el tratamiento de la diabetes gestacional y con menos frecuencia, en la diabetes pregestacional. La metformina cruza la placenta, sin ninguna asociación a teratogenicidad.

El medicamento más popular para control era la Glibenclamida, que posteriormente se dejó de recomendar porque se demostró que era inferior al ideal, con un mayor riesgo de macrosomía. (8). En el 2013, la ACOG (1) recomienda la metformina como tratamiento de primera línea para control de la diabetes gestacional, dirigido a pacientes que no cumplen criterio de OMS, con glicemia en ayunas menor a 110-115 mg/dl y al azar menor a 200mg/dl. En el tercer trimestre de la gestación, el control glicémico con metformina podría fallar hasta en 43% de los casos y requerir insulina para un adecuado control. (5). En 2016 (8) un metaanálisis comparo las combinaciones y el uso individual de metformina, glibenclamida, insulina y metformina con insulina encontrando que este último era el ideal y que la metformina sola o la insulina sola, eran equivalentes en el control de la embarazada con diabetes gestacional, por lo que ambos esquemas deberían ser recomendados como primera línea de tratamiento.

En el 2018 y 2021 ACOG (6) y ADA (7) hacen publicaciones que eliminan a la metformina como medicamento de primera línea (1-2), inmediatamente la Sociedad de Medicina Materno Fetal (SMFM), presenta una reacción a estas publicaciones mencionando que no hay evidencia nueva o diferente que produzca la necesidad de hacer un cambio tan drástico con respecto a la metformina y consideran que debería seguir siendo un medicamento de primera línea (11). Esto ha llevado a que muchos centros eliminen el uso de metformina en sus hospitales y en otras guías nacionales a nivel mundial que siguen las guías de ACOG.

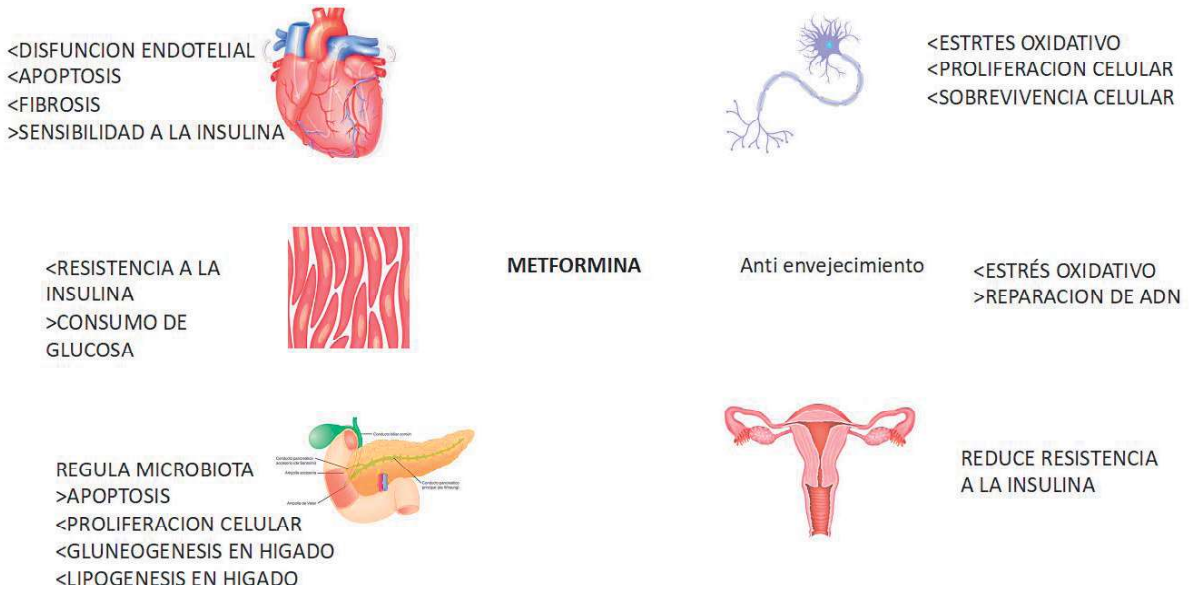
Antecedentes de efectos a largo plazo
En el 2011 (8) se publicó el seguimiento inicial de un grupo de niños expuestos a metformina en el embarazo, con vigilancia durante los 2 años de vida. Esta serie asociaba a niños sin teratogenicidad, con perfil de distribución de grasa positivo y disminución de grasa visceral, que podría ser respuesta a la epidemia de obesidad y diabetes.

Este mismo estudio (8) tiene un seguimiento hasta los 9 años, sin encontrar resultados adversos. Sin embargo, encontró que no hay resultados totales significativamente diferentes entre los grupos que utilizaron insulina o metformina, más bien hace una diferencia entre dos grupos poblacionales: Adelaide y Auckland. Los resultados totales son positivos para el uso de metformina. Los de la población de Adelaide que tenían valores glicémicos mayores y mayor consumo de calorías fueron positivos para el uso de metformina. Los de Auckland, que eran mujeres delgadas y con menor consumo de calorías registró diferencia en las medidas antropométricas a los 7-9 años sin efecto adverso, lo que deja aún más claro en qué grupo de pacientes se debe utilizar la metformina. (10)

Efectos de la metformina a nivel materno
De la misma forma en que la metformina se relaciona en las pacientes no embarazadas con una mejora en el perfil metabólico, en las obesas embarazadas no diabéticas (12), se relaciona con disminución de la ganancia de peso, lo que puede hacer pensar que el control de peso en estas pacientes es de vital importancia, dada la asociación de la ganancia de peso y preeclampsia, desarrollo de diabetes , macrosomía fetal y riesgo de distocia.

Otro efecto de la metformina es la disminución de riesgo de preeclampsia en el grupo de pacientes que la toman (13), además del control de peso como mecanismo de disminución de riesgo. Su mecanismo de acción se relaciona con disminución del factor soluble de tirosinkinasa, lo que se puede asociar no solo como prevención de preeclampsia, sino también como tratamiento de una enfermedad placentaria instaurada (14).

**FIGURA 1. EFECTOS DE LA METFORMINA EN DIFERENTES ÓRGANOS**




**Modificado de L. Nguyen et al. / EBioMedicine (2018) 35:394–40**

En el estudio de MIF-TOFU (8) se suspendió la metformina en pacientes con enfermedad placentaria; sin embargo, con los hallazgos encontrados en esta revisión, la recomendación debe ser utilizar metformina en enfermedad placentaria temprana, con el potencial uso de estatinas para prolongar el embarazo y disminuir el deterioro materno. Si bien, no es claro el efecto de la metformina sobre la amenaza de parto pretérmino de origen placentario o de la restricción de crecimiento, se considera que podría tener efecto sobre la reducción de la patología isquémica placentaria en total. (15-16).

Recientes evidencias (17,19,21) muestran que la reducción de preeclampsia con aspirina es insuficiente en pacientes con múltiples factores de riesgo, sin embargo, la metformina es uno de los tratamientos adjuntos cuando el perfil de riesgo es metabólico, como ocurre en obesas, diabéticas gestacionales y pregestacionales, intolerancia a los carbohidratos, entre otras.(17).

**Efecto de la metformina sobre el feto.**

La evidencia muestra que la metformina puede tener efectos profundos a nivel metabólico. Su mecanismo de acción y efectos pueden inducir programación en el feto, generando cambios con efectos palpables a largo plazo. Los hallazgos en series de pacientes bien seleccionadas orientan a identificar resultados positivos con menor tendencia a obesidad o diabetes en la vida adulta. (18)

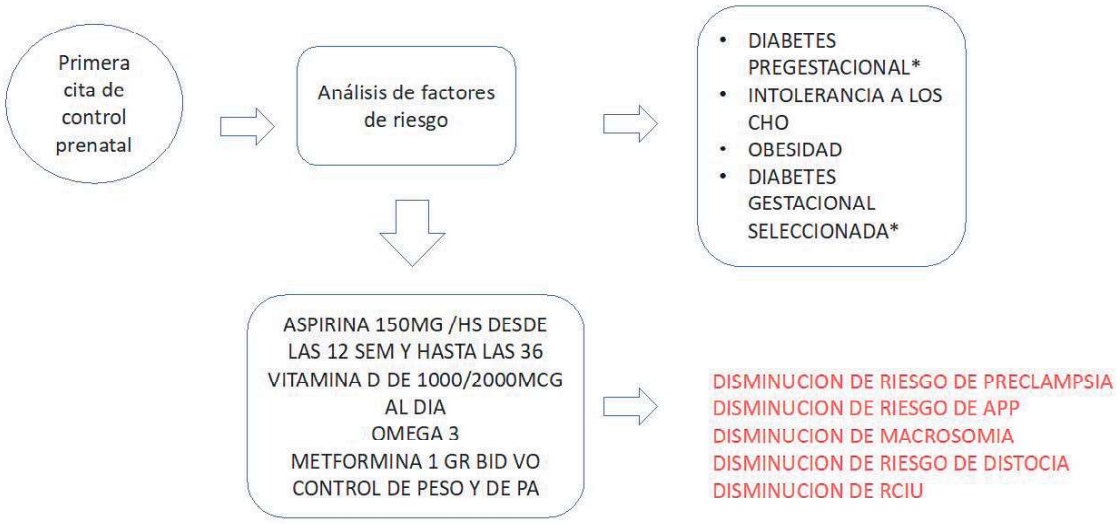
La gran variedad de situaciones en las que se recomienda la metformina está directamente relacionada con los múltiples efectos que podrían tener en el feto, ya que cruza la placenta y sus concentraciones pueden ser menores o iguales a las registradas en sangre materna.

La metformina regula la apoptosis, la resistencia a la insulina, la proliferación celular, la inflamación y la oxidación. Múltiples órganos participan de su acción. Su efecto total en el feto en desarrollo y en el adulto son diversos y positivos. **Fig 1.**

Paradoja de la evidencia aplicada a la metformina

Los cambios en medicina se deben realizar con base en la evidencia científica, pero no siempre el proceso ocurre así, aún en el manejo de una patología clásica como la diabetes, en que el tamizaje en dos pasos recomendado por ACOG o la evaluación en un solo paso recomendada por la SMFM, se hallan en posiciones divergentes. (1-5).

**FIGURA 2. USO DE METFORMINA EN EL EMBARAZO.**




Es por eso que de acuerdo a la evidencia, se sugiere que la metformina debe continuar como medicamento de gran importancia en el embarazo. (19-22) **Fig 2.**

## DISCUSIÓN

Nuestro centro recolecta datos epidemiológicos sobre los resultados de las pacientes que han sido tratadas con metformina. La evidencia es clara en señalar, que en pacientes bien seleccionadas, este fármaco tiene excelente efecto al aplicarse en el control glicémico de la diabetes gestacional. Su respuesta es superior si se usa de forma conjunta con insulina, esquema común en diabéticas pregestacionales tipo 2, que cumplen con el perfil metabólico para usar en paralelo la metformina (8).

Se debe cuidar el uso de metformina en diabéticas tipo 1 embarazadas, porque la evidencia muestra efecto adverso a largo plazo en niños de mujeres delgadas. (10). El uso de metformina está asociado a disminución de riesgo de patología isquémica placentaria (preeclampsia y potencialmente RCIU y APP).

El abordaje de los factores de riesgo para reducir preeclampsia debe ser multifactorial, más aún en enfermedad placentaria, en donde se requiere la prolongación del embarazo menor a 28 semanas. (23-24-25).

Es importante señalar que no hay evidencia que relacione efectos adversos de la metformina en el feto y/ neonato, niño o adulto a largo plazo y según el criterio obtenido en esta revisión, su uso será mucho más frecuente conforme la evidencia asocie la mejoría de los resultados perinatales (24).

## CONCLUSIONES

Deben seguir metformina:

Las embarazadas con obesidad deben iniciar 2gr diarios, en paralelo con aspirina a partir de la semana 12.

Las mujeres con diabetes tipo 2 se deben administrar en conjunto con insulina;

Las pacientes con preeclampsia temprana asociada o no a restricción de crecimiento, así como las personas con diabetes gestacional que no cumplen criterios de OMS y que se encuentran con control dietético en el tercer trimestre de embarazo deben seguir 1.5 gr diarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ACOG Practice Bulletin Gestacional Diabetes mellitus feb 2013

2. Bailey C. American Association of Diabetes Guidelines, Diabetes Care. (2022) 60(9):1566-1576.

3. Rena G. Diabetes in pregnancy. Diabetologia. 2017; 60(9): 1577–1585. Published online 2017 Aug

3. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z
4. SOGC Diabetes clinical practice guideline. Diabetes (2019) 1814-1825.e1,
5. Nguyen L. et al. Metformin from mother to unborn child – Are there unwarranted effects? EBioMedicine 35 (2018) 394–40.
6. Brown N. Diabetes in pregnancy: A comparison of guidelines ACOG Practice Bull. Diabetes Updates, 2021
7. Balsells M. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ (2015)350:h102 doi: 10.1136/bmj.h102
8. Albert M. Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU) Diabetes Care (2011) 34:2279–2284
9. Peters M. Long-term effects of metformin use in gestational diabetes mellitus on offspring health World J Diabetes 2016 November 15; 12(11): 1812-1817
10. SMFM: Statement Pharmacological treatment of gestacional diabetes (2018) may 324
11. Syngelaki A. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus N. Engl J Med 2016 Feb 4;374(5):434-43.
12. Kallafat E. .Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials Ultrasound Obstet Gynecol 2018 Dec;52(6):706-714.
doi: 10.1002/uog.19084. Epub 2018 Nov 1
13. Baschat A. Ultrasound first trimester screening. Obstet Gynecol 2015, 119-129
14. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, et al. Metformin as a prevention and treatment for pre-eclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunc- tion. Am J Obstet Gynecol 2016;214:356. e1-15
15. Bryant J. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial OBST GYNEC (2020) 395: 285-293
16. Cluber C. Use of metformin to prolong gestation in preterm pre-eclampsia: randomised, double blind, placebo controlled trial
BMJ 2021;374:n2103
17. Gyamfi-Bannerman C. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. New Engl J Med 2016;374:1311-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1516783
18. Ninan K. Evaluation of long term aoutcomes associated with preterm expousure to ante natal steroids, Jama Pediatrics 2022
19. SOGC Clinical practice guideline (2020) 806-812, June 01, 2020
20. Scott J. Updated nice guidance on miscarriage using progesterone to help prevent pregnancy loss. Amer J Obstet Gynecol (2021) 159: 212
21. Stevens J. The effects of progesterone treatment on nuchal translucency in women with threatened miscarriage The effects of progesterone treatment on nuchal translucency in women with threatened miscarriage J. Obstet Gynaec (2020) 41:1533
22. Xian Wang Comparison of Insulin, Metformin, and Glyburide on Perinatal Complications of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis Gynecol Obstet Invest.2021;86(3):218-230. doi: 10.1159/000515893.Epub 2021 May 12.,

**DIRECCIÓN DE LOS AUTORES**
**Dr. Franklin Escobar**
**escobar.franklin23@gmail.com**
**Heredia. Costa Rica**