



**Dra María J. Picón César**

FEA Endocrinología y Nutrición  
Responsable Unidad Diabetes y Embarazo  
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga



# METFORMINA, otro nuevo actor en el tratamiento de la diabetes gestacional

## INTRODUCCIÓN

Denominamos diabetes gestacional (DG) a toda aquella diabetes que se diagnostica o es conocida por primera vez en el transcurso de un embarazo. Para su diagnóstico, es preciso realizar pruebas de sobrecarga oral de glucosa que, generalmente, se llevan a cabo al final del segundo trimestre (entre las semanas 24 y 28 de gestación). En aquellas mujeres en las que exista una sospecha alta, la prueba

de sobrecarga de glucosa se realiza desde el primer trimestre.

Es una diabetes que, generalmente, no se presenta con niveles muy altos de glucosa y suele cursar sin síntomas por parte de la madre. Sin embargo, un insuficiente control de los niveles de glucosa puede ocasionar complicaciones tanto para el curso del embarazo como para el recién nacido. Por ejemplo, las mujeres con DG tienen una mayor predisposición

a tener complicaciones hipertensivas en el embarazo. En el caso del feto, si los niveles de glucosa no se controlan adecuadamente, puede llevar a un crecimiento fetal excesivo (macrosomía) lo cual puede ocasionar complicaciones en el momento del parto. Además, a largo plazo, la DG durante un embarazo ha demostrado ser un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares (no sólo diabetes) tanto para la madre como para su hijo. »

## » TRATAMIENTO DE LA DG

Tras el diagnóstico de la DG es importante establecer los objetivos de los niveles de glucosa que serán 95 mg/dL en ayunas y 140 mg/dL a la hora de cualquiera de las tres comidas principales. Para conseguir dichos objetivos, se implementarán inicialmente medidas dietéticas y de ejercicio físico en la gestante. En la mayoría de los casos, se podrán alcanzar unos niveles adecuados de glucosa con una alimentación adecuada y un plan de ejercicio físico regular y adaptado a la mujer y a su condición de gestante. Sin embargo, hasta un 30-40% de las mujeres va a requerir tratamiento farmacológico adicional a las medidas higiénico-dietéticas.

En estos casos, el tratamiento de elección va a ser la insulina siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica actualmente vigente. El tratamiento insulínico será temporal y generalmente se va a poder suspender tras el parto. Sin embargo, el inicio de la insulino terapia suele generar en la madre preocupación y rechazo. El hecho de ser un fármaco inyectable implica la necesidad de educación diabetológica puesto que es fundamental una adecuada técnica de inyección, conocer bien la conservación y manipulación de la insulina ya que es un fármaco que requiere de cadena de frío.

Además, las hipoglucemias que eventualmente pueden ocurrir cuando se instaura un tratamiento con insulina, angustian mucho a la madre gestante porque los síntomas de las mismas, que probablemente hasta ahora nunca habían experimentado, no sólo son desagradables para la madre, sino que piensan con frecuencia estar haciendo algo malo para su hijo.

## ¿EXISTEN ALTERNATIVAS A LA INSULINA PARA LA DIABETES GESTACIONAL?

Desde hace años, se lleva trabajando con fármacos alternativos a la insulina en la DG. Los dos grupos farmacológicos que más se han estudiado en este sentido han sido las sulfonilureas y la metformina. Ambos son fármacos orales que son bien conocidos en el manejo de la diabetes tipo 2 fuera de la gestación y se llevan utilizando muchos años.

En el caso de las sulfonilureas, los resultados no han sido muy esperanzadores puesto »

## A LARGO PLAZO, LA DIABETES GESTACIONAL DURANTE UN EMBARAZO HA DEMOSTRADO SER UN FACTOR DE RIESGO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES TANTO PARA LA MADRE COMO PARA SU HIJO





que parece que, aunque son eficaces en el control de los niveles de glucosa, son fármacos que producen también hipoglucemias en la madre, inducen una mayor ganancia de peso tanto en la madre como en el feto y en el momento del parto también se ha visto que aumenta las hipoglucemias en el recién nacido en las primeras horas de vida. Por tanto, este grupo farmacológico no se plantea para su uso en DG.

Sin embargo, la metformina, en numerosos trabajos ha demostrado no sólo ser un fármaco con eficacia parecida a la insulina en cuanto a control glucémico, sino que no ocasiona hipoglucemias, facilita una menor ganancia de peso en la madre y el recién nacido. Algunos trabajos apuntan a un beneficio en cuanto complicaciones hipertensivas en la gestación y menor tasa de hipoglucemias neonatales.

Indiscutiblemente, la alternativa de un fármaco oral frente a un inyectable es mucho más atractiva para la madre y por tanto es mejor aceptado por ellas como así lo demuestran prácticamente todos los trabajos publicados hasta la fecha y en los que se ha valorado el grado de satisfacción con el tratamiento. Una gran mayoría de las mujeres que usaron metformina en una gestación desearían usar-

la de nuevo en caso de nuevo embarazo. Además, a diferencia de la insulina, no requiere educación diabetológica, lo cual es también una ventaja cara a los escasos recursos humanos de los que, desgraciadamente, disponemos.

### ENTONCES ¿CUÁLES SON LOS INCONVENIENTES PARA EL USO DE LA METFORMINA EN LA DG?

Vistas las ventajas mencionadas más arriba, parece inexplicable que siga siendo la insulina el fármaco de primera línea para el tratamiento de la DG. Sin embargo, existen algunas sombras que no le hacen ascender al primer escalón de tratamiento. Vamos a desgranar los aspectos que podrían ser negativos para su uso en la DG:

**1.- Efectos secundarios:** Como cualquier fármaco, la metformina tiene efectos secundarios, siendo en este caso los más frecuentes molestias gastrointestinales y diarrea. En los trabajos publicados y en nuestra experiencia propia, a pesar de que la situación de embarazo en sí misma es proclive a presentarse con molestias digestivas, si el fármaco es introducido de forma gradual no suele motivar el rechazo de las pacientes y en muy pocos

casos hay que retirarlo por intolerancia digestiva.

**2.- Necesidad de rescate con insulina:** hasta un 20-40% de las mujeres que inician el tratamiento de su DG con metformina, van a requerir insulina adicional. Sin embargo, en estos casos, tanto la cantidad de insulina como el número de inyecciones diarias será menor que si no hubiesen usado inicialmente la metformina. En estos casos, a pesar de usar la insulina adicionalmente a la metformina, se mantienen los beneficios en cuanto a menor ganancia de peso materna y complicaciones hipertensivas del embarazo.

**3.- Paso placentario:** la metformina es un fármaco que, sin lugar a duda, atraviesa la barrera placentaria. A las pocas horas de haberlo tomado la madre se pueden medir niveles del fármaco en circulación placentaria. Esto es un hecho indiscutible y conocido y que probablemente es el motivo por el cual en la ficha técnica no se recomienda su uso en el embarazo. Sin embargo, dicho paso placentario no ha demostrado ocasionar efectos deletéreos en el feto, al menos a corto plazo. Incluso algunos autores, plantean que el fármaco en circulación fetal podría tener un efecto protector para el feto en tanto »

## DESDE HACE AÑOS, SE LLEVA TRABAJANDO CON FÁRMACOS ALTERNATIVOS A LA INSULINA EN LA DIABETES GESTACIONAL. LOS DOS GRUPOS FARMACOLÓGICOS QUE MÁS SE HAN ESTUDIADO EN ESTE SENTIDO HAN SIDO LAS SULFONILUREAS Y LA METFORMINA

» en cuanto previene una excesiva ganancia de peso.

**4.- Efectos a largo plazo:** este es quizá el aspecto más difícil de estudiar, si el uso del fármaco en la DG por parte de la madre puede tener algún efecto a largo plazo en los hijos. Aunque tradicionalmente se menciona que “no existen datos a largo plazo”, realmente esto no es del todo cierto puesto que los primeros trabajos que se publicaron sobre el uso de metformina en el embarazo ya tienen unos años (el estudio pivotal publicado por Rowan et al. data del año 2008) y estos autores han hecho nuevos estudios de seguimiento de estos hijos de madres con DG que usaron metformina. Los datos de los que disponemos en la actualidad no se extienden más allá de los 12 años y todos los resultados son muy consistentes existiendo un gran acuerdo entre ellos. Parece ser que, a largo plazo, los hijos de las madres que usaron metformina en la gestación tienen tendencia a un mayor peso.

Sin embargo, siguen existiendo áreas de incertidumbre porque no podemos hablar de datos a largo plazo cuando estos niños no han alcanzado la edad adulta. Tampoco sabemos si ese mayor peso podría guardar relación con el inicio de la pubertad y si eso puede estar relacionado con un mayor riesgo cardiovascular, en el futuro. En aquellos trabajos en los que se ha analizado mediante impedanciometría la composición corporal de estos niños, se ha visto que existe un aumento de grasa subcutánea y no visceral, por tanto, sin tanta repercusión sobre la salud cardiovascular. Aún es pronto para saber qué interpretación le podemos dar a estos datos.

### ENTONCES ¿EXISTE HUECO PARA LA METFORMINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DG?

Después de todo lo expuesto, es necesario decir que la mayoría de las recomen-

daciones actuales sitúan a la metformina como segundo escalón de tratamiento en algunos casos concretos en los que el beneficio supera el riesgo.

#### Estas circunstancias son:

- Rechazo expreso de la madre a la insulina
- Alto riesgo de hipoglucemia en el tratamiento con insulina
- Dificultad para seguimiento de la madre.

### POR ÚLTIMO

Es necesario remarcar que en la ficha técnica de la metformina se menciona expresamente que no se use en la gestación y, en caso de plantear su uso es muy importante informar a la mujer del paso transplacentario del fármaco y ser cuidadoso planteando la situación de beneficio-riesgo sobre la que se le aconseja su uso. **D**

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008 May 8;358(19):2003-15. doi: 10.1056/NEJMoa0707193. Erratum in: *N Engl J Med*. 2008 Jul 3;359(1):106.
- Ijäs H, Väärasmäki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebeling T, Saarela T, Raudaskoski T. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. *BJOG*. 2011 Jun;118(7):880-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02763.x. Epub 2010 Nov 18.
- Tertti K, Ekblad U, Koskinen P, Vahlberg T, Rönnemaa T. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Mar;15(3):246-51. doi: 10.1111/dom.12017. Epub 2012 Oct 24.
- Picón-César MJ, Molina-Vega M, Suárez-Arana M, González-Mesa E, Sola-Moyano AP, Roldan-López R, Romero-Narbona F, Olveira G, Tinahones FJ, González-Romero S. 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 Nov;225(5):517.e1-517.e17.
- Quyang H, Wu N. Effects of Different Glucose-Lowering Measures on Maternal and Infant Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Network Meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2021 Oct;12(10):2715-2753. doi: 10.1007/s13300-021-01142-7. Epub 2021 Sep 4.
- McGrath RT, Glastras SJ, Hocking S, Fulcher GR. Use of metformin earlier in pregnancy predicts supplemental insulin therapy in women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Jun;116:96-9. doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.051. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27321322.
- Brand KMG, Saarelainen L, Sonajalg J, Boutmy E, Foch C, Väärasmäki M, Morin-Papunen L, Schlachter J; CLUE Study Group, Hakkarainen KM, Korhonen P. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022 Jan;10(1):e002363.
- 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*. 2019 Aug 6;16(8):e1002848.