

# TRASTORNOS HIPERTENSIVOS EN MUJERES EMBARAZADAS CON DIABETES GESTACIONAL BAJO TERAPIA CON INSULINA VERSUS METFORMINA: UNA REVISIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA.

*Isabel Bastos<sup>1</sup>, Vânia de Oliveira<sup>2</sup>, Flávia Gonçalves<sup>2</sup>, Ângela Sousa Silva<sup>3</sup>, Miguel Saraiva<sup>4</sup>, Maria Tarrío<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>USF Vimaranes, ACeS Alto Ave, Portugal. <sup>2</sup>USF São Nicolau, ACeS Alto Ave, Portugal. <sup>3</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia, Centro hospitalario do Médio Ave, Portugal. <sup>4</sup>Servicio de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Centro Hospitalario Universidad de Oporto, Portugal.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(3): 158-172

## RESUMEN

**Objetivo:** La Diabetes Gestacional (DG) confiere un aumento significativo del riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo. El objetivo de este artículo fue analizar el impacto de la utilización de metformina, comparativamente con insulina, en embarazadas con DG en el desarrollo de hipertensión gestacional (HG) y preeclampsia (PE).

**Métodos:** Se realizó una búsqueda de artículos publicados entre enero 2010 y diciembre 2021 en las bases de datos *PubMed, Cochrane, DARE, National Guideline ClearingHouse, Evidence Based Medicine Online, Guidelines Finder, Canadian Medical Association Practice Guidelines*. Se siguió la declaración PRISMA y se utilizó la escala SORT para asignar niveles de evidencia y fuerza de recomendación (FR).

**Resultados:** Se identificaron 158 artículos y se seleccionaron 11 que cumplieron los criterios de inclusión: 10 revisiones sistemáticas y/o metaanálisis, y un estándar de orientación clínica. En total, este artículo se basó en 11 estudios, con 2415 participantes, 1204 tratados inicialmente con metformina y 1211 con insulina.

**Conclusión:** Relativo al riesgo de HG, todos los artículos mostraron que la metformina se asocia a una disminución estadísticamente significativa de riesgo, en comparación con la insulina (FR A). En cuanto al desarrollo de PE, algunos artículos mostraron una reducción, pero no fue estadísticamente significativa. La elección del antidiabético en la DG debe considerar no solo el control glucémico, sino beneficios indirectos, como la reducción del riesgo de trastornos hipertensivos. Se necesitan estudios adicionales para determinar su impacto en otros resultados, así como efectos a largo plazo.

**Palabras clave:** Diabetes gestacional; hipertensión gestacional; preeclampsia; metformina; insulina.

## HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES ON INSULIN VERSUS METFORMIN THERAPY: AN EVIDENCE-BASED REVIEW.

### ABSTRACT

**Objective:** Gestational Diabetes (GD) confers a significant increase in the risk of hypertensive disorders of pregnancy. The purpose of this study was to compare treatment with insulin versus metformin, in pregnant women with GD, regarding the development of gestational hypertension (GH) and preeclampsia (PE).

**Methods:** A search of articles published between January 2010 and December 2021 was carried out in the databases PubMed, Cochrane, Database of Abstracts of Reviews of Effects, National Guideline ClearingHouse,

---

Artículo recibido en: junio 2022. Aceptado para publicación en: septiembre 2022.

Dirigir correspondencia a: Isabel Bastos. Email: isabel.bastos.24@gmail.com

Evidence Based Medicine Online, Guidelines Finder, and Canadian Medical Association Practice Guidelines. PRISMA guidelines were followed, and the SORT scale was used to assign levels of evidence and strengths of recommendation (SOR).

**Results:** One hundred fifty-eight articles were identified and 11 that met the inclusion criteria were selected: 10 systematic reviews and/or meta-analyses and one clinical guideline. In total, this article was based on 11 studies, with 2415 participants, 1204 initially treated with metformin and 1211 with insulin.

**Conclusion:** Regarding the risk of GH, all articles included showed that metformin is associated with a statistically significant decrease in this risk, compared to the use of insulin (SOR A). Regarding the development of PE, some articles showed a reduction, but it was not statistically significant. The choice of antidiabetic in GD must consider not only glycemic control, but also indirect benefits, such as the reduction of the risk of hypertensive disorders. Additional studies are needed to determine the impact of metformin on other outcomes, as well as to assess long-term effects.

**Keywords:** Gestational Diabetes; Gestational Hypertension; Preeclampsia; Metformin; Insulin.

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Gestacional (DG) se define como un subtipo de hiperglucemia diagnosticado por primera vez durante el embarazo<sup>1</sup>. La DG confiere un aumento significativo en el riesgo de desarrollo de complicaciones maternas y fetales, como el aborto espontáneo, las anomalías fetales, la preeclampsia (PE), la macrosomía y la hipoglucemia neonatal<sup>2</sup>.

Con respecto a las complicaciones maternas, las mujeres con DG tienen mayor riesgo de hipertensión en el embarazo, Hipertensión Gestacional (HG), PE y Eclampsia, que representa la segunda causa de muerte materna directa. Las complicaciones hipertensivas del embarazo pueden provocar hemorragia intracerebral, desprendimiento de placenta, restricción del crecimiento intrauterino, prematuridad y muerte intrauterina. En este sentido, además del control glucémico, el control de la presión arterial resulta ser un aspecto relevante en mujeres con DG<sup>3</sup>.

Durante años, la terapia con insulina ha sido el tratamiento farmacológico de primera línea para la DG no controlada con intervención no farmacológica. Sin embargo, este enfoque es bastante exigente en el seguimiento de los valores glucémicos diarios para evitar la hipoglucemia neonatal y, al mismo tiempo, mantener el control glucémico<sup>4</sup>. También puede haber un aumento de apetito y aumento de peso, además de la necesidad

de la administración inyectable<sup>5</sup>. Una alternativa lógica sería una opción de tratamiento oral que sea a la vez segura, eficaz, económica y más aceptable para la mujer embarazada con DG<sup>4</sup>.

La metformina es una biguanida que previene la gluconeogénesis hepática y aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina<sup>6</sup>. Aunque tradicionalmente se evita en el embarazo, debido a su riesgo potencial de hipoglucemia neonatal y teratogenicidad asociada a su transmisión placentaria, cada vez hay más evidencia sobre su seguridad y eficacia<sup>5</sup>. Así, el uso de metformina durante el embarazo ha ganado espacio, demostrando su eficacia en el tratamiento de la DG, y que puede estar asociada a algunos beneficios, concretamente en la prevención de la PE<sup>6</sup>.

Ante esta incertidumbre, este trabajo se realizó para analizar el impacto del uso de metformina, comparativamente al uso de insulina, en mujeres embarazadas con DG en el desarrollo de trastornos hipertensivos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Tipo de trabajo:** Revisión bibliográfica basada en la evidencia.

**Diseño y descripción del procedimiento:** La Tabla I resume los criterios de inclusión y exclusión utilizados en este estudio.

**Tabla I.** Criterios de inclusión y exclusión utilizados en la metodología.

Criterios	Inclusión	Exclusión
<b>Población</b>	Embarazadas con Diabetes Gestacional bajo tratamiento farmacológico	Diabetes Mellitus antes del embarazo.
<b>Intervención</b>	Tratamiento con metformina (con o sin insulina).	Otros tratamientos.
<b>Comparación</b>	Tratamiento con insulina.	Otros tratamientos.
<b>Resultado</b>	Desarrollo de trastornos hipertensivos en el embarazo (hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia).	Otros resultados.
<b>Diseño del Estudio</b>	Metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorios y guías clínicas.	Revisiones clásicas, artículos de opinión, estudios observacionales y ensayos clínicos no aleatorizados y/o controlados.

Los estudios elegibles fueron Metaanálisis (MA), Revisiones Sistemáticas (RS), Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados (ECAC) y Estándar de Orientación Clínica (EOC) que: analizaron a mujeres embarazadas diagnosticadas con DG en cualquier trimestre del embarazo bajo tratamiento farmacológico (metformina con o sin insulina versus insulina); y que demostró resultados relacionados con el desarrollo de trastornos hipertensivos en el embarazo (HG, PE, eclampsia).

Se excluyeron las embarazadas con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus; estudios que utilizaron otros comparadores, como la glibenclamida, ya que, a pesar de tener un transporte placentario mínimo, varios estudios reportan un aumento del riesgo neonatal de hipoglucemia y macrosomía con su uso<sup>7-9</sup>. También se excluyeron los estudios que incluyeron otros resultados, como resultados fetales o neonatales, pero no el resultado de interés. Se analizaron artículos publicados entre enero de 2010 y diciembre de 2021, en español, portugués, e inglés.

**Fuentes y método de recolección de datos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en diciembre de 2021, utilizando una combinación de los siguientes términos MeSH: “diabetes gestacional”, “diabetes inducida por el embarazo”, “hipertensión inducida por el embarazo”, “hipertensión gestacional”, “hipertensión transitoria del embarazo”, “metformina”, “insulina”.

Se realizaron búsquedas en *PubMed*, *Cochrane*, *DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects)*, *National Guideline Clearing House*, *Medicina basada en la evidencia Online*, *Guidelines Finder*, *Bandolier*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines*.

La búsqueda bibliográfica se realizó entre el 28 de noviembre y el 16 de diciembre de 2021 por dos revisores. El proceso se llevó a cabo en dos pasos. Inicialmente, los artículos fueron seleccionados de forma independiente por dos revisores mediante el análisis del título y el resumen, procediendo al segundo paso luego de su inclusión por al menos uno de los revisores. En el segundo paso, se realizó un análisis del artículo completo y las discrepancias en cuanto a la elegibilidad se resolvieron por consenso con un tercer revisor.

El presente estudio se basó en la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>10</sup>.

Se realizó una evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, según la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane<sup>11</sup>.

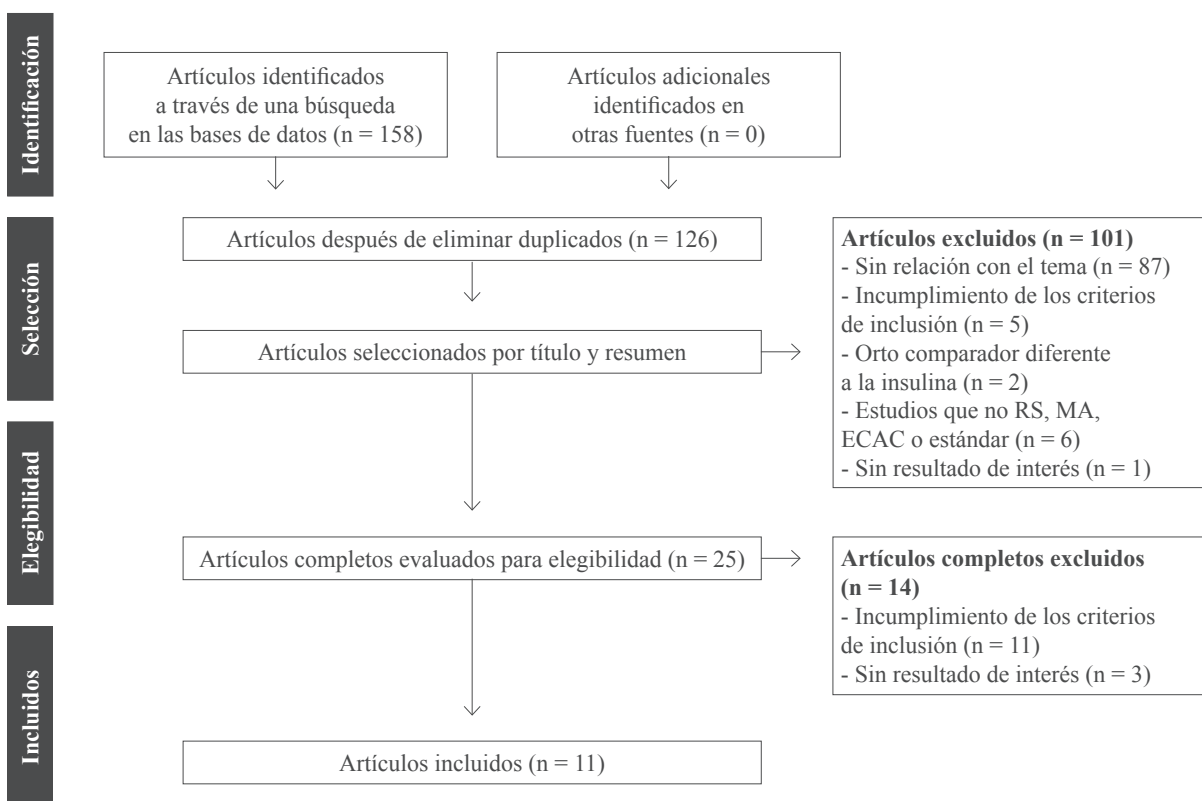
Se utilizó la escala SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*) de la *American Academy of Family Physicians* para asignar los niveles de evidencia (NE) y las fuerzas de recomendación (FR)<sup>12</sup>, y la evaluación fue discutida por todos los autores.

## RESULTADOS

### Características de los estudios incluidos.

La búsqueda realizada dio como resultado la identificación de 158 artículos. Después de eliminar los artículos duplicados, se seleccionaron 126 artículos basándose en el análisis del título y el resumen.

Esta primera revisión resultó en 25 artículos, los cuales fueron completamente evaluados, habiéndose seleccionado 11 que cumplieran con todos los criterios de inclusión y exclusión: 10 RS/MA y uno EOC. El diagrama 1 representa el esquema de selección de artículos según las recomendaciones PRISMA, con los respectivos motivos de exclusión.



**Diagrama 1.** Diagrama de flujo PRISMA para la selección de artículos.

Las tablas II y V resumen las principales características de los artículos seleccionados para la revisión.

### Tipos y resultados de los estudios.

**Revisiones sistemáticas y metaanálisis:** La Tabla II resume las principales características de los 10 RS/MA incluidos. Los artículos utilizados se basaron en una comparación directa entre el uso de insulina y metformina en embarazadas con DG y la aparición en estos dos grupos de fenómenos hipertensivos durante el embarazo<sup>3,6,8,13-17</sup>. En total, estos RS/MA se basaron en 11 estudios, con un total de 2415 participantes, 1204 tratados

inicialmente con metformina y 1211 tratados con insulina. Dentro de cada estudio, hubo cierta variabilidad con respecto a las definiciones, los criterios de diagnóstico, la dosis del fármaco y los puntos de corte del tratamiento utilizados.

Los autores procedieron manualmente a la revisión de cada una de las referencias utilizadas en los artículos de revisión incluidos, teniendo en cuenta que solo una minoría de estos últimos explicaba estos parámetros (Tablas III y IV). La frecuencia de estos trastornos correspondió al desenlace primario en nueve artículos<sup>3,5,6,13,15-19</sup> y al desenlace secundario en dos artículos<sup>5,14</sup>.

**Tabla II. Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis incluidas y sus principales características.**

Referencia (año)	Estudio incluido y muestra	Resultados	NE
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup>	6 estudios con resultados de interés relacionado con el riesgo de HG y 4 estudios con resultado de interés relacionado con el riesgo de PE (n=1410).	La metformina redujo el riesgo de HG (RR=0,56; IC 95%, 0,37-0,85; I2=0%). La metformina no tuvo efecto sobre la tasa de PE (RR=0,77; IC 95%, 0,51-1,15; I2=6%).	1
Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup>	4 estudios con resultado de interés relacionado con el riesgo de HG (n=1260), 8 estudios con resultado de interés relacionado con el riesgo de PE (n=1724).	La metformina se asoció con un riesgo reducido de HG en comparación con la insulina (RR=0,56; IC 95%, 0,37-0,85; I2=0%). Aunque el riesgo estimado de PE fue menor en el grupo de gestantes que tomaban metformina, la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR=0,83; IC 95%, 0,60-1,14; I2=0%).	2
Zhao L, y col. (2015) <sup>5</sup>	3 estudios con resultado de interés relacionado con el riesgo de HG (n=1110) y 6 estudios con desenlace de interés relacionado con el riesgo de PE (n=1329).	Hubo una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de HG en mujeres con DG asociada con el uso de metformina en comparación con insulina (RR=0,54; IC 95 %, 0,31-0,91; I2=0 %). Aunque el riesgo estimado de PE fue menor en el grupo de embarazadas que tomaban metformina, la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR=0,86; IC 95%, 0,59-1,25; I2=0%).	1
Feng Y, Yang H. (2016) <sup>14</sup>	5 estudios para el resultado de interés: trastornos hipertensivos del embarazo (HG y/o PE) (n=1660).	Hubo una reducción estadísticamente significativa de los trastornos hipertensivos del embarazo en el grupo de metformina en comparación con el grupo de insulina (RR=0,7; IC 95 %, 0,49-0,99; p=0,04; I2=0%).	1
Gui J, y col. (2013) <sup>18</sup>	3 estudios para el resultado de interés: HG y PE en mujeres embarazadas con DG en tratamiento con metformina versus insulina (n=1110).	La tasa de incidencia de HG fue menor en el subgrupo metformina, con resultados estadísticamente significativos (RR=0,69; IC 95%, 0,30-0,90; I2=0%, p=0,02; I2=0%). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos con respecto a la incidencia de PE (RR=0,69; IC 95%, 0,42-1,12, p=0,13; I2=0%).	1
Li G, y col. (2015) <sup>19</sup>	3 estudios para el resultado de interés relacionado con HG (n=1110) y 5 estudios para el desenlace de interés relacionado con PE (n=1634).	La diferencia encontrada entre los dos subgrupos en cuanto al desarrollo de PE no fue estadísticamente significativa (RR=0,81, IC 95%, 0,55-1,17, p=0,26, I2=0%). Por otro lado, hubo una reducción estadísticamente significativa de la HG en el grupo de metformina en comparación con el grupo de insulina (RR=0,53; IC 95 %, 0,31-0,90; p=0,02, I2=0%)	1
Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup>	5 estudios para el resultado de interés relacionado con el riesgo de PE (n=1299).	No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las dos terapias en la frecuencia de PE (RR=0,82; IC 95%, 0,56- 1,20; p=0,32; I2=0%).	2
Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup>	5 estudios con resultado de interés: riesgo de HG y PE (n= 1299).	Hubo una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de aparición de HG en pacientes tratados con metformina en comparación con pacientes tratados con insulina (RR=0,54; IC del 95 %, 0,31-0,91, p=0,02, I2=0%). En cuanto a la PE, esta reducción no fue estadísticamente significativa (RR 0,84; IC 95 %, 0,57-1,23; I2=0%).	1
Bao L, y col. (2019) <sup>3</sup>	14 estudios con resultados de interés: 5 estudios con desenlace relacionado con el riesgo de HG (n=1457); 9 estudios con resultados relacionados con el riesgo de PE (n=1457).	Se evidenció una ligera reducción en el riesgo de desarrollar HG en el subgrupo de metformina en comparación con el subgrupo de insulina (RR=0,64; IC 95%, 0,44-0,95; p=0,03; I2=0%). No hubo una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de PE en el subgrupo de metformina (RR=0,89; IC 95%, 0,65- 1,21; p = 0,45; I2=0%).	2
Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	7 estudios con un resultado de interés relacionado con el riesgo de PE (n=1470), de los cuales 3 estudios también estaban relacionados con el riesgo de otros trastornos hipertensivos del embarazo no definidos (n=1114).	Hubo una reducción de PE en el subgrupo de metformina, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR 1,15, IC 95%, 0,83-1,60; I2=0%). En cuanto al desarrollo de otros trastornos hipertensivos no especificados, hubo una reducción estadísticamente significativa en el grupo tratado con metformina (RR 1,88; IC 95%, 1,11-3,18; I2=0%).	1

HG = hipertensión gestacional; I2 = índice de inconsistencia; IC = intervalo de confianza; NE = nivel de evidencia; p = valor de p; PE = preeclampsia; RR = riesgo relativo.

**Tabla III.** Criterios diagnósticos de Diabetes Gestacional utilizados en los artículos incluidos.

Referencia (año)	Artículos incluidos (año)	Carga de glucosa (g)	Criterios Diagnósticos Diabetes Gestacional			
			Ayuno (mg/dL)	1 h (mg/dL)	2 h (mg/dL)	3 h (mg/dL)
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Zhao L, y col. (2015) <sup>5</sup> Feng Y, Yang H. (2016) <sup>14</sup> Gui J, y col. (2013) <sup>18</sup> Li G, y col. (2015) <sup>19</sup> Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup> Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup> Bao L, y col. (2019) <sup>3</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Niromanesh S, y col. (2012) <sup>20</sup>	100	95	–	120	–
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Zhao L, y col. (2015) <sup>5</sup> Feng Y, Yang H. (2016) <sup>14</sup> Gui J, y col. (2013) <sup>18</sup> Li G, y col. (2015) <sup>19</sup> Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup>	Rowan J, y col. (2008) <sup>21</sup>	75	99	–	126	–
Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup> Bao L, Shi W, Han Y. (2019) <sup>3</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Tertti K, y col. (2013) <sup>22</sup>	75	95,4	180	154,8	–
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Li G, y col. (2015) <sup>19</sup> Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup> Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Spaulonci C, y col. (2013) <sup>23</sup>	75 o 100	95	180	155	140
Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup> Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Ijas H, y col. (2011) <sup>24</sup>	75	95,4	198	172,8	–
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Feng Y, Yang H. (2016) <sup>14</sup> Bao L, y col. (2019) <sup>3</sup>	Ainuddin J, y col. (2014) <sup>4</sup>	75	95,4	180	154,8	–
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Hague W, y col. (2003) <sup>25</sup>	75	99	–	126	–
Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Saleh H, y col. (2016) <sup>26</sup>	75	95	180	155	–
Feng Y, Yang H. (2016) <sup>14</sup> Li G, y col. (2015) <sup>19</sup>	Barret H, y col. (2013) <sup>27</sup>	50	95	130	–	100
Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup>	Najafian M, y col. (2017) <sup>28</sup>			ND		
Bao L, y col. (2019) <sup>3</sup>	Eid S, y col. (2018) <sup>29</sup>	75	95	180	155	140
Feig D, y col. (2018) <sup>30</sup>	–	50 o 75	100,8  91,8	185,4  180	162  153	–

ND = No definido

**Tabla IV.** Criterios diagnósticos de Hipertensión Gestacional y Preeclampsia utilizados en los artículos incluidos.

Referencia (año)	Artículos incluidos (año)	Criterios diagnósticos Hipertensión gestacional	Criterios diagnósticos Preeclampsia
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Zhao L, y col. (2015) <sup>5</sup> Feng Y, Yang H. (2016) <sup>14</sup> Gui J, y col. (2013) <sup>18</sup> Li G, y col. (2015) <sup>19</sup> Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup> Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup> Bao L, y col. (2019) <sup>3</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Niromanesh S, y col. (2012) <sup>20</sup>	ND	PA superior a 140/90 mmHg y proteinuria superior a 0,3 g por día.
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Zhao L, y col. (2015) <sup>5</sup> Feng Y, Yang H. (2016) <sup>14</sup> Gui J, y col. (2013) <sup>18</sup> Li G, y col. (2015) <sup>19</sup> Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup>	Rowan J, y col. (2008) <sup>21</sup>	PA $\geq$ 140/90 mmHg en dos ocasiones después de 20 semanas sin ninguna otra característica de preeclampsia y se resuelve dentro de los 3 meses posteriores al parto.	PA $\geq$ 140/90 mmHg en dos ocasiones después de las 20 semanas de edad gestacional con uno o más de: proteinuria, insuficiencia renal, enfermedad hepática, problemas neurológicos, alteraciones hematológicas y/o restricción del crecimiento fetal.
Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup> Bao L, Shi W, Han Y. (2019) <sup>3</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Terti K, y col. (2013) <sup>22</sup>	ND	ND
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Li G, y col. (2015) <sup>19</sup> Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup> Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Spaulonci C, y col. (2013) <sup>23</sup>	ND	Hipertensión después de las 20 semanas de edad gestacional asociada con edema y proteinuria.
Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Zhu B, y col. (2016) <sup>17</sup> Poolsup N, y col. (2014) <sup>15</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Ijas H, y col. (2011) <sup>24</sup>	ND	PA > 140/90 mmHg y proteinuria superior a 0,3 g por día después de las 20 semanas de gestación.
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Bao L, y col. (2019) <sup>3</sup>	Ainuddin J, y col. (2014) <sup>4</sup>	PA $\geq$ 140/90 mmHg en dos ocasiones.	PA $\geq$ 140/90 mmHg en dos ocasiones con proteinuria importante.
Butalia S, y col. (2016) <sup>13</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Hague W, y col. (2003) <sup>25</sup>	ND	ND
Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup> Brown J, y col. (2017) <sup>16</sup>	Saleh H, y col. (2016) <sup>26</sup>	ND	ND
Feng Y, Yang H. (2016) <sup>14</sup> Li G, y col. (2015) <sup>19</sup>	Barret H, y col. (2013) <sup>27</sup>	ND	ND
Kalafat E, y col. (2018) <sup>6</sup>	Najafian M, y col. (2017) <sup>28</sup>	ND	ND
Bao L, y col. (2019) <sup>3</sup>	Eid S, y col. (2018) <sup>29</sup>	ND	ND
Feig D, y col. (2018) <sup>30</sup>	–	ND	ND

ND = No definido; PA = Presión arterial

En cuanto a los resultados analizados en cada RS/MA incluidos, siete evaluaron el riesgo de desarrollar HG y PE por separado<sup>3,5,6,13,15,18,19</sup>; uno solo evaluó el riesgo de desarrollar PE<sup>17</sup>; uno incluía artículos que evaluaban el riesgo de desarrollar PE y desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo no definidos en el texto del artículo<sup>16</sup>; el último no evaluó el riesgo de HG y PE por separado<sup>14</sup>.

El trabajo de Butalia S, y col.<sup>13</sup> evaluó el impacto materno y fetal a corto y largo plazo del uso de metformina en el embarazo, en comparación con el uso de insulina. Para los resultados de interés para este trabajo, se incluyeron seis estudios relacionados con el riesgo de HG y cuatro estudios relacionados con el riesgo de PE, en un total de 1410 participantes. Se ha demostrado que la metformina reduce el riesgo de HG, a pesar de no tener efecto sobre el riesgo de desarrollar PE<sup>13</sup>.

Kalafat E, y col.<sup>6</sup> evaluaron la asociación de metformina con la incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo, utilizando cuatro estudios con el desenlace relacionado con el riesgo de desarrollar HG y ocho estudios con el desenlace relacionado con el riesgo de desarrollar PE, con un total de participantes de respectivamente 1260 y 1724 embarazadas con DG. La metformina se asoció con un riesgo reducido de HG en comparación con la insulina. Sin embargo, aunque el riesgo estimado de PE fue menor en el grupo de embarazadas que recibieron metformina, la diferencia no alcanzó significación estadística<sup>6</sup>.

Zhao L, y col.<sup>5</sup> buscó determinar la eficacia y seguridad de la metformina en mujeres con DG. Utilizaron el análisis de tres estudios con el desenlace relacionado con el riesgo de HG (n=1110) y seis estudios con el desenlace relacionado con el riesgo de PE (n=1329). Los autores concluyeron que no hubo una diferencia clínicamente relevante en la eficacia o seguridad de la metformina en comparación con la insulina; sin embargo, la metformina podría ser una buena opción en la DG debido a su menor riesgo de HG. Aunque el riesgo de PE también fue menor en este subgrupo, al igual que en el estudio de Kalafat

E, y col.<sup>6</sup>, la diferencia no alcanzó significación estadística<sup>5</sup>.

En el estudio de Feng Y y Yang H.<sup>14</sup> también se analizó la eficacia y seguridad de la metformina en la DG, concretamente analizando el riesgo de desarrollar HG y/o PE. En este estudio, no se realizó una evaluación de cada trastorno hipertensivo del embarazo por separado. Se incluyeron cinco estudios, con un número total de participantes de 1660. Los datos revelaron una disminución de la incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo en el subgrupo tratado con metformina<sup>14</sup>.

Gui J, y col.<sup>18</sup> también evaluaron la eficacia y la seguridad de la metformina en la DG, concretamente mediante el análisis del control glucémico y los resultados maternos y fetales. Para los resultados de interés en el presente trabajo, solo se incluyeron tres estudios, con un número total de participantes de 1110. Los datos revelaron una disminución en la incidencia de GH en el subgrupo tratado con metformina, sin diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en cuanto a la incidencia de PE<sup>18</sup>.

En el trabajo de Li G, y col.<sup>19</sup> compararon los efectos de la metformina versus la insulina en la DG, en relación con varios resultados maternos y fetales, como, el riesgo de desarrollar HG y PE. Para ello, se utilizaron tres estudios con resultado relacionado con el riesgo de GH (n=1110) y cinco estudios con resultado relacionado con el riesgo de PE (n=1634). Al igual que en estudios previos, la diferencia encontrada con relación al riesgo de PE no alcanzó significación estadística. Por otro lado, se evidenció una reducción estadísticamente significativa del riesgo de HG en el subgrupo de metformina<sup>19</sup>.

Zhu B, y col.<sup>17</sup> realizó un MA para evaluar el balance riesgo-beneficio de metformina *versus* insulina en DG, utilizando cinco estudios con un resultado relativo al riesgo de PE. En este MA, no se evaluó el riesgo de desarrollar HG. La muestra total incluyó 1299 mujeres embarazadas con DG, distribuidas en cinco estudios. No hubo

diferencia estadísticamente significativa entre las dos terapias en la frecuencia de PE<sup>17</sup>.

Poolsup N, y col.<sup>15</sup> intentaron evaluar la eficacia y la seguridad de varios fármacos antidiabéticos orales en la DG en comparación con la insulina. Cinco estudios permitieron evaluar el riesgo de HG y PE de metformina *versus* insulina, con una muestra total de 1299 participantes. Se evidenció una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de aparición de HG en pacientes tratados con metformina. En cuanto a la PE, esta reducción no fue estadísticamente significativa<sup>15</sup>.

Bao L, y col.<sup>3</sup> buscaron comparar la eficacia y la seguridad de la metformina y la insulina en el tratamiento de la DG, analizando varios resultados maternos y fetales. Con respecto a los resultados de interés para el presente estudio, se utilizaron cinco estudios con el resultado relacionado con el riesgo de HG (n=1457) y nueve estudios con el resultado relacionado con el riesgo de PE (n=1457). Se evidenció una ligera reducción en el riesgo de HG en el subgrupo con metformina, sin embargo, no se demostró que fuera una reducción

estadísticamente significativa en el riesgo de PE en el subgrupo con metformina<sup>3</sup>.

Una revisión Cochrane, desarrollada por Brown J, et al.<sup>16</sup> evaluó comparativamente el uso de insulina en la DG frente a otras opciones terapéuticas diferentes, a saber, intervenciones no farmacológicas, diferentes fármacos antidiabéticos orales y diferentes regímenes de terapia con insulina. En cuanto al comparador de metformina y los desenlaces de interés para el presente trabajo, se incluyeron siete estudios que hacían referencia al desarrollo de PE (n=1470) y tres estudios relacionados con el riesgo de otros trastornos hipertensivos en el embarazo no definidos en los artículos originales (n= 1114). Con respecto a este último resultado, hubo una reducción estadísticamente significativa en el subgrupo tratado con metformina. Como en algunos de los estudios previos, la reducción de PE en el subgrupo de metformina no alcanzó significación estadística<sup>16</sup>.

**Estándar de Orientación Clínica:** Solo un EOC cumplió con los criterios de inclusión y exclusión definidos (Tabla V).

**Tabla V.** Estándar de Orientación Clínica incluida y sus principales características.

Nombre del artículo	Autor, año y país	Recomendaciones
Clinical Practice Guidelines Diabetes and Pregnancy Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee.	Feig,D, y col. (2018) <sup>30</sup> , Canadá	Tras 1-2 semanas de terapia nutricional y actividad física adecuada, sin alcanzar el objetivo terapéutico, se debe iniciar tratamiento farmacológico (grado de recomendación D): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª línea terapéutica: Insulina basal inyectable (grado de recomendación A, nivel de evidencia I);</li> <li>• La metformina se puede utilizar como alternativa a la insulina (grado de recomendación A, nivel de evidencia I), informando a las mujeres de la posibilidad de atravesar la barrera placentaria, aún no existen estudios a largo plazo sobre este fármaco y que puede ser necesario añadir insulina para conseguir el objetivo terapéutico (grado de recomendación D);</li> <li>• 3ª línea terapéutica: Glibenclamida (grado de recomendación B, nivel de evidencia II), cuando no se toleren los anteriores.</li> </ul>

Esta recomendación canadiense también reitera que el uso de metformina en mujeres embarazadas con DG, en comparación con la insulina, se asocia con un menor aumento de peso durante el embarazo y un menor riesgo de desarrollar HG. Como recomendación, los autores defienden que la insulina basal inyectable debe ser un tratamiento

de primera línea (FR A, NE I), sin embargo, se puede utilizar metformina como alternativa (FR A, NE I), con la salvedad de que las mujeres deben ser informados sobre su transmisión placentaria, la limitada evidencia disponible sobre sus efectos a largo plazo y la posible necesidad de una combinación de insulina para alcanzar los

objetivos terapéuticos. Estas recomendaciones refieren el uso de glibenclamida a tercera línea, solo cuando no se toleren las opciones anteriores<sup>30</sup>.

## DISCUSIÓN

A continuación, se realiza un análisis crítico de los resultados obtenidos, discutiendo por separado las principales conclusiones de esta revisión por tipo de trastorno hipertensivo en cuestión.

### Hipertensión gestacional.

La fisiopatología de la HG no se comprende por completo, sin embargo, se sabe que la obesidad preconcepcional, el aumento excesivo de peso durante el embarazo y la mayor edad gestacional al parto son factores que contribuyen a su aparición<sup>5,6,13</sup>.

En cuanto al riesgo de desarrollar HG, todos los artículos incluidos que evaluaron este desenlace mostraron que la metformina se asocia con una disminución estadísticamente significativa de este riesgo, en comparación con el uso de insulina<sup>3,5,6,13-16,18,19</sup>.

Se cree que la metformina tiene un efecto protector sobre el desarrollo de HG debido a su efecto antiinflamatorio, actuando a nivel del endotelio al reducir las especies reactivas de oxígeno y los mediadores inflamatorios y, en consecuencia, disminuir la resistencia a la insulina materna<sup>5,6,13,15,18,19</sup>. Por otro lado, en los artículos utilizados, el subgrupo de gestantes con metformina se asoció con menor aumento de peso durante el embarazo, así como partos con menor edad gestacional<sup>5,6</sup>.

A continuación, se realiza un análisis crítico de los artículos incluidos.

La mayoría de los estudios incluidos en el RS/MA de Butalia S, y col.<sup>13</sup> presentan comparabilidad grupal para las características basales, a excepción de dos de los estudios, que presentan pequeñas diferencias en cuanto al peso de la gestante y la existencia de un embarazo anterior. En cuatro de los siete estudios, el ocultamiento de la asignación

no fue claro, aspecto que se superpone con lo que ocurre con otros RS/MA utilizados en este trabajo. Un aspecto relevante es el pequeño tamaño muestral de algunos de los estudios, además de que los criterios diagnósticos de algunos de los resultados utilizados difieren entre los estudios incluidos. Sin embargo, los criterios diagnósticos para HG y PE fueron francamente similares. Todos los artículos en este RS/MA tienen criterios de inclusión y exclusión especificados, y cinco de ellos tienen un análisis por intención de tratamiento. Los resultados de los estudios utilizados fueron consistentes y mostraron baja heterogeneidad, y todos lograron mantener un adecuado seguimiento de la muestra, superior al 80%. Teniendo en cuenta estos aspectos, se asignó un NE de 1. Este estudio llevó a la conclusión de que la metformina no tiene efectos adversos a corto plazo en el embarazo, mostrando beneficios potenciales en el período neonatal, a pesar de la información limitada sobre los efectos a largo plazo<sup>13</sup>.

La RS/MA realizada por Kalafat E, y col.<sup>6</sup> se basó en algunos estudios con muestras pequeñas, y los trastornos hipertensivos del embarazo no fueron el resultado primario en ninguno de ellos. Todos ellos tienen criterios de inclusión y exclusión especificados; sin embargo, en cinco de los ocho estudios, la ocultación de la asignación no estuvo clara. Debido a los factores descritos, se asignó un NE de 2. Aunque la metformina no se ha probado específicamente para su prevención de GHD, los autores argumentan que existe una alta probabilidad de que el uso de metformina se asocie con una reducción en la incidencia de HG en comparación con otros tratamientos o placebo, sin embargo, señalan que el pequeño número de estudios incluidos y la heterogeneidad clínica dificultan la generalización de estos resultados<sup>6</sup>.

Zhao L, y col.<sup>5</sup> realizó un RS/MA basado en solo tres estudios para el desenlace relacionado con el riesgo de GH, con un tamaño de muestra pequeño. Sin embargo, todos tenían un bajo riesgo de sesgo en la ocultación de la asignación, a pesar de que los tres eran simple ciego. También tenían criterios de inclusión y exclusión específicos, y los resultados

mostraron una heterogeneidad baja. Como punto desfavorable no se precisó la adecuación del seguimiento. Al aplicar la escala SORT se obtuvo un NE 1. A través del análisis realizado por estos autores, se sugiere que no existe una diferencia clínicamente significativa en cuanto a la eficacia y seguridad de metformina e insulina, sin embargo, la metformina puede ser una buena opción en la DG dado su bajo riesgo de HG<sup>5</sup>.

En el estudio Feng Y y Yang H.<sup>14</sup> solo se incluyeron cinco estudios para el resultado de interés, la mayoría de los cuales no se diseñaron con un método de cegamiento, lo que puede causar un riesgo relativamente alto de sesgo de realización y detección. No se especificó un análisis por intención de tratamiento. Un aspecto limitante en el análisis realizado en el presente trabajo se refiere al hecho de que una evaluación del resultado relacionado con el riesgo de HG y PE no se informa por separado. Sin embargo, al aplicar la escala utilizada, se asignó un NE de 1. Estos autores también argumentan que, a pesar de la transferencia placentaria de metformina, es menos probable que cause hipoglucemia neonatal en comparación con la insulina, dado que no estimula la liberación de insulina pancreática ni aumenta niveles de insulina circulante. Según la mayoría de los resultados maternos evaluados en este estudio, la metformina es una alternativa eficaz y segura a la insulina en pacientes con DG<sup>14</sup>.

Gui J, y col.<sup>18</sup> realizaron una RS/MA que, para el resultado de interés del presente trabajo, se basó en solo tres estudios. En cuanto a sus características, los estudios utilizados mostraron comparabilidad de grupos en relación con las características basales. También tenían criterios de inclusión y exclusión especificados, análisis por intención de tratamiento y seguimiento adecuado. Los autores también pusieron a disposición la lista de verificación PRISMA. Como se ha descrito anteriormente para otras RS/MA, la principal limitación de este trabajo se refiere al ocultamiento de los artículos utilizados, dos de ellos no se ocultaron y uno simplemente se ocultó, con el posible sesgo de realización y detección resultante de este aspecto. Se asignó un NE de

1. Estos autores defienden que la metformina es comparable a la insulina en el control glucémico y los resultados neonatales en la DG, presentando un riesgo reducido de desarrollar HG<sup>18</sup>.

En la RS/MA de Li G, y col.<sup>19</sup> uno de los estudios tenía un riesgo indeterminado de sesgo de detección y dos de los estudios tenían un sesgo de realización. También se realizó un análisis del sesgo de publicación mediante gráficos en embudo (*funnel plots*), y no se encontró este sesgo, y el riesgo de otros sesgos fue bajo. No se realizó una evaluación de la adecuación del seguimiento. Al aplicar la escala SORT, se asignó un NE de 1. Estos autores concluyeron que la metformina puede reducir significativamente varios resultados maternos y fetales adversos, a saber, la incidencia de hipoglucemia neonatal, ingreso a una unidad de cuidados intensivos neonatales y HG, y puede representar una alternativa o adjunto al tratamiento con insulina en DG<sup>19</sup>.

En la RS/MA de Poolsup N, y col.<sup>15</sup> tres estudios no fueron evidentes por la presencia de sesgo de ocultación de la asignación y dos tienen un riesgo bajo. Todos los artículos presentan un riesgo alto o poco claro en cuanto a la ocultación de los participantes y profesionales; en cuanto a la ocultación de resultados, todos ellos tenían un riesgo bajo. Lo mismo ocurre con el riesgo de selección de resultados para ser publicados. Los artículos seleccionados mostraron consistencia con relación a los resultados evaluados, así como baja heterogeneidad, sin embargo, algunos utilizaron una muestra pequeña y la mayoría no ocultó a los participantes ni a los profesionales. Este trabajo también proporciona información sobre la lista de verificación PRISMA. No se evaluó la comparabilidad de los grupos para las características iniciales y la adecuación del seguimiento. Al aplicar la escala SORT se obtuvo un NE de 1. Las evidencias recogidas en este RS/MA permitieron concluir que existen efectos favorables en el uso de metformina en pacientes con DG, apareciendo como una alternativa eficaz a la insulina y una mejor opción en comparación con la glibenclamida, especialmente en pacientes con formas moderadas de la enfermedad<sup>15</sup>.

La muestra de estudios incluida en la RS de Bao L, y col.<sup>3</sup> demostró ser homogénea en cuanto a las características basales, y todos los estudios tenían bajo riesgo de sesgo, es decir, asignación, resultados incompletos en relación con los desenlaces estudiados y riesgo de selección de resultados a publicar. Todos los artículos carecían de riesgo evidente en relación con el ocultamiento. Sin embargo, no se evaluó la adecuación del seguimiento. Al igual que en trabajos anteriores, no existe una uniformidad total en cuanto a las definiciones utilizadas, a saber, DG. A pesar de la consistencia de los resultados, debido a las lagunas en el diseño de los estudios incluidos, se asignó un NE de 2. En este trabajo se evaluaron resultados a largo plazo y no se verificaron efectos adversos, sin embargo, la información sobre este tema todavía era limitada. Según esta revisión, la metformina puede tener beneficios potenciales en mujeres embarazadas con DG y sus recién nacidos, sin efectos adversos evidentes<sup>3</sup>.

Finalmente, en la revisión Cochrane<sup>16</sup>, se hizo un análisis del riesgo de PE y el riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo que no estaban definidos en el texto del artículo original. Este trabajo describe un análisis exhaustivo de los sesgos de todos los artículos utilizados. Cuatro de los siete estudios fueron aleatorios y los tres restantes no se especificaron. Tres estudios tienen un sesgo de ocultación de la asignación bajo y en cuatro de los estudios este riesgo no está claro. En seis de los siete estudios no se produjo el cegamiento de los participantes y las partes interesadas, y en el resto no estuvo claro. El riesgo de sesgo de detección no fue evidente en ninguno de los estudios. La mayoría de los estudios tuvieron bajo riesgo de presentar resultados incompletos con relación a los desenlaces estudiados (seis de siete). Tres de los siete estudios tenían un alto riesgo de selección de resultados a presentar, dos un riesgo no detectado claramente y otros dos bajo riesgo. Cinco de los siete estudios tienen un bajo riesgo de otros sesgos. El seguimiento de la mayoría de los estudios demostró ser adecuado. En este trabajo, al igual que sucede en trabajos anteriores, la falta de ocultamiento de los estudios se presenta como el factor de mayor impacto negativo. Al aplicar la escala SORT, se obtuvo

un NE 1. Del análisis realizado, los autores concluyen que la elección del tratamiento en la EG puede tener en cuenta diferentes variables, como, la preferencia del médico o de la mujer embarazada, la disponibilidad y la gravedad de la DG<sup>16</sup>.

### **Preeclampsia.**

En cuanto a la ocurrencia de PE, algunos estudios mostraron una reducción en el subgrupo bajo metformina<sup>5,6,15,16,19</sup>, sin embargo, esta reducción no alcanzó significación estadística en ninguno de los artículos utilizados<sup>3,5,6,13,15-19</sup>. Feng y sus colegas demuestran una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo, pero no existe una distinción clara entre el desarrollo de HG y PE<sup>14</sup>. El papel antiinflamatorio de la metformina, ya discutido en relación con la HG, también parece ser la razón que permite proteger de la aparición de PE<sup>14</sup>.

Todos los artículos han sido comentados previamente, a excepción de la RS de Zhu y col.<sup>17</sup>, que solo valoraba el riesgo de desarrollar PE. Para ello utilizaron cinco estudios que presentaban comparabilidad en cuanto a las características basales, con excepción del Índice de Masa Corporal. Cabe señalar que este trabajo, a pesar de presentar los resultados descritos en la Tabla II, no los explora críticamente en su discusión. Así, a pesar de la consistencia de sus resultados, existen algunas lagunas en el diseño de los estudios incluidos, a los que se les asignó un NE de 2. Estos autores consideraron que la metformina es un fármaco de uso conveniente, que no requiere instrucciones educativas intensivas y que es capaz de reducir la hipoglucemia neonatal, el ingreso a una unidad de cuidados intensivos neonatales y el aumento de peso en el embarazo. Señalaron, sin embargo, que parece haber un mayor riesgo de prematuridad y una edad gestacional más baja que la fecha del parto, y aún se necesita más evidencia con respecto a los efectos a largo plazo en la descendencia<sup>17</sup>.

Cabe señalar que ningún estudio informó el desarrollo de eclampsia exclusivamente como resultado.

### Seguridad de metformina.

No hay pruebas suficientes sobre los efectos a largo plazo de la metformina en niños nacidos de madres con DG. Sin embargo, en un estudio que evaluó a 126 niños nacidos de madres con Síndrome de Ovario Poliquístico, la metformina administrada durante el embarazo no demostró tener efectos adversos en su desarrollo motor o social durante los 18 meses de evaluación<sup>31</sup>. También un estudio de casos y controles que incluyó datos de once bases de datos europeas sobre anomalías congénitas informó que no hubo un mayor riesgo de malformaciones congénitas no genéticas en niños expuestos a metformina en el primer trimestre del embarazo<sup>32</sup>.

### Limitaciones.

En cuanto a las debilidades de los artículos analizados, cabe señalar que los criterios para el diagnóstico de DG, así como las definiciones de los trastornos hipertensivos, no son uniformes en los diferentes estudios (Tablas III e IV)<sup>3,13,15,17,19</sup>, lo que tiene en cuenta las discrepancias existentes en las recomendaciones de diferentes sociedades nacionales e internacionales (Organización Mundial de la Salud, Asociación Americana de Diabetes, Consensos de diferentes sociedades, *Australian-Asian Society of Diabetes in Pregnancy*, etc.)<sup>1,2,33,34</sup>.

Al mismo tiempo, el reducido número de estudios incluidos en el análisis, muchas veces replicados en las diferentes RS utilizadas, junto con el bajo tamaño muestral de algunos de ellos<sup>3,5,6,13,15,17</sup>, reduce la confianza en las conclusiones obtenidas y en su generalización.

Además, se sabe que una proporción significativa de pacientes del subgrupo de mujeres embarazadas con metformina tuvo que ser transferido al subgrupo de mujeres embarazadas con insulina durante el período de estudio, por lo que es difícil determinar si la respuesta es atribuible únicamente a la metformina o si la insulina también desempeñó un papel en estos resultados. Sería relevante una estandarización de los estudios en cuanto a la posología y tiempo de aplicación de los fármacos utilizados, a fin de reducir sesgos y permitir

una recomendación consensuada de posologías adecuadas.

Teniendo en cuenta el tipo de comparadores involucrados (metformina administrada por vía oral e insulina administrada por inyección), la ocultación no fue práctica ni ética, por lo que constituye una limitación inherente a la evaluación realizada<sup>6,13-16,18,19</sup>.

### CONCLUSIÓN

La mayoría de las mujeres embarazadas con DG pueden alcanzar los objetivos glucémicos deseados mediante el control de la dieta y el ejercicio. Sin embargo, una parte importante de estas mujeres necesitan asociar el inicio de una terapia farmacológica. Existe consenso en cuanto al uso de insulina en estas situaciones, sin embargo, la eficacia y seguridad de los antidiabéticos orales también es cada vez más evidente<sup>3,15</sup>. Además, las mujeres embarazadas con DG tienen un mayor riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo, que a su vez se asocian con hemorragia intracerebral, desprendimiento de placenta, crecimiento intrauterino retardado y muerte fetal. En este sentido, el control de la presión arterial es un aspecto tan relevante como el control de la glucemia<sup>3</sup>.

De acuerdo con la literatura actualmente disponible, la presente revisión permite concluir que el uso de metformina en el tratamiento de mujeres embarazadas con DG parece tener algunos beneficios en comparación con el uso de insulina, en particular, con respecto al riesgo de desarrollar HG (FR A).

De esta manera, la elección del antidiabético a utilizar debe tener en cuenta no sólo el control de la glucemia durante el embarazo, sino también las ganancias indirectas, como, la reducción del riesgo de complicaciones hipertensivas del embarazo. La preferencia de los pacientes, la facilidad de administración y los posibles beneficios en los resultados maternos y neonatales de la metformina sobre la insulina la convierten en una opción cada vez más atractiva en el embarazo<sup>21</sup>.

A pesar del importante impacto de disminuir el riesgo de HG y PE en la gestante y en el feto, se debe sopesar y esclarecer el riesgo-beneficio del uso de metformina para el tratamiento de la DG. Se reconocen las dificultades para realizar ensayos clínicos bien estructurados sobre este tema, tanto inherentes a la discrepancia de definiciones y criterios de diagnóstico/tratamiento recomendados por diferentes asociaciones y sociedades, como inherentes a la dificultad de ocultamiento. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales con tamaños de muestra apropiados para determinar el impacto de la metformina en varios resultados de menor incidencia, así como para evaluar su efecto sobre la morbilidad asociada con la HG. Todavía se necesita investigación adicional para explorar los efectos a largo plazo de la metformina en la DG.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sociedad Portuguesa de Diabetología. Consenso "Diabetes gestacional": Actualización 2017. *Revista Portuguesa de Diabetes* 2017;12:24-38.
- American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42:S165-S172.
- Bao L, Shi W, Han Y. Metformin versus insulin for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34:2741-2753.
- Ainuddin J, Karim N, Hasan A, Naqvi S. Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country. A randomized control trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;107:290-299.
- Zhao L, Sheng X, Zhou S, Yang T, Ma L, Zhou Y, Cui Y. Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:1224-1234.
- Kalafat E, Sukur Y, Abdi A, Thilaganathan B, Khalil A. 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;52:706-714.
- Song R, Chen L, Chen Y, Si X, Liu Y, Liu Y, Irwin D, Feng W. Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: A meta-analysis. *PLoS One* [Internet] 2017 [accesado 28 Nov 2021];12: 1-18. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0182488&type=printable>.
- Guo L, Ma J, Tang J, Hu D, Zhang W, Zhao X. Comparative Efficacy and safety of metformin, glyburide, and insulin in treating gestational diabetes mellitus: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2019;2019:1-29.
- Amin M, Suksomboon N, Poolsup N, Malik O. Comparison of glyburide with metformin in treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2015;35:343-351.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* [Internet] 2009 [accesado 02 Dic 2021];6:1-6. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable>
- Higgins J, Altman D, Gotzsche P, Juni P, Moher D, Oxman A, Savovic J, Schulz K, Weeks L, Sterne, J. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928-d5928.
- Ebell M, Siwek J, Weiss B, Woolf S, Susman J, Ewigman B, Bowman M. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician* 2004;69:548-556.
- Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariassen A, Donovan L. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2017;34:27-36.
- Feng Y, Yang H. Metformin—a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:1874-1881.
- Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in comparison to insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One* [Internet] 2014; [accesado 5 Dic 2021] 9:1-13. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0109985&type=printable>
- Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie M, Crowther C. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11. Art. No.: CD012037.
- Zhu B, Zhang L, Fan Y, Wang L, Li X, Liu T, Cao Y, Zhao Z. Metformin versus insulin in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ir J Med Sci* 2016;185:371-381.
- Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* [Internet] 2013;8:1-8. [accesado 06 Dic 2021] Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0064585&type=printable>
- Li G, Zhao S, Cui S, Li L, Xu Y, Li Y. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:111-120.
- Niromanesh S, Alavi A, Sharbat FR, Amjadi N, Moosavi S, Akbari S. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:422-429.
- Rowan J, Hague W, Gao W, Battin M, Moore M. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-2015.
- Tertti K, Ekblad U, Koskinen P, Vahlberg T, Rönnemaa T. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized

- study characterizing metformin patients needing additional insulin. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:246-251.
23. Spaulonci C, Bernardes L, Trindade T, Zugaib M, Francisco R. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:34-e1.
  24. 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;118:880-885.
  25. Hague W, Davoren P, Oliver J, Rowan J. Contraindications to use of metformin. Metformin may be useful in gestational diabetes. *BMJ* 2003;326:762-763.
  26. Saleh H Abdelsalam W, Mowafy H, Abd ElHameid A. Could metformin manage gestational diabetes mellitus instead of insulin? *Int J Reprod Med* 2016;2016:1-8.
  27. Barrett H, Gatford K, Houda C, De Blasio M, McIntyre H, Callaway L, Dekker Nitert M, Coat S, Owens J, Hague W. Maternal and neonatal circulating markers of metabolic and cardiovascular risk in the metformin in Gestational Diabetes (MiG) Trial. *Diabetes Care* 2013;36:529-536.
  28. Najafian M, Barati M, Masihi S, Fardipor A. Investigation the effects of metformin versus insulin on neonatal and maternal outcomes in women with gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Glob J Health Sci* 2016;9:272-278.
  29. Eid S, Moustafa R, Salah M, Hanafy S, Aly R, Mostafa W, Ghanem A. Is metformin a viable alternative to insulin in the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM)? Comparison of maternal and neonatal outcomes. *Gaz Egypt Paediatr Assoc* 2018;66:15-21.
  30. Feig D, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, Sanghera R. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in canada: diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* 2018;42:S255-S282.
  31. Glueck C, Bornovoli S, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P. Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med* 2004;21:829-836.
  32. Given J, Loane M, Garne E, Addor M, Bakker M, Bertaut-Nativel B, Gatt M, Klungsoyr K, Lelong N, Morgan M. Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study. *BMJ* 2018;361:k2477.
  33. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. World Health Organization. 2013;1-63.
  34. Nankervis A, McIntyre H, Moses R, Ross G, Callaway L, Porter C, Jeffries W, Booman C, De Vries D, McElduff A. ADIPS Consensus Guidelines for the Testing and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus in Australia. *Australasian Diabetes in Pregnancy Society* 2013; 2:1-8.