

Uso de la metformina en obstetricia

Dr. José T. Núñez Troconis¹

RESUMEN

El objetivo fue revisar el uso durante el embarazo de la metformina en pacientes con obesidad no diabéticas, con diabetes gestacional, con diabetes mellitus tipo 2 y su posible uso futuro en la prevención de la pre-eclampsia. Se revisó la bibliografía latinoamericana e internacional a través de los sitios electrónicos de Pub-Med, Google Scholar, Springer, Embase, Scielo y Latindex. Se emplearon y buscaron los términos: metformina, mecanismos de acción de la metformina, farmacocinética de la metformina, farmacodinamia de la metformina, metformina y embarazo, diabetes gestacional, diabetes gestacional y metformina, diabetes y embarazo, pre-eclampsia/eclampsia y patogénesis y, pre-eclampsia y metformina. Se revisaron y analizaron publicaciones desde 1970 hasta marzo 2020. Se revisó la farmacocinética y farmacodinamia de la metformina. Se analizó y discutió el uso, los efectos en la madre, en el feto y en la niñez, asimismo, el tratamiento con la metformina en embarazadas obesas no diabéticas, en embarazadas con diabetes gestacional y en embarazadas con diabetes mellitus tipo 2. Igualmente, se analizó los dos mecanismos primarios que pudiera emplear la metformina para la prevención de la pre-eclampsia: supresión de la actividad metabólica de la mitocondria y del sistema de nutrientes celulares mediado por mTOR. El uso del medicamento durante el embarazo es cada vez más frecuente en todo el mundo. No incrementa el número de malformaciones fetales y es una medicación muy bien tolerada, económicamente accesible y con escasos efectos colaterales.

Palabras clave: Metformina, diabetes gestacional, diabetes mellitus tipo 2, farmacocinética, farmacodinamia, tratamiento

SUMMARY

The objective was to review the use of metformin during the pregnancy in patients with obesity non-diabetic, gestational diabetes, type 2 diabetes mellitus and its possible uses in the prevention of pre-eclampsia in the future. It was reviewed the Latin-American and international bibliography using the Pub-Med, Google Scholar, Springer, Embase, Scielo and Latindex web sites. The terms reviewed were: metformin, metformin's mechanisms of action, metformin's pharmacokinetics, metformin's pharmacodynamics, metformin and pregnancy, gestational diabetes, gestational diabetes and metformin, diabetes and pregnancy, pre-eclampsia/eclampsia and pathogenesis, and pre-eclampsia and metformin. Publications from 1970 to April 2020 were reviewed. Metformin's pharmacokinetic and pharmacodynamic were reviewed. It was analysed and discussed the use, effects in the mother, in the fetus and in the childhood, likewise, the treatment of obese pregnant non-diabetic, gestational diabetic patient and diabetic type 2 pregnant with using metformin. As well as, two primary mechanisms that metformin may use to get the pre-eclampsia prevention, were suggested: suppression of intracellular metabolic activity of mitochondria and the cellular nutrient-sensing system mediated by mTOR. The medication use during pregnancy is becoming more common worldwide. Metformin did not increase the number of fetal malformations and it is a well-tolerated, low cost and has few side effects.

Key words: Metformin, gestational diabetes, type 2 diabetes mellitus, pharmacokinetic, pharmacodynamic, treatment.

INTRODUCCIÓN

La metformina originalmente fue introducida en la práctica clínica como un medicamento anti-diabético de uso oral, sin embargo, con

¹Profesor Titular. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. Miembro Correspondiente Nacional No 37 de la Academia Nacional de Medicina. Miembro Emeritus de la Academia de Medicina del Zulia.
Correo electrónico: jtnunezt@gmail.com; jtnunezt@outlook.com

el pasar de los años su uso terapéutico se ha extendido en el tratamiento de estados de pre-diabetes, diabetes gestacional (DG) y síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) y, más recientemente, estudios experimentales y estudios clínicos observacionales y aleatorios sugieren que podría tener un lugar en la prevención y tratamiento de la pre-eclampsia, cirrosis hepática no alcohólica, envejecimiento, cáncer incluyendo los ginecológicos, protección cardiovascular y protección de la función cognoscitiva (1,2).

La metformina es un remedio herbal derivado de la *Galega officinalis* conocida como Galega, Lila Francesa, Ruta de la Cabra, Piel Italiana, Hierba del Profesor. (Ver Figura 1) Esta hierba pertenece a la subfamilia Faboideae, es originaria del Medio Este pero se encuentra ampliamente en Europa, en Asia Occidental y en el occidente de Pakistan (3). Ya la metformina se menciona en los Papiros Ebers del Antiguo Egipto en la época de los Faraones que datan alrededor de 1.500 A.C. (Ver Figura 2) (4,5). Estos papiros tienen 110 páginas que contienen algunas de las 700 fórmulas magistrales y remedios. Igualmente,



Figura 1. *Galega officinalis*. La *Galega officinalis*, comúnmente conocida como galega, Ruta de la Cabra, Lila Francesa, Piel Italiana o Hierba del Profesor. Adaptado en fecha de Marzo 6, 2020: <http://www.naturalmedicinesfacts.info/plant/galega-officinalis.html>.



Figura 2. Papiros de Ebers. Este documento de 20 metros de longitud, contiene la colección de textos médicos considerada como el documento más detallado y exhaustivo de la práctica médica egipcia. Este papiro fue encontrado entre las piernas de una momia en la tumba de Assasif, en Luxor, por Edwin Smith en 1862, fue comprado a continuación por el egiptólogo alemán Georg Ebers, al que debe su nombre y su traducción. Se conserva actualmente en la biblioteca de la Universidad de Leipzig. Adaptado de https://es.wikipedia.org/wiki/Papiro_Ebers. Marzo 6, 2020

la metformina también se menciona en las guías de remedios herbales que datan del siglo XVII y describe sus propiedades para tratar síntomas que hoy conocemos como la diabetes (6,7).

La metformina es una dimetil-biguanida y no fue hasta comienzo del siglo 20 cuando se logra determinar que el efecto hipoglicemiente de la guanidina se debe a los extractos de la *Galega officinalis* (8,9). La metformina fue sintetizada y purificada por primera vez en 1921, y su uso clínico para tratamiento de la diabetes mellitus (DM) se inicia al año siguiente, 1922, sin embargo, su uso fue eclipsado por la producción de las insulinas alrededor de la misma época (7,10-12).

En los años 50, el científico francés Jean Sterne en el Hospital Laennec en París, publica las propiedades de la metformina y la llama Glucophage que significa “Fagocito de la glucosa”(7,13)). La metformina tiene a su favor que sus efectos secundarios son leves, es económicamente accesible, es fácil de administrar y tiene efectos positivos en el peso corporal, incluso se han elaborados preparaciones de liberación prolongada que permite el uso de una dosis diaria (7).

La metformina ha sido recomendada como droga de primera línea para la diabetes tipo 2 por la American Diabetes Association (siglas en inglés: ADA) desde 1995 (14) y la European Association for the Study of Diabetes (siglas en inglés: EASD) desde el 2009 (15-17). En años recientes, el Comité de Práctica Profesional de la ADA ha recomendado el uso de la metformina en pacientes con pre-diabetes o síndrome de resistencia a la insulina (SRI) y con historia de DG (18-20). Se estima que las prescripciones de metformina en Estados Unidos de Norteamérica están cerca de 50 millones anuales y se considera como una de las drogas más frecuentemente prescritas en el mundo (21,22).

El objetivo de este estudio consistió en revisar y analizar el uso, acciones y efectos de la metformina en el área de la obstetricia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Búsqueda y Criterios de Selección

Se realizó la búsqueda en las páginas electrónicas de Pub Med, Google Scholar, Springer, Embase y DOAJ en la literatura de habla inglesa y en Scielo, Lantidex y Google Scholar en la literatura de habla española. Se usaron y buscaron empleando los términos: metformina, mecanismos de acción de la metformina, farmacocinética de la metformina, farmacodinamia de la metformina, metformina y embarazo, diabetes gestacional, diabetes gestacional y metformina, diabetes y embarazo, pre-eclampsia/eclampsia y patogénesis y, pre-eclampsia y metformina. Se revisaron y analizaron publicaciones desde 1970 hasta marzo 2020.

Se incluyeron los artículos publicados en revistas medicas indexadas, así como también, resúmenes de congresos. Fueron excluidos de la revisión: reportes de casos y estudios sin control. Si una publicación se encontraba con la misma población estudiada, se analizó la publicación más reciente o con mayor número de pacientes estudiados.

Farmacocinética

La metformina como biguanida, baja los niveles de la glucosa plasmática tanto basal como pos-prandial (21,22) y puede ser empleada como monoterapia o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes tales como las sulfonilureas, inhibidores de la α -glucosidasa, Insulina, tiazolidinedionas, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (siglas en inglés: DDP-4) y agonistas del péptido parecido al glucagón 1 (siglas en inglés: GLP-1).

Mecanismo de acción de la metformina

Varios mecanismos han sido postulados de cómo actúa la metformina: 1.- una disminución de la producción de la glucosa hepática por la supresión de la glucogénesis; 2.- incrementa la supresión de la insulina de la producción endógena de la glucosa por el hígado; 3.- disminuye la absorción intestinal de la glucosa y mejora la captación y utilización de la glucosa a nivel celular (24,25). En otras palabras, la metformina aumenta la sensibilidad a la insulina por lo que incrementa la captación de la glucosa a nivel periférico, induce la glicólisis y reduce la gluconeogénesis hepática (22,26,27). La metformina reduce la insulina sérica en ayunas en un 40 %, por lo que el riesgo de hipoglucemia es mínimo, así como también, reduce el peso en un 5,8 % (28).

El aumento de la sensibilidad es mediada por varios mecanismos: 1.- aumento de la actividad del receptor tirosina kinasa de la insulina, 2.- aumento de la síntesis del glicógeno, 3.- reduce la glucogenólisis, 4.- disminuye la actividad de la glucosa-6-fosfatasa hepática y, 5.- incrementa la actividad de los transportes de glucosa GLUT4 (27,29). La metformina también estimula la liberación del GLP-1 por lo tanto aumenta la secreción de insulina (22). Asimismo, la metformina tiene un efecto sobre el tejido adiposo (29); la droga estimula la re-esterificación de ácidos grasos libres (AGL) e inhibe la lipólisis. La supresión de la oxidación de los AGL produce una reducción de la hipertrigliceridemia y reduce la cantidad de energía para gluconeogénesis. Esto está asociado con disminución de la síntesis e incremento del metabolismo o clearance de la lipoproteína de muy baja densidad (siglas en

inglés:VLDL). La inhibición de la lipólisis y la reducción de los niveles de los triglicéridos puede contribuir a mejorar la sensibilidad de la insulina al reducir la lipotoxicidad (29,30).

La metformina es bien tolerada por la mayoría de los pacientes (21). El medicamento, una vez administrado y absorbido se distribuye ampliamente en el organismo incluyendo intestinos, hígado, y riñones por los transportes catiónicos orgánicos (siglas en inglés:OCT), su vida media es aproximadamente de 5-6 horas. La droga no es metabolizada ni en el hígado ni en el riñón y, es excretada sin cambios por la orina debido a la filtración tubular activa, la cual, es la principal ruta de eliminación de la metformina (21,31,32); el promedio del clearance o eliminación renal de la metformina en la generalidad de la población es de 510 ± 120 mL/min.

La farmacocinética de la metformina posee una variabilidad inter-individuos muy amplia, de manera que la concentración plasmática de la droga varía entre 54 a 4 133 ng/mL(33).

Intestino

A nivel del intestino, la metformina como mencionamos anteriormente, disminuye la absorción intestinal de la glucosa, aumenta la producción de lactato por los enterocitos, aumenta la secreción intestinal de hormonas gástricas como el GLP-1 y su efecto sobre el metabolismo de los ácidos biliares (34). Recientemente, se ha demostrado que la droga tiene un efecto directo sobre la mucosa gastrointestinal. A nivel de la mucosa jejunale se ha encontrado concentraciones de la metformina hasta 300 veces más alta que en el plasma (7,12,34).

La absorción intestinal de la metformina podría ser mediada primariamente por el transportador monoamino plasmático de membrana (siglas en inglés: PMAT), el cual se encuentra o se expresa el lado luminal del enterocito (35). Sin embargo, no hay estudios in vivo que avalen el papel del PMAT sobre el efecto farmacológico de la metformina (21). El OCT 3 está expresado en el borde ciliado de los enterocitos y pudiera contribuir con la captación de la droga; además el OCT1 que se expresa en la membrana basolateral y en el citoplasma de los enterocitos, lo que

pudiera facilitar la transferencia de la metformina dentro del fluido intestinal (31,36). Sin embargo, el rol del OCT1 y OCT3 en el transporte intestinal de la metformina está por ser definido (21).

Asimismo, se ha demostrado que la metformina tiene un efecto en la composición de la microbioma intestinal. Forslund y col. (37) demostraron que el medicamento tiene un efecto específico sobre la *Escherichia coli* (*E. coli*) y que es proporcional a los niveles de la metformina en sangre.

Las incretinas intestinales también juegan un papel importante en la homeostasis de la glucosa (7). La metformina aumenta el GLP-1 pos-prandial, así como también aumenta la expresión del receptor del GLP-1(38). Se ha pensado que el aumento de la vida media del GLP-1 se deba a una disminución leve de la actividad de la enzima degradadora de la DDP-4 pero este efecto leve parece no contribuir grandemente a los niveles circulantes de la GLP-1(39). Otro mecanismo que se ha mencionado es el efecto o asociación directa de la *E. coli* con la GLP-1 y como mencionamos anteriormente la metformina incrementa los niveles intestinales de la *E. coli* (38). Los efectos gastrointestinales de la metformina son comunes y pudiera ser un indicador de la eficacia terapéutica (7).

Estudios han demostrado que la metformina tiene un efecto específico, aunque leve, inhibitorio sobre el complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial (C1CRM) (40); se cree que esto cambia el estado energético celular, incrementando la AMP proteína kinase activada (siglas en inglés: AMPK), un nutriente que se activa en estados de baja energía (41), sin embargo, algunas de las acciones de la droga han sido encontradas ser independientes a la AMPK. Igualmente, la absorción intestinal de la metformina podría ser primariamente mediada por el PMAT, el cual es expresado en el lado luminal del enterocito (36).

Distribución

La metformina se unen a las proteínas plasmáticas escasamente en contraste con las sulfonilureas que se unen en más de un 90 %. La droga alcanza concentraciones plasmáticas estables dentro de las 24 a 48 horas cuando se administra en dosis clínica y tiempo usuales, no

excediendo generalmente $<1 \mu\text{g/mL}$; es de hacer notar que la concentración plasmática máxima que alcanza la metformina no excede de $5 \mu\text{g/mL}$ incluso a dosis elevadas (42).

Hígado

A nivel hepático, la metformina disminuye la producción de glucosa por parte del hepatocito o sea la glucogenólisis, contribuyendo a la disminución de los niveles de glicemia en sangre (30,43). Recientemente se ha encontrado que la metformina disminuye la gluconeogénesis hepática antagonizando la vía de señalización del glucagón, y también inhibiendo las enzimas que intervienen en la gluconeogénesis en la mitocondria (7,44,45). La captación hepática de la metformina es mediada primariamente por el OCT1 y posiblemente por el OCT3 (21). Ambos transportadores se expresan el lado basolateral de la membrana celular del hepatocito (31,45-47). Estudios realizados en ratones, sugieren que la OCT-1 es esencial para la captación de la metformina por parte del hígado. Asimismo, en cultivos de hepatocitos han demostrado que la metformina tiene un efecto inhibitorio leve, pero específico sobre el C1CMR (40), produciendo un cambio del estado energético celular, provocando la activación de la AMPK.

La metformina no es metabolizada en el hígado (21) pero es un buen sustrato para la expulsión de multidroga y toxinas humanas 1 (siglas en inglés: MATE) y la MATE 2-K, las cuales, están altamente expresadas en el hígado, riñón y músculo esquelético, contribuyendo a la excreción de la metformina por parte del hígado y del riñón (48).

Tejidos periféricos

A nivel de los tejidos periféricos, la metformina aumenta la captación de la glucosa tanto a nivel del hígado como en el músculo (49). Estudios han demostrado que la droga, aumenta el número de receptores de insulina en la célula, así como también, de su actividad por lo que provoca un incremento de la captación o transporte de la glucosa en la célula (49-51).

Riñón

La eliminación de la metformina por parte del riñón es realizada por la OCT2, la cual se expresa predominantemente en la membrana basolateral de los túbulos renales (46). La eliminación de la metformina por la célula tubular es mediada por la MATE 1 y MATE 2-K, las cuales se encuentran en la parte apical de la membrana del túbulo proximal del riñón (45,46,21,22,49,50). Estudios realizados en pacientes sanos sugieren que MATE 1 y MATE 2-K contribuyen a la excreción renal de la droga (51). La OCT 1 también parece estar expresada en el dominio de la parte apical y sub-apical tanto de los túbulos proximales como distales del riñón y podría jugar un papel importante en la reabsorción de la metformina por parte del riñón. También, el PMAT se expresa en el lado apical de la membrana de las células epiteliales renales, y podría jugar un papel en la absorción renal de la metformina, sin embargo, no hay estudios in vivo que soporten esta función (52).

Farmacodinamia

La metformina, como mencionamos anteriormente, baja los niveles basales y posprandiales de la glucosa (GPP) suprimiendo la producción excesiva de ella, en otras palabras disminuyendo la gluconeogénesis; otros mecanismos de la metformina incluyen: aumenta la captación de la glucosa, incrementa la señalización de la insulina, disminuye la síntesis de los AGL y triglicéridos, incrementa la β -oxidación de los AGL, incrementa la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, y posiblemente reduce la absorción intestinal de la glucosa y el apetito por lo tanto la ingestión de comida. (21) Pero la metformina no estimula la secreción la endógena de la insulina pero lo que no causa ni hipoglicemia ni hiperinsulinemia, los cuales, son efectos secundarios de otras drogas hipoglicemiantes (21).

El mecanismo de acción a nivel molecular de la metformina parecer complejo y permanece como un tópico de considerable debate. Sin embargo, hay un acuerdo general que la administración de la metformina ocasiona la fosforilización y activación de la AMPK en el hígado, efecto que conlleva a diversos efectos

farmacológicos que incluyen la inhibición de la síntesis de la glucosa y lipídica (23,25). Sin embargo, la ATM, LKB1 y la AMPK no son el objetivo directo de la metformina (53). Estudios recientes (30) sugieren que la metformina puede inhibir de la producción de glucosa hepática o gluconeogénesis no dependiente de la LKB1 y AMPK. Aunque, la ruta específica de la fosforilización de la AMPK no está clara; se ha demostrado que los componentes moleculares LKB1/STK11 and ATM juegan un papel en la fosforilización de la AMPK en presencia de la metformina (25), pero estos componentes no son afectados directamente por la metformina (53).

Sin embargo, hay otros autores (54) que concluyen que la metformina inhibe la gluconeogénesis hepática a través de la AMPK. Por lo tanto, la reducción de la gluconeogénesis hepática podría utilizar ambas vías: la vía dependiente y la vía independiente de la AMPK(21). El objetivo directo de la droga no está totalmente dilucidado, la metformina inhibe especialmente el C1CMR I, sugiriendo que la inhibición podría activar a la AMPK, incrementado la relación AMP:ATP celular (40,51,55,56). La AMPK es el mayor regulador celular del metabolismo glucídico y lipídico. La AMPK activado fosforiliza e inactiva a la HMG-CoA reductasa, a MTOR, a ACC-2, a ACC, a glicerol-3 – fosfato acetiltransferasa y a la unión carboproteica (25,57). La activación del AMPK por la metformina también suprime la expresión de la SREBP 1, un factor transcriptor lipogénico (58). El AMPK fosforilasa también activa a SIRT1 e incrementa la expresión de la Pgc-1^a en el núcleo celular, conllevando a la activación de la biogénesis mitocondrial. La metformina interrumpe la co-activación del PXR con el SRC1, ocasionando una disminución en la expresión del gene CYP3A4 (37). Finalmente, el AMPK activado ocasiona un aumento de la captación de la glucosa por el músculo esquelético por aumento de la actividad de la GLUT4 (59).

Asimismo, la activación del AMPK ocasiona la reducción de la actividad de la acetil-CoA carboxilasa (siglas en inglés: ACC), la cual, reduce la oxidación de los AGL y suprime las enzimas lipogénicas. La activación del AMPK en nivel del músculo esquelético incrementa la captación de la glucosa; este aumento de la captación de la glucosa por el músculo está asociado al

incremento de la actividad de la glucógeno sintetasa y del depósito del glucógeno (29). También, el AMPK juega un papel importante en la regulación de los transportadores de la glucosa GLUT4. Resumiendo, el efecto farmacológico de la activación del AMPK en el hígado incluye la estimulación de la oxidación de los AGL con inhibición de la síntesis del colesterol y de los triglicéridos; a nivel periférico, incluye la estimulación de la oxidación de los AGL y la captación de la glucosa por el músculo esquelético, así como también, el incremento de la sensibilidad a la insulina a nivel sistémico (Ver Figura 3) (60,61).

En resumen, los principales efectos de la metformina actualmente demostrados son (30):

- a. Efectos hipoglicemiantes
 1. disminuye la absorción intestinal de los carbohidratos, reduciendo la hiperglicemia pos-prandial
 2. inhibición de la gluconeogénesis hepática
 3. favorece el transporte de la insulina dentro del músculo esquelético
- b. Efecto protector antidiabético: protección de la célula Beta del páncreas de la glucolipototoxicidad
- c. Efecto anti-obesidad:
 - 1 disminución del apetito
 - 2 incremento de la secreción de GLP-1
- d. Efecto antilipidémico:
 1. incremento de la esterificación de los AGL;
 - 2 inhibición de la lipólisis en los adiposito
- e. Efecto hepatoprotector: disminución de la resistencia hepática a la insulina;
- f. Efecto cardioprotector: mejora el perfil lipídico

Obstetricia

La hiperglicemia es una de las condiciones médicas más comunes asociadas al embarazo, la hiperglicemia en el embarazo ha sido clasificada en: 1.- Diabetes en el embarazo (DE) es aquella que es pre-existente al embarazo (DM1 y 2)

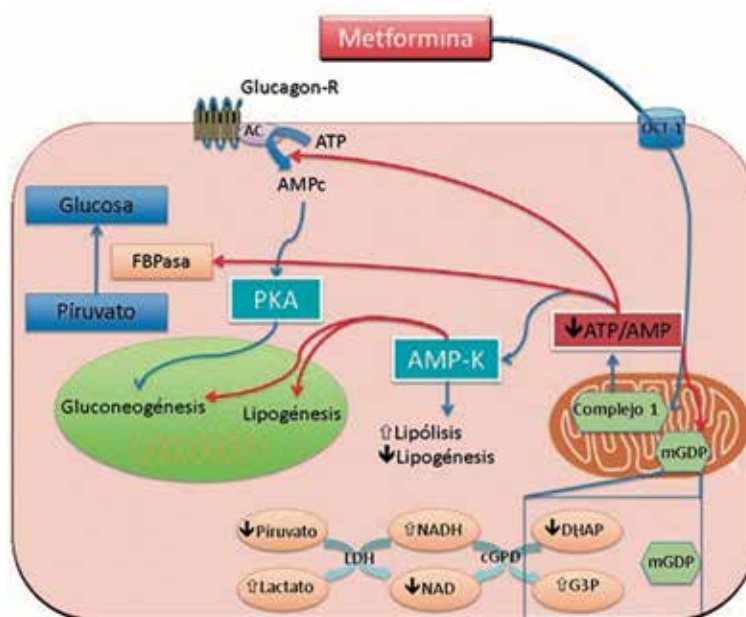


Figura 3. Mecanismo de acción de la metformina. Diagrama esquemático del efecto anti-hiperglicémico de la metformina en el hepatocito. La metformina es transportada dentro de la célula por el OCT1, resultando en una inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial sobre el complejo 1 por mecanismos aún desconocidos. El déficit energético resultante conlleva a una reducción en el consumo energético traducido por disminución de la gluconeogénesis la cual se media por varias vías. Primero la razón ATP/AMP disminuye por aumento del AMP; este déficit de ATP disminuye la glucólisis por ser necesaria durante dicho proceso enzimático. El AMP tiene funciones de señalización intracelular, inhibe alostéricamente la señalización de la proteína cinasa A (PKA) a través de la supresión de la adenilato ciclasa activada por el receptor de glucagón, vía encargada de activar la transcripción nuclear de enzimas de la gluconeogénesis. Alostéricamente inhibe la FBPasa enzima determinante en la vía metabólica de la gluconeogénesis. Activa la AMPK la cual tiene actividad regulatoria principalmente sobre la vía de los lípidos, pero también tiene efecto sobre la gluconeogénesis. Otro mecanismo de supresión de la gluconeogénesis mediado por la metformina a nivel mitocondrial, se debe a la supresión de la isoforma de glicerolfosfato deshidrogenasa (mGPD), el cual media la conversión del glicerol 3 fosfato (G3P) a dihidroxiacetona fosfato (DHAP). Dicha disminución lleva a una disminución propiamente de la vía gluconeogénica, a su vez, por el aumento del NADH secundario al desbalance, produce un aumento del lactato por disminución de su conversión a piruvato mediada por la lactato deshidrogenasa. Tomado de Morantes-Caballero JA y col. Metformina: más allá del control glucémico. Méd.UIS. 2017;30(1):57-71

basado en los valores de glicemia establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2006 o detectada durante cualquier trimestre del embarazo; 2.- Diabetes gestacional (DG) es la hiperglicemia detectada durante el embarazo, generalmente entre las 20 a 24 semanas de gestación, y no reúne los criterios establecidos de DE (62,63). La Asociación Internacional de Grupos de Estudio de la Diabetes y Embarazo (siglas en inglés: IADPSG), la ADA y otras asociaciones recientemente han tratado de distinguir a las pacientes con DM pre-existente al embarazo o sea diagnosticada antes del embarazo de las manifestaciones ocasionadas o ocurridas por la resistencia a la insulina (RI) durante el embarazo, en otras palabras, DG (64,65).

Asimismo, la DG paralela a la prevalencia de la RI, obesidad y la DM tipo 2 (DM2) en la población general se ha elevado en años recientes (62,66,67), más aún, la aparición de la DM2 y la pre-DM está ocurriendo a edades más tempranas mientras que la edad para la procreación está aumentando (62). Asimismo, hay un aumento de mujeres en edad reproductiva que tienen sobrepeso o son obesas, por lo que las hace más vulnerables para desarrollar hiperglicemia durante el embarazo (62,64,68).

La prevalencia de la DG varía entre el 1 % al 28 %, (69) mientras la Federación Internacional de la Diabetes (siglas en inglés: IDF) (67) estima que uno de cada 6 nacimientos vivos (16,8%) son

de mujeres con alguna forma de hiperglicemia durante el embarazo: 16 % se debe a la DE y el 84 % restante correspondería a la DG. Sin embargo, la heterogeneidad étnica entre los diferentes grupos poblacionales hace que la prevalencia de la DG tenga una amplia variación a nivel mundial (62).

El uso de los medicamentos antidiabéticos orales (MAO) durante el embarazo se ha incrementado con el objeto de reducir las complicaciones asociadas a esta patología (40,48). En años recientes, el empleo de MAO como alternativa al uso de la insulina se ha incrementado; los MAO tienen la ventaja y el atractivo que son menos costosos y mejor cumplimiento del tratamiento debido a su uso por vía oral (70).

Se sabe que la RI materna y la hiperglicemia pueden causar efectos adversos en el producto de la concepción/feto y en el progreso del embarazo tales como anomalías congénitas, abortos, parto prematuro, desórdenes hipertensivos, muerte intrauterina y trauma fetal al nacer por macrosomía fetal (71,72).

Los primeros reportes del uso de la metformina durante el embarazo se realizaron en el Coloquio Internacional de Aberdeen sobre el Metabolismo de los Carbohidratos en el Embarazo y el Recién Nacido en 1976 (71,73). Los estudios pioneros observacionales sobre la seguridad y eficacia fueron reportados en África del Sur por Coetzee y col. (74). El paso del tiempo ha demostrado que el uso de la metformina durante el embarazo no tiene efectos adversos en la tasa de abortos y anomalías congénitas en el feto, como había sido mencionado en el pasado en estudios en animales de laboratorio y en humanos (71).

El costo relativamente bajo, la fácil administración y el no ocasionar hipoglicemia, al compararla con la insulina, aunado a la seguridad de la droga durante el embarazo, ha incrementado su uso antes durante el embarazo (71).

Al contrario, a la insulina que requiere un complejo anticuerpo-insulina para atravesar la barrera placentaria (75), la metformina atraviesa la barrera placentaria de la madre al feto libremente (75,76). La concentración de la metformina en el cordón umbilical ha sido encontrada que es similar o ligeramente

más elevada que en la sangre materna (75,76). La concentración de metformina en el feto se determina en la sangre venosa del cordón umbilical (71). Estudios recientes han demostrado que los niveles de metformina a nivel de la circulación fetal van desde la mitad hasta valores similares a los de la madre (77,78).

Como compuesto hidrofílico que es la metformina tiene una captación celular pasiva escasa; la mayoría de la captación celular de la metformina ocurre vía de los OCTs, MATE 1 y 2K, transportador de serotonina (SERT), transportador de alta afinidad de la colina y PMAT (79). La placenta expresa isoformas de OCT1, OCT2 y OCT3 (80), los cuales permiten el paso transplacentario de la metformina al feto. Actualmente, no hay datos que los OCTs, MATE 1/2K y PMAT se expresan en los tejidos embrionarios y/o fetales humanos. Se ha encontrado la expresión de SERT en tejido placentario humano pero no en tejidos fetales (81).

Jakubowicz y col. (82) en un estudio retrospectivo sobre el uso de la metformina durante el embarazo, encontró que el medicamento reduce la incidencia de abortos durante el 1er trimestre en pacientes con SOP al compararla con aquellas pacientes con esta patología que no usaron metformina. El posible efecto positivo del medicamento podría ser debido al efecto anti-inflamatorio de la metformina. La hiperglicemia materna puede inducir inflamación sistémica, provocando efectos adversos al embarazo (83,84). Se ha encontrado niveles de la citosina anti-inflamatoria, interleuquina-6 (IL-6) en pacientes embarazadas que toman metformina por lo que se piensa que la disminución de la inflamación reduce la posibilidad de parto prematuro (82,85), la reabsorción embriónica y el incremento de la implantación del blastocito (86,87); al mejorar la implantación del blastocito podría disminuir los riesgos de pre-eclampsia y pérdida del embarazo (82,88)

Usos clínicos

Metformina en mujeres obesas no-diabéticas

La obesidad maternal está asociada con efectos adversos para el embarazo tales como diabetes

gestacional (DG), pre-eclampsia y macrosomía fetal (89-94). Sebire y col. (94) en un estudio que comprendió 287 213 embarazos, reportaron un incremento de la tasa de riesgo (OR/RR) en las mujeres obesas al compararlas con aquellas con un índice de masa corporal (IMC) normal en relación con el desarrollo de DG, pre-eclampsia/eclampsia y fetos grandes para su edad gestacional (GEG), aunque el mecanismo de producción de estas complicaciones no está bien definido, se ha implicado a la RI en la madre obesa. Al dar metformina en estos casos, se espera una reducción de la RI, lo que pudiera traducirse o esperarse una disminución de las complicaciones materno-fetales en las obesas embarazadas.

Estudios doble ciego controlados (64,95), realizado en embarazadas obesas no diabéticas con un IMC de $> 35 \text{ kg/m}^2$, de diferentes orígenes étnicos que recibieron hasta 3 000 mg de metformina diariamente, se encontró, en las pacientes que usaron metformina, una menor ganancia de peso y menor aparición de pre-eclampsia al compararlo con el placebo. Sin embargo, la metformina no tuvo efecto sobre el peso de los recién nacidos (RN) y la incidencia de DG; tampoco hubo diferencia significativa entre los grupos del estudio en la incidencia de otras complicaciones y efectos adversos en los fetos y neonatos.

Hay varias posibles explicaciones sobre las fallas de estos estudios (64) en reducir el peso fetal al nacer y la incidencia de DG: 1.- la metformina fue comenzada en el primer trimestre del embarazo y es posible que el efecto beneficioso pudiese ser visto si se hubiese comenzado alrededor del tiempo de la concepción; 2.- es posible que el efecto beneficioso en el peso del RN al nacer en estas pacientes requiere dosis alta de metformina (2 500 a 3 000 mg/día) y pocas pacientes en este grupo de estudio ingirieron esas dosis por largo período de tiempo; 3.- otra posibilidad es que el impacto de la metformina pudiera ser visto en la infancia temprana en vez que al nacer (64).

Hyer y col. (64) estudiaron en 118 mujeres con el síndrome de RI (SRI) antes de embarazarse, a las 28 semanas de gestación, al término de él y en el pos-parto. Las pacientes fueron distribuidas al azar: 59 recibieron metformina y 59 placebo. Se estudió el peso corporal, la insulina en ayunas, el índice de resistencia a la insulina-HOMA (siglas

en inglés: IR-HOMA), la grasa visceral (GV) y el marcador inflamatorio como la proteína C reactiva (PCR). Ellos encontraron que la metformina atenúa el incremento fisiológico de la insulina en ayunas y el IR-HOMA a las 28 semanas de gestación en comparación con el grupo placebo. El aumento de peso materno fue significativamente más reducido en el grupo metformina en comparación con el placebo, igualmente, la GV también fue mucho menor en el grupo metformina en contraste con el placebo, pero no fue estadísticamente significativa, pero si ocurrió cuando se midió en el período pos-natal. La PCR fue más baja en el grupo metformina a las 28 semanas, pero no estadísticamente significativa.

Al comparar ambos grupos y el desarrollo de DG durante el embarazo, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, los autores (64) reportaron que aquellas mujeres con una RI más severa tenían mayor riesgo de desarrollar DG que aquellas que usaban metformina.

Diabetes gestacional

Por cerca de 50 años, se ha mantenido la controversia sobre el diagnóstico y tratamiento de la DG; esta controversia ha contribuido a mejorar los controles sobre el embarazo y el RN con DG (96).

Landon y col. (96) definen la DG como una alteración de la RI durante el embarazo, el cual es producido por una combinación de cambios hormonales e inflamatorios. La embarazadas presentan valores de glicemia en ayunas dentro de límites normales por lo que se debe someter a la paciente a una prueba de tolerancia glucosada (PTG). Tradicionalmente, la PTG se realiza en paciente con riesgo como familiares con historia de DM, grupos étnicos con tendencia a desarrollar la DM como los latinoamericanos, obesidad, hipertensión, edad materna por arriba de 35 años, abortos, partos prematuros, macrosomía fetal, sin embargo, estudios realizados en grandes grupos poblacionales han revelado que más de la mitad de las mujeres con DG no tienen factores de riesgo (97).

La PTG recomendada por la IADPS en el 2010

que consiste en administrar 75 g de glucosa en ayunas entre las 24 a 28 semanas de gestación y se toma una muestra para medir los niveles de glucosa plasmática a las 2 horas (62,63,96,98,99), ha sido endosada o aceptada por la OMS, y ADA (96,98,99). Diferentes esquemas o criterios de diagnóstico de la DG han sido elaborados y recomendados por las diferentes instituciones internacionales, esto ha imposibilitado en hacer comparaciones sobre la prevalencia de la DG entre los países, debido al empleo de diferentes criterios en cada país (64).

La OMS (63) ha establecido los siguientes criterios para hacer el diagnóstico de DG usando la administración de 75 g de glucosa: debe o puede ser diagnosticada en cualquier momento o edad del embarazo, si se reúnen uno o más de los siguientes criterios:

1. Valor de la glicemia en ayunas entre 92 a 125 mg/dL o entre 5,1 a 6,9 mmol
2. PTG: valor de la glicemia después de 1 hora a la ingesta de 75 g de glucosa de ≥ 180 mg/dL o ≥ 10 mmol
3. PTG: valor de la glicemia después de 2 horas a la ingesta de 75 g de glucosa entre 153 a 199 mg/dL o entre 8,5 a 11 mmol.

Dieta y cambios en el estilo de vida son la primera línea de tratamiento de la DG (62), sin embargo, las evidencias que confirman el uso seguro y beneficioso de la metformina, producto de estudios controlados y al azar, así como también, estudios observacionales caso-control (64). El estudio que ha tenido el mayor impacto en muchos países en el manejo de la DG el llamado "Metformin in Gestational Diabetes" (MiG) (100).

En este estudio las pacientes fueron distribuidas al azar: grupo metformina y el otro grupo tratamiento usual (insulina); un 46 % que pertenecían al grupo de metformina requirieron insulina suplementaria pero las dosis usadas fueron considerablemente más bajas que el grupo de la insulina. El MIG encontró que la hipoglicemia fetal, el estrés respiratorio fetal, necesidad de uso de fototerapia, Apgar de < 7 a los 5 minutos, parto prematuro, peso al nacer, medidas antropométricas neonatal y fetos GEG no fue significativamente diferente entre los 2 grupos,

sin embargo, la hipoglicemia fetal severa fue más baja en el grupo que usó solo metformina. La ganancia de peso materno fue significativamente menor en el grupo metformina. El estudio MIG también encontró que la aceptabilidad del uso de la metformina en futuros embarazos fue de 77 % en comparación con el uso de la insulina (78).

Hyer y col. (64) realizaron un estudio observacional comparativo caso-control donde compararon 100 pacientes con DG a quienes se le indicó solo metformina y 100 mujeres con DG que usaron solo insulina. La incidencia de hipertensión, pre-eclampsia, inducción del parto, el porcentaje de cesárea fue similar en ambos grupos, pero la ganancia de peso materno fue significativamente menor en el grupo de la metformina. En el grupo de metformina presentaron menor incidencia de prematuridad, ictericia neonatal, y menor número de ingresos a la unidad de terapia intensiva neonatal (UTIN) con una mejoría de morbilidad neonatal, sin embargo, no encontraron ninguna diferencia estadística en la macrosomía fetal entre ambos grupos (33). En otro estudio caso-control, Balani y col. (101) compararon 324 mujeres con DG tomando metformina con 175 pacientes con DG, pero manejadas solo con medidas dietéticas, demostraron que la proporción de macrosomía fetal y fetos pequeños para su edad gestacional (PEG) fueron significativamente menor en el grupo de metformina que en el grupo que usó dieta (102).

Guiry y col. (103) en un meta-análisis de 3 estudios controlados y al azar de DG encontraron que los niveles glicémicos pos-prandiales fueron más bajos en pacientes tomando metformina que en las pacientes que usaban insulina, sin embargo, no encontraron diferencia significativa. Butalia y col. (104) en una revisión encontraron que la metformina no incrementa la incidencia de partos prematuros, cesáreas, y fetos PEG, pero fue asociada con disminución del riesgo de fetos GEG, hipoglicemia neonatal, admisiones a la UTIN e inducción de hipertensión durante el embarazo.

El Instituto Nacional para la Excelencia de la Salud y Cuidados (siglas en inglés NICE (105) recomienda ofrecer la metformina a pacientes con DG si los niveles de glicemia no disminuyen después de 1-2 semanas con dieta y ejercicio,

también recomienda ofrecer el uso de la insulina si la metformina es contraindicada o su uso es inaceptable.

De acuerdo a la experiencia del autor manejando DG, recomienda la realización de la PTG en todas las pacientes embarazadas entre las 24-28 semanas de la gestación, independientemente si tienen o no tienen factores de riesgo. Asimismo, recomienda una vez realizado el diagnóstico de DG, el empleo de medidas dietéticas y de la metformina.

Diabetes mellitus tipo 2

La DE puede ser pre-gestacional o sea que la paciente la presente antes de embarazarse, tradicionalmente denominada intolerancia a los carbohidratos de diferentes grados de severidad que es diagnosticada al inicio del embarazo (64).

Las mujeres con DG presentan un riesgo elevado y significativo para desarrollar DM2 a edades más avanzada (96). Originalmente en un estudio de seguimiento entre 22 y 28 años, O' Sullivan (106) proyectó que el 50 % de las mujeres con DG desarrollarían DM2; la progresión de DG a DM2 puede ser influenciada por la etnicidad y la obesidad, esta última ha ido en incremento en los últimos años en la población mundial (62,66,67). La mujer latina que presenta DG tiene un 60 % de posibilidades de desarrollar DM2 y se puede manifestarse a 5 años posterior al embarazo (85); la probabilidad de que aparezca la DM2 se incrementa cuando la DG es diagnosticada en etapa temprana del embarazo.

El uso de la metformina es considerado como droga de primera línea en el tratamiento de DM2(50). NICE (105) en 2015 recomendó que las mujeres con DM2 pueden recibir metformina, bien sea como adyuvante o alternativa a la insulina durante el período pre-concepcional y durante el embarazo.

Después de 40 años del inicio del uso de la metformina durante el embarazo se han reportado numerosos estudios (71). Desai y col. (84) en un estudio controlado y al azar (siglas en inglés: RCT) con 751 mujeres encontraron que la metformina podría elevar la tasa de partos prematuros, pero no encontraron ninguna diferencia significativa al comparar los resultados del grupo que usó

metformina con los del grupo control. Butalia y col. (101,102) revisaron 41 RCT importantes para valorar el impacto del uso de la metformina en el embarazo y concluyeron que no encontraron ningún incremento de la incidencia del parto prematuro (PP), pre-eclampsia, feto PEG o GEG, hospitalización en UTIN, morbi-mortalidad perinatal.

El impacto positivo de la metformina pudiera ser debido a su efecto anti-inflamatorio (83,84). La hiperglicemia materna y las enfermedades metabólicas en general pueden inducir inflamación sistémica cuyo resultado es un efecto adverso sobre el embarazo (83,84). Las pacientes que recibieron metformina durante el embarazo presentaron concentraciones más bajas de la IL-6. La disminución de la inflamación puede incrementar la probabilidad de lograr un embarazo al término, reduciendo el riesgo de PP (82,85), disminuyendo la tasa de reabsorción de embriones e incrementado la tasa de la implantación del blastocito (87,87); los autores (82,85) concluyen que el efecto antiinflamatorio de la metformina aumenta la tasa de éxitos de implantación del blastocito y disminuye los riesgos de pre-eclampsia y pérdida del embarazo.

Además de los estudios y meta-análisis sobre la teratogenicidad de la metformina, hay pocos estudios de largo seguimiento que evalúen el impacto de la metformina sobre el feto (107). Existen alrededor de 5 publicaciones sobre RCT y un estudio prospectivo (108) sobre el efecto de la metformina en niños de varias edades expuestos a la insulina o a la metformina o al placebo. Es importante señalar que la evaluación del efecto de la diabetes durante el embarazo en la obesidad en los niños expuestos in útero, no se manifiesta sino a partir de los 6-9 años de edad (109). Los 3 primeros estudios RCT no fueron concluyente o porque el número de la población estudiada fue bajo o por resultados conflictivos (110,111). Wouldes y col. (108) en el estudio prospectivo se basó en determinar el desarrollo neurológico y el comportamiento en niños expuestos bien sea a la insulina o a la metformina durante el embarazo, no encontraron ninguna diferencia significativa entre los grupos estudiados. Diferentes autores (112,113) han reportado que los niños expuestos a la metformina *in utero* presentan mayor índice de masa corporal (IMC) y mayor tasa de obesidad,

sin embargo, Nguyen y col. (71) mencionan que no se puede asumir que el incremento del IMC y de la obesidad en los niños estudiados se deba a la metformina. Desafortunadamente, hay pocos datos en estos momentos para realizar una evaluación más completa sobre el efecto a largo plazo de la metformina en niños expuestos in utero al medicamento (71).

Con respecto a la DM2 y embarazo, el autor recomienda el empleo de medidas dietéticas, uso de metformina y en casos que no se controlen los niveles plasmáticos de la glucosa, se adicione el uso de la insulina.

Pre-eclampsia

Recientemente se ha mencionado el uso de la metformina para prevenir la pre-eclampsia. Se mencionan 2 posibles mecanismos (2): 1.- la producción de factores anti-angiogénicos como factor de crecimiento endotelial vascular soluble-1 (siglas en inglés: sVEGFR-1) y endoglin soluble (siglas en inglés: sENG); 2.- una alteración la homeostasis y disponibilidad de energía mediada por la mTOR a nivel mitocondrial.

Se ha hipotetizado que sVEGFR-1 es producido durante la pre-eclampsia por la placenta tóxica o isquémica, este factor antagoniza con moléculas angiogénicas tales como VEGF y el factor de crecimiento placentario (siglas en inglés: PIGF) (114-122). La sENG es un co-receptor celular de superficie para el factor de crecimiento transformador- β 1 (siglas en inglés: TGF- β 1), el cual bloquea la activación de la sintetasa del óxido nítrico endotelial (siglas en inglés: eNOS) por parte del TGF- β 1 provocando la vasodilatación (123). Hay una excesiva producción de sVEGFR-1 y de sENG en el útero de la paciente pre-ecláptica (124) proporcional a la severidad de la enfermedad (125-127). Esta elevación de las concentraciones se producen antes que la pre-eclampsia se diagnostique por lo que ellos pudieran ser potenciales biomarcadores de la enfermedad (115,128-132). El aumento del sVEGFR-1 causa una disminución paralela de la concentración plasmática del PIGF en la pre-eclampsia (114-122). La administración de la fas soluble parecida a la tirosina kinasa 1 (siglas en inglés: sFlt-1) o sVEGFR-1 y/o sENG a animales se producen cambios similares a la

pre-eclampsia (133).

Brownfoot y col. (134) reportaron que la metformina disminuye la producción de la sFlt-1, también llamada sVEGFR-1 y sENG, igualmente los autores sugieren que el medicamento regula estos factores anti-inflamatorios a nivel de la mitocondria. La metformina también disminuye la expresión de la molécula de adhesión vascular celular 1 (siglas en inglés: VCAM-1), la cual, se expresa en las células endoteliales cuando está afectada o es estimulada al ser incubada con TNF- α , esta citocina se encuentra elevada en las pacientes con pre-eclampsia (135-140). Los hallazgos de Brownfoot y col. (134) sugieren que la metformina puede tener un rol en la prevención de la pre-eclampsia a través de su efecto en el metabolismo celular, en su acción anti-angiogénica y otros procesos relacionados con ese patología.

Se ha sugerido que en la patogenia de la pre-eclampsia pudiera estar involucrada la mitocondria. El primer en sugerirlo fueron Torgergsen y col. (141) basados en la alta frecuencia de esta patología en una familia que presentaba disfunción mitocondrial. Seis de 10 mujeres con la enfermedad mitocondrial presentaron por lo menos un embarazo complicado con pre-eclampsia o eclampsia, sin presentar hipertensión arterial fuera de los embarazos. Ellos sugieren que estas pacientes desarrollaron la pre-eclampsia debido a la disfunción o alteración de la función mitocondrial, que no puede incrementar las demandas energéticas del embarazo y esta falla con lleva a una acumulación de adenosina difosfato (ADP), la cual, es capaz de mediar muchos de los cambios que se observan en la pre-eclampsia (142,143). ADP es un vasoconstrictor, agregante plaquetario y produce la ruptura de la molécula del ácido úrico (2).

En el año 2015, durante la reunión de la Federación Internacional de Asociaciones Placentarias (siglas en inglés: IFPA), se sugirió que la disfunción de la mitocondria juega un papel importante en la patogénesis de la pre-eclampsia (144). Brownfoot y col. (134) encontraron que la metformina puede mejorar la disfunción de la mitocondria, reduciendo la expresión del mRNA de la VCAM-1 inducido por el TNF α , y mejora la angiogénesis alterada por el sFlt-1 o sVEGFR-1. Hay evidencias que

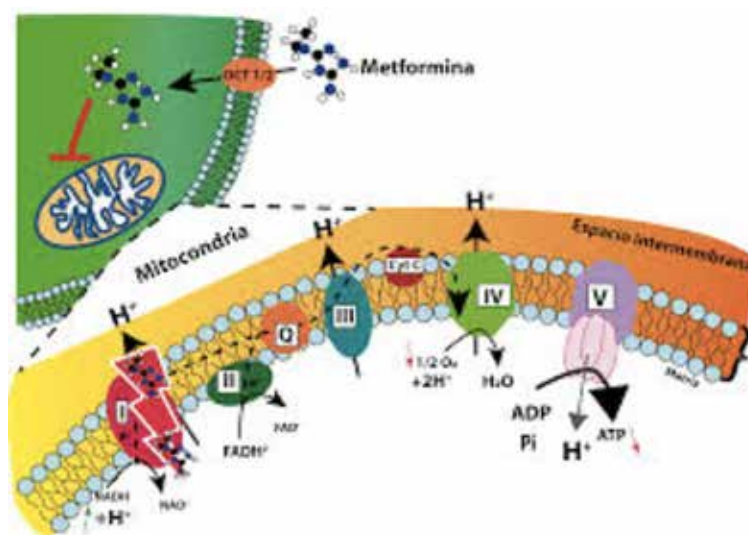


Figura 4. Acción de la metformina sobre la cadena de transporte respiratorio mitocondrial Complejo I

La metformina cruzada membrana plasmática de la célula por difusión pasiva, siendo la mitocondria es el principal blanco intracelular. La metformina inhibe la cadena de transporte respiratorio mitocondrial Complejo I e induce una disminución de la oxidación de la forma reducida de la nicotinamida adenosina dinucleótido, la bomba de proton en la copa interna de la membrana celular y, la tasa del consumo de oxígeno, conllevando a una reducción de la síntesis del ATP. (Abreviaciones: ADP: Adenosina Difosfato; ATP: Adenosina Trifosfato; CyTc: Complejo Citocromo; FAD: Flavina Adenina Dinucleótido; H: Hidrógeno; H₂O: Agua; NAD: Nicotinamida Adenosina Dinucleótido; OCT: Transporte de catión orgánico. Adaptado de: https://www.google.com/search?q=metabolismo+de+la+metformina&sxsrf=ALeKk02T5jq-sf-Ig1ZaTHSCCEEKZ0VosA:1585057936753&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjhzJL6oLPoAhVEsKQKHUVYAtgQAUoAXoECA0QAw&biw=1200&bih=652#imgrc=GLfgsQBjzSGUM&imgdii=p6MMRex_HZBbCM

la metformina actúa a través de la cadena de transporte de electrón mitocondrial (siglas en inglés: ETC), inhibiendo el CICRM I (145-147) (ver Figura 4). Asimismo, Brownfoot y col. (134) demostraron que otros inhibidores de la ETC bloquean la secreción del sFlt-1 o sVEGFR-1 y de la sENG, sugiriendo que la ETC es el mayor responsable de la respuesta de la metformina. Los cambios en la función mitocondrial en la pre-eclampsia sugieren que hay alteraciones en el balance energético celular en las pacientes con esta patología, afectando el crecimiento y división celular en especial en la placenta y en el feto; todos estos cambios son modificados por la metformina (2).

El otro mecanismo posible que podría utilizar la metformina para prevenir la aparición de la pre-eclampsia es el incremento del sistema nutricional celular por acción del mTOR. El mTOR es el mayor receptor sensibilizador de la nutrición celular a nivel de la placenta (148). Este

sistema de señalización es altamente expresado en el sincitiotrofoblasto y su actividad es regulada por la glucosa y la concentraciones de aminoácidos (149,150). El mTOR es activado en la placenta por la insulina, IGF-1 y la leptina pero es inhibido por el cortisol (148,149). El mTOR regula dos sistemas claves en el transporte de aminoácidos, A y L. La activación del mTOR está positivamente relacionado con el IMC materna durante el 1er trimestre del embarazo, correlacionándose con la sobre-nutrición materna y la sensibilidad nutricional de la placenta, mientras que su expresión es disminuida cuando existe restricción del crecimiento fetal (2). La vía de señalización del mTOR Akt-mTOR-HIF-1 α también afecta la angiogénesis placentaria y su habilidad de incrementar la expresión del VEGF y del sENG en respuesta a la hipoxia de la células trofoblásticas (151).

Cuando la placenta detecta un exceso de nutrientes tales como en la obesidad, diabetes

u otra metabólica patología, se puede esperar una activación del mTOR y aceleración del crecimiento fetal (2).

La sensibilidad a los nutrientes sucede a través de varias vías, siendo las más importantes (148): 1.- la vía AMPK, la cual es un sensor de la energía total o global de las células; 2.- La sintetiza del glucógeno 3 (sigla en inglés GSK-3), la cual es un sensor de la glucosa; 3.- la vía de señalización de hexosa-amino, la cual depende de la disponibilidad de nutrientes como la glucosa, la glutamina y la acetil-CoA; 4.- la vía de transducción de la señal de respuesta de aminoácidos, la cual es activada cuando existe deficiencia de aminoácidos; 5.- el mecanismo de acción de la vía del complejo mTORC1, la cual, integra la señalización de nutrientes y factores de crecimiento.

Cada vía de sensibilización de nutrientes mencionadas anteriormente, están presentes en la placenta (148-150). Estas vías también pueden cambiar en casos como retardo de crecimiento fetal causado por desnutrición materna o alteración de la placentación, en donde ocurre una disminución del transporte placentario de nutrientes (148,149).

CONCLUSIONES

El uso de la metformina durante el embarazo es cada vez más frecuente en todo el mundo (50), asimismo, no incrementa el número de malformaciones fetales y es una medicación muy bien tolerada, además la aparición de efectos colaterales muy raramente ocurren (64). En la DG, el uso de la metformina es la droga de elección sobre la insulina cuando no se consigue controlar la glicemia con medidas dietéticas. Las embarazadas con DM2 presentan un riesgo más elevado que las mujeres con DG. El uso de insulina, sin embargo, se recomienda continuarlo en aquellas pacientes que estuviesen usando la medicación previamente al embarazo y la insulina se usarían en caso que no se consiguiese el control glicémico en embarazadas con DG (64). En el área obstétrica se abre un futuro promisorio con el uso de la metformina en la prevención de la preeclampsia, sin embargo, requieren más estudios e investigaciones para recomendar su uso frecuente

en la prevención de dicha patología obstétrica.

Más allá del control glucémico, la metformina, modifica la “memoria metabólica”, reduce mediadores inflamatorios y el grosor de pared arterial, disminuye factores trombóticos y reduce la prevalencia de falla cardíaca logrando impactar la morbimortalidad, y ayudando a proteger la función cardiovascular, igualmente, ayuda a la protección cognoscitiva, su uso en el tratamiento de la obesidad, cirrosis no alcohólica, del SOP y, mediante cambios moleculares o genéticos, tiene potencial uso como anticancerígeno y antienvjecimiento.

REFERENCIAS

1. Wang YW, He SJ, Feng X, Cheng J, Luo YT, Tian L, et al. Metformin: A review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2421-2429.
2. Romero R, Erez O, Hüttemann M, Maymon E, Panaitescu B, Conde-Agudelo A. Metformin, the aspirin of the 21st century: Its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):282-302.
3. Galega officinalis Health effects and herbal facts (Internet). (Consultado: 6 Marzo 2020). Disponible en: <http://www.naturalmedicinefacts.info/plant/galega-officinalis.html>.
4. Papiros Ebers. Wikipedia(Internet). (Consultado: 6 Marzo 2020). Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Papiro_Ebers.
5. Witters LA. The blooming of the French lilac. *J Clin Invest.* 2001;108(8):1105-1177.
6. Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care.* 1989;12(8):553-564.
7. Thomas I, Gregg B. Metformin a review of its history and future: From lilac to longevity. *Pediatric Diabetes.* 2017;18(1):10-16.
8. Watanabe C. Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. *J Biol Chem.* 1918;33:253-265.
9. Sterne J. Pharmacology and mode of action of the hypoglycaemic guanidine derivatives. En: Campbell GD, editor *Oral hypoglycaemic agents: Pharmacology and therapeutics.* Academic Press; 1969.p.193-245.
10. Muller H, Rheinwein H. Pharmacology of galegin. *Arch Expl Path Pharm.* 1927;125:212-228.
11. Simonnet H, Tanret G. Sur les propriétés hypoglycémiantes du sulfate de galegine. *Bull Soc*

- Chim Biol Paris. 1927;8.
12. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: An old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J.* 2015;471(3):307-322.
 13. Sterne J. Treatment of diabetes mellitus with N,N-dimethylguanylguanidine (LA. 6023, glucophage). *Therapie.* 1959;14:625-630.
 14. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. *JAMA.* 2002;287(3):360-372.
 15. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrnini E, Holman RR, Sherwin A, et al. American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):193-203.
 16. Fuentes AV, Pineda MD, Nagulapalli Venkata KC. Comprehension of Top 200 Prescribed Drugs in the US as a Resource for Pharmacy Teaching, Training and Practice. *Pharmacy.* 2018;6:43.
 17. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(1):140-149.
 18. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(Suppl 1):S36-38.
 19. Diabetes Prevention Program Research G. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diab Endocrinol.* 2015;3(11):866-875.
 20. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403.
 21. Gonga L, Goswamic S, Giacomini KM, Altmana RM, Kleina TE. Metformin pathways: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2012;22(11):820-827.
 22. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diab Vasc Dis Res.* 2008;5:157-167.
 23. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond).* 2012;122:253-270.
 24. Natali A, Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetol.* 2006;49(3):434-441.
 25. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: From mechanisms of action to therapies. *Cell Metabolism.* 2014;20(6):953-966.
 26. Novelle MG, Ali A, Diéguez C, Bernier M, de Cabo R. Metformin: A Hopeful Promise in Aging Research. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(3):a025932.
 27. Wiernsperger NF, Bailey CJ. The antihyperglycaemic effect of metformin: Therapeutic and cellular mechanisms. *Drugs.* 1999;58:31-82.
 28. Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, Loftspring M, Sherman A. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: Prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod.* 2004;19:510-521.
 29. Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: The evidence today. *Diabetes Metab.* 2003;29:6S28-6S35.
 30. Arocha-Rodulfo JI, Navas-Blanco T, Aure G, Palacios A. Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI. *Med Interna (Caracas).* 2017;33(1):4-18.
 31. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:81-98.
 32. Hardie DG. AMP-activated protein kinase as a drug target. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:185-210.
 33. Christensen MM, Brasch-Andersen C, Green H, Nielsen F, Damkier P, Beck-Nielsen H, et al. The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21:837-850.
 34. Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, Kim T, Burns C, Skare S, et al. The Primary Glucose-Lowering Effect of Metformin Resides in the Gut, Not the Circulation: Results From Short-term Pharmacokinetic and 12-Week Dose-Ranging Studies. *Diabetes Care.* 2016;39:198-205.
 35. Zhou M, Xia L, Wang J. Metformin transport by a newly cloned proton-stimulated organic cation transporter (plasma membrane monoamine transporter) expressed in human intestine. *Drug Metab Dispos.* 2007;35:1956-1962.
 36. Muller J, Lips KS, Metzner L, Neubert RH, Koepsell H, Brandsch M. Drug specificity and intestinal membrane localization of human organic cation transporters (OCT). *Biochem Pharmacol.* 2005;70:1851-1860.

37. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262-266.
38. Maida A, Lamont BJ, Cao X, Drucker DJ. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in mice. *Diabetologia*. 2011;54(2):339-349.
39. Bahne E, Hansen M, Bronden A, Sonne DP, Vilsboll T, Knop FK. Involvement of glucagon-like peptide-1 in the glucose-lowering effect of metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:955-961.
40. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Averet N, Rigoulet M, Leverve X. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem J*. 2000;275(1):223-228.
41. Miller RA, Birnbaum MJ. An energetic tale of AMPK-independent effects of metformin. *J Clin Invest*. 2010;120(7):2267-2270.
42. Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcărea VL, Hudita D. Metformin-clinical pharmacology in PCOs. *J Med Life*. 2015;8(2):187-192.
43. Perriello G, Misericordia P, Volpi E, Santucci A, Santucci C, Ferrannini E, et al. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes*. 1994;43(7):920-928.
44. Tsuda M, Terada T, Ueba M, Sato T, Masuda S, Katsura T, et al. Involvement of human multidrug and toxin extrusion 1 in the drug interaction between cimetidine and metformin in renal epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;329:185-191.
45. Sato T, Masuda S, Yonezawa A, Tanihara Y, Katsura T, Inui K. Transcellular transport of organic cations in double-transfected MDCK cells expressing human organic cation transporters hOCT1/hMATE1 and hOCT2/hMATE1. *Biochem Pharmacol*. 2008;76:894-903.
46. Takane H, Shikata E, Otsubo K, Higuchi S, Ieiri I. Polymorphism in human organic cation transporters and metformin action. *Pharmacogenomics*. 2008;9:415-422.
47. Chen L, Pawlikowski B, Schlessinger A, More SS, Stryke D, Johns SJ, et al. Role of organic cation transporter 3 (SLC22A3) and its missense variants in the pharmacologic action of metformin. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20:687-699.
48. Otsuka M, Matsumoto T, Morimoto R, Arioka S, Omote H, Moriyama Y. A human transporter protein that mediates the final excretion step for toxic organic cations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:17923-1928.
49. Bailey CJ, Puhah JA. Effect of metformin on glucose metabolism in mouse soleus muscle. *Diabetes Metab*. 1986;12(4):212-218.
50. Rossetti L, DeFronzo RA, Gherzi R, Stein P, Andraghetti G, Falzetti G, et al. Effect of metformin treatment on insulin action in diabetic rats: In vivo and in vitro correlations. *Metabolism*. 1990;39(4):425-435.
51. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: An update. *Ann Intern Med*. 2002;137(1):25-33.
52. Xia L, Engel K, Zhou M, Wang J. Membrane localization and pH-dependent transport of a newly cloned organic cation transporter (PMAT) in kidney cell. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292:F682-F690.
53. Hardie DG. Neither LKB1 nor AMPK are the direct targets of metformin. *Gastroenterology*. 2006;131:973. author reply 974-975.
54. Kim YD, Park KG, Lee YS, Park YY, Kim DK, Nedumaran B, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes*. 2008;57:306-314.
55. Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: Metabolism and growth control in tumour suppression. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:563-575.
56. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000;348(3):607-614.
57. Kawaguchi T, Osatomi K, Yamashita H, Kabashima T, Uyeda K. Mechanism for fatty acid 'sparing' effect on glucose-induced transcription: regulation of carbohydrate-responsive element binding protein by AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem*. 2002;277:3829-3835.
58. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein-kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001;108:1167-1174.
59. Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest*. 2007;117:1422-1431.
60. Morantes-Caballero JA, Londono-Zapata GA, Rubio-Rivera M, Pinilla-Roa AE. Metformin: beyond the glycemic target. *Medicas UIS (Internet)* 2017 (Consultado el 25 Marzo 2020);30(1):57-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v30n1-2017005>.
61. Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: Metabolism and growth control in tumour suppression. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:563-575.
62. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M,

- Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;131(S3):S173-S211.
63. Agarwal M, Boulvain M, Coetzee E, Hod D, Meltzer S, Meltzer B, et al. Guideline Development Group Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. World Health Organization. Guidelines . WHO/NMH/MND/13.2:1-62(Internet). Consultado el 01 Febrero 2020. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169023/>
 64. Hyer S, Balani J, Shehata H. Metformin in Pregnancy: Mechanisms and Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1954):1-13.
 65. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33:676-68.
 66. Mendez MA, Monteiro CA, Popkin BM. Overweight exceeds underweight among women in most developing countries. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(3):714-721.
 67. International Diabetes Federation. IDF Atlas. 6^a edición. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation (Internet). 2013. Consultado el 1 Febrero 2020. Disponible en:<https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/19-atlas-6th-edition.html>.
 68. Matyka KA. Type 2 diabetes in childhood: epidemiological and clinical aspects. *Br Med Bull.* 2008;86:59-75.
 69. Jiwani A, Marseille E, Lohse N, Damm P, Hod M, Kahn JG. Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(6):600-610.
 70. Coetzee EJ. Pregnancy and diabetes scenario around the world: Africa. *Int J Gynecol Obstet.* 2009;104(Supplement):S39-41.
 71. Nguyen L, Chan SY, Keong Teo AK. Metformin from mother to unborn child – Are there unwarranted effects? *EBioMedicine.* 2018;35:394-404.
 72. Schaefer-Graf U, Napoli A, Nolan CJ. Diabetic Pregnancy Study G. Diabetes in pregnancy: A new decade of challenges ahead. *Diabetol.* 2018;61(5):1012-1021.
 73. Sutherland HW, Stowers JM. Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn: Incorporating the Proceedings of the International Colloquium at Aberdeen, Scotland, July, 1973-1975 (Internet). Consultado el 25 Febrero 2020. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9781447116820>.
 74. Coetzee EJ, Jackson WPU. Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcome. *SA Med J.* 1984;65:635-637.
 75. Menon RK, Cohen RM, Sperling MA, Cutfield WS, Mimouni F, Khoury JC. Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus: its role in fetal macrosomia. *N Engl J Med.* 1990;323(5):309-315.
 76. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1575-1578.
 77. Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GD, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(5):833-880.
 78. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Drug Monit.* 2006;28(1):67-72.
 79. Han TK, Proctor WR, Costales CL, Cai H, Everett RS, Thakker DR. Four cation-selective transporters contribute to apical uptake and accumulation of metformin in Caco-2 cell monolayers. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;352(3):519-528.
 80. Ahmadimoghaddam D, Zemankova L, Nachtigal P, Dolezelova E, Neumanova Z, Cerveny L, et al. Organic cation transporter 3 (OCT3/SLC22A3) and multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1/SLC47A1) transporter in the placenta and fetal tissues: expression profile and fetus protective role at different stages of gestation. *Biol Reprod.* 2013;88(3):55.
 81. Kliman HJ, Quaratella SB, Setaro AC, Siegman EC, Subha ZT, Tal R, et al. Pathway of maternal serotonin to the human embryo and fetus. *Endocrinol.* 2018;159(4):1609-1629.
 82. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of Metformin on early Pregnancy loss in the Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2002;87(2):524-529.
 83. Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, Drake AJ, Forbes S, Newby DE, et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diab Endocrinol.* 2015;3(10):778-786.
 84. Desai N, Roman A, Rochelson B, Gupta M, Xue X, Chatterjee PK, et al. Maternal metformin treatment decreases fetal inflammation in a rat model of obesity and metabolic syndrome (Internet). *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(2):136 e1–e9. Consultado el 15 febrero 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23659985/>.
 85. Sun X, Tavenier A, Deng W, Leishman E, Bradshaw HB, Dey SK. Metformin attenuates susceptibility to inflammation-induced preterm birth in mice with higher endocannabinoid levels. *Biol Reprod.*

- 2018;98(2):208-217.
86. Solano ME, Elia E, Luchetti CG, Sander V, Di Girolamo G, Gonzalez C, et al. Metformin prevents embryonic resorption induced by hyperandrogenisation with dehydroepiandrosterone in mice. *Reprod Fertil Dev.* 2006;18:533-544.
 87. Eng GS, Sheridan RA, Wyman A, Chi MM, Bibee KP, Jungheim ES, et al. AMP kinase activation increases glucose uptake, decreases apoptosis, and improves pregnancy outcome in embryos exposed to high IGF-I concentrations. *Diabetes.* 2007;56(9):2228-2234.
 88. Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, et al. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2016;374(5):434-443.
 89. Lewis G, Bowyer L. The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer 2003–2005. The Seventh Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the UK (Internet). *Obstet Med.* 2008;1(1):54. Revisado el 2 Marzo 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5010105/>.
 91. Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: Complications and cost. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(Suppl. 5):1242.
 92. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Maternal Obesity in the UK: Findings from a National Project; CMACE (Internet). London, UK, 2010. Consultado el 2 Marzo 2020. Disponible en: <https://www.hqip.org.uk/resource/cmace-and-cemach-reports/#.XsptWJMzbUo>
 93. Heslehurst N, Ells LJ, Simpson H, Batterham A, Wilkinson J, Summerbell CD. Trends in maternal obesity incidence rates, demographic predictors, and health inequalities in 36 821 women over a 15-year period. *BJOG.* 2007;114:187-194.
 94. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: A study of 287 213 pregnancies in London. *Int J Obstet Relat Metab Disord.* 2001;25:1175-1182.
 95. Stanford FC, Alfari N, Misra M. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2016;374:434-443.
 96. Landon MB, Gabbe S. Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2011;118(6):1379-1393.
 97. Coustan DR, Nelson C, Carpenter NW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 1989;73:557-561.
 98. Harreiter J, Simmons D, Desoye G, Corcoy R, Adelantado JM, Devlieger R, et al. and Group Study. IADPSG and WHO 2013 Gestational Diabetes Mellitus Criteria Identify Obese Women With Marked Insulin Resistance in Early Pregnancy (Internet). *Diabetes Care* 2016;39: e90–e92. Consultado el 19 Marzo 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27208336/>
 99. Agarwal MM. Gestational diabetes mellitus: An update on the current international diagnostic criteria. *World J Diab.* 2015;6(6):782-791.
 100. Investigators MT. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358: 2003-2015.
 101. Balani J, Hyer S, Johnson A, Shehata H. Pregnancy outcomes after metformin treatment for gestational diabetes: A case-control study. *Obstet Med.* 2012;5:78-82.
 102. Balani J, Hyer SL, Rodin DA, Shehata H. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: A case-control study. *Diabet Med.* 2009;26:798-802.
 103. Guly J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: A meta-analysis. *PLoS ONE (Internet)* 2013; 8(5): e64585. Revisado: 15 Marzo 2020. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23724063/>
 104. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariasen 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.
 105. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetes in pregnancy: Management from preconception to the postnatal period. In NICE Guideline (NG3); NICE: London, UK (Internet) 2015. Revisado: 15 marzo 2020. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021>
 106. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA.* 1982;248:949-952.
 107. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes.* 1995;44:586-591.
 108. Woudes TA, Battin M, Coat S, Rush EC, Hague WM, Rowan JA. Neurodevelopmental outcome at 2 years in offspring of women randomized to metformin or insulin treatment for gestational diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Med.* 2016;101:F488-93.
 109. Feig DS, Moses RG. Metformin therapy during pregnancy: Good for the goose and good for the gosling too? *Diabetes Care.* 2011;34:2329-2330.
 110. Ro TB, Ludvigsen HV, Carlsen SM, Vanky E. Growth, body composition and metabolic profile of 8-year-old

- children exposed to metformin in utero. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;72(7):570-575.
111. Ijas H, Vaarasmaki M, Saarela T, Keravuo R, Raudaskoski T. A follow up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: Growth and development of the children at the age of 18 months. *BJOG.* 2014;122(7):1001.
 112. Hanem LGE, Stridsklev S, Juliusson PB, Salvesen O, Roelants M, Carlsen SM, et al. Metformin use in PCOS pregnancies increases the risk of offspring overweight at 4 years of age: Follow-up of two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1612-1621.
 113. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, et al. Metformin in gestational diabetes: The offspring follow-up (MiG TOFU): Body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. *BMJ Open Diab Res Care.* 2018;6(1):2279-2284.
 114. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Goncalves LF, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(6):1541-1547.
 115. Chaiworapongsa T, Romero R, Gotsch F, Kusanovic JP, Mittal P, Kim SK, et al. Acute pyelonephritis during pregnancy changes the balance of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(2):167-178.
 116. Ogge G, Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Dong Z, Mittal P, et al. Serum and plasma determination of angiogenic and anti-angiogenic factors yield different results: the need for standardization in clinical practice. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(8):820-827.
 117. Powers RW, Jeyabalan A, Clifton RG, Van Dorsten P, Hauth JC, Klebanoff MA, et al. Lindheimer MD, Soluble fms-Like tyrosine kinase 1 (sFlt1), endoglin and placental growth factor (PlGF) in preeclampsia among high risk pregnancies (Internet). *PloS one.* 2010; 5(10):e13263. Consultado el: 15 Marzo 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20948996/>.
 118. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation.* 2012;125(7):911-919.
 119. Baltajian K, Bajracharya S, Salahuddin S, Berg AH, Geahchan C, Wenger JB, et al. Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia (Internet). *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(1):89.e1–e10. Consultado el 10 Mayo 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26827880/>.
 120. Karumanchi SA. Angiogenic Factors in Preeclampsia: From Diagnosis to Therapy. *Hypertension.* 2016;67(6):1072-1079.
 121. Kim MY, Buyon JP, Guerra MM, Rana S, Zhang D, Laskin CA, et al. Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: Results of the PROMISSE study. (Internet). *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):108.e1–e14. Consultado el 15 marzo 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26432463/>.
 122. Malshe AK, Sibai BM. Angiogenic and Antiangiogenic Markers for Prediction and Risk Classification of Preeclampsia. *Clinical Obstet Gynecol.* 2017:134-140.
 123. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12(6):642-649.
 124. Bujold E, Romero R, Chaiworapongsa T, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, et al. Evidence supporting that the excess of the sVEGFR-1 concentration in maternal plasma in preeclampsia has a uterine origin. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(1):9-16.
 125. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672-683.
 126. Lai J, Garcia-Tizon Larroca S, Peeva G, Poon LC, Wright D, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 30-33 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(4):240-248.
 127. Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks' gestation. (Internet) *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(1):87.e1–e17. Consultado el: 15 marzo 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26875953/>.
 128. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Korzeniewski SJ, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 2: Prediction, prevention and management. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(9):531-540.
 129. Erez O, Romero R, Espinoza J, Fu W, Todem D, Kusanovic JP, et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(5):279-287.
 130. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal*

- Med. 2008;21(1):9-23.
131. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(11):1021-1038.
 132. Chaiworapongsa T, Romero R, Savasan ZA, Kusanovic JP, Ogge G, Soto E, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors are of prognostic value in patients presenting to the obstetrical triage area with the suspicion of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(10):1187-1207.
 133. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms- like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649-658.
 134. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Tuohey L, Parry LJ, et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. (Internet). *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:356.e1–15. Revisado el 25 Marzo 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26721779/>
 135. Vince GS, Starkey PM, Austgulen R, Kwiatkowski D, Redman CW. Interleukin-6, tumour necrosis factor and soluble tumour necrosis factor receptors in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(1):20-25.
 136. Bartha JL, Romero-Carmona R, Escobar-Llompant M, Comino-Delgado R. The relationships between leptin and inflammatory cytokines in women with pre-eclampsia. *BJOG: An international journal of obstetrics and gynaecology.* 2001;108(12):1272-1276.
 137. Velzing-Aarts FV, Muskiet FA, van der Dijs FP, Duits AJ. High serum interleukin-8 levels in afro- caribbean women with pre-eclampsia. Relations with tumor necrosis factor-alpha, duffy negative phenotype and von Willebrand factor. *Am J Reprod Immunol.* 2002;48(5):319-322.
 138. Visser W, Beckmann I, Knook MA, Wallenburg HC. Soluble tumor necrosis factor receptor II and soluble cell adhesion molecule I as markers of tumor necrosis factor-alpha release in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(8):713-719.
 139. Tosun M, Celik H, Avci B, Yavuz E, Alper T, Malatyalioglu E. Maternal and umbilical serum levels of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(8):880-886.
 140. Szarka A, Rigo J Jr, Lazar L, Beko G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. (Internet) *BMC immunol.* 2010; 11:59. Consultado el 15 Marzo 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21126355/>.
 141. Torbergesen T, Oian P, Mathiesen E, Borud O. Preeclampsia—a mitochondrial disease? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1989;68(2):145-148.
 142. Masoura S, Makedou K, Theodoridis T, Kourtis A, Zepiridis L, Athanasiadis A. The involvement of uric acid in the pathogenesis of preeclampsia. *Current hypertension reviews.* 2015;11(2):110-115.
 143. Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(1):288-291.
 144. Bianco-Miotto T, Blundell C, Buckberry S, Chamley L, Chong S, Cottrell E, et al. IFPA meeting 2015 workshop report I: placental mitochondrial function, transport systems and epigenetics. *Placenta.* 2016;48(Suppl 1):S3-S6.
 145. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J.* 2000;348(Pt 3):607-614.
 146. Hur KY, Lee MS. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Invest.* 2015;6(6):600-609.
 147. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature.* 2014;510(7506):542-546.
 148. Jansson T, Powell TL. Role of placental nutrient sensing in developmental programming. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(3):591-601.
 149. Roos S, Powell TL, Jansson T. Placental mTOR links maternal nutrient availability to fetal growth. *Biochemical Society transactions.* 2009;37(1):295-298.
 150. Rosario FJ, Kanai Y, Powell TL, Jansson T. Mammalian target of rapamycin signalling modulates amino acid uptake by regulating transporter cell surface abundance in primary human trophoblast cells. *J Physiol* 3333. 2013;591(3):609-625.
 151. Fujita D, Tanabe A, Sekijima T, Soen H, Narahara K, Yamashita Y, et al. Role of extracellular signal-regulated kinase and AKT cascades in regulating hypoxia-induced angiogenic factors produced by a trophoblast-derived cell line. *J Endocrinol.* 2010;206(1):131-140.