



Metformina: interacciones moleculares, celulares y su repercusión en la Obstetricia. Revisión bibliográfica

Metformin: Cellular and molecular interactions and its' impact in obstetrics. Literature review.

Rodrigo Ayala-Yáñez,^{1,2} Mario Martínez-Ruiz,¹ Maitane Alonso-de Mendieta,¹ Deborah Marie Cassis-Bendeck,¹ Ricardo Frade-Flores¹

Resumen

OBJETIVO: Identificar los mecanismos celulares más reconocidos de la metformina y su relación con patologías en Obstetricia y determinar las moléculas y vías involucradas con potencial terapéutico.

METODOLOGÍA: Estudio retrospectivo efectuado con base en la búsqueda de artículos registrados en Pubmed y Cochrane publicados en inglés entre los años 2000 a 2019 que contuvieran las palabras clave (MeSH): "Metformin"; "Celular mechanisms"; "AMPK"; "LKB1"; "Gestational diabetes"; "Abortion" y "Preeclampsia".

RESULTADOS: Se encontraron 1750 artículos que contenían las palabras clave de búsqueda; al final solo se analizaron 57. En estos se concluye que la intervención con este fármaco inhibe el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, con repercusión en varios procesos celulares. La diabetes gestacional, el aborto y la preeclampsia se consideraron por su incidencia y relevancia obstétrica, y por la indicación de la metformina en su tratamiento. Se identificaron los mecanismos involucrados en el efecto colateral gastrointestinal y la asociación con los mecanismos celulares influidos por la metformina. En los padecimientos obstétricos se identificaron los procesos metabólicos para tratamiento común, la diabetes gestacional fue la más identificada por la experiencia en diabetes mellitus.

CONCLUSIONES: Si bien la metformina tiene una indicación clara en pacientes con diabetes gestacional, los resultados son insuficientes para aborto; en preeclampsia los mecanismos intervenidos pueden tener mayor potencial terapéutico y preventivo.

PALABRAS CLAVE: Metformina; mecanismos celulares; AMPK; LKB1; diabetes gestacional; preeclampsia; aborto.

Abstract

OBJECTIVE: Identify the most recognized cellular mechanisms and their relations to obstetric pathology, determining molecular pathways for potential therapeutic use.

METHODOLOGY: After a bibliographical search done in Pubmed and Cochrane database of MeSH terms: "metformin", "cellular mechanisms", "AMPK", "LKB1", "gestational diabetes", "abortion", "preeclampsia", in the periods comprehending 2000 through 2019, a total of 49 references were selected, on the basis of the criteria established by the objective of this review.

RESULTS: With 49 selected references, we found that metformin regulates adenosine monophosphate protein kinase (AMPK) and LKB1, both who which participate in metabolic mechanisms, activating second messengers who stimulate or inhibit processes like gluconeogenesis, steroid and protein synthesis and cellular growth. This drug actually acts by inhibiting complex I of the mitochondrial respiration process, impacting various cell functions. Gestational diabetes, abortion and preeclampsia are three obstetric pathologies selected due to their incidence and relevance, as well as the fact that metformin is being used for their treatment. We also identified the mechanisms for gastrointestinal symptoms where OCT-1, PMAT and 5-HT are involved and may be

¹Centro Médico ABC, Ciudad de México.

²Asociación Hispano Mexicana, CIMI-Gen, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2019

Aceptado: diciembre 2019

Correspondencia

Rodrigo Ayala Yáñez
drayalagineco@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ayala-Yáñez R, Martínez-Ruiz M, Alonso-de Mendieta M, Cassis-Bendeck DM, Frade-Flores R. Metformina: interacciones moleculares, celulares y su repercusión en la Obstetricia. Revisión bibliográfica. Ginecol Obstet Mex. 2020 marzo;88(3):161-175.
<https://doi.org/10.24245/gom.v88i3.3598>

therapeutic targets. The association of cell mechanisms influenced by metformin are part of various metabolic pathways, being the ones in gestational diabetes the most, well known due to experience with diabetes mellitus.

CONCLUSIONS: Although metformin has a clear role in gestational diabetes, results are insufficient to identify its' role in abortion. As for preeclampsia, the mechanisms identified have a greater preventive and therapeutic potential.

KEYWORDS: Metformin; Cellular mechanisms; AMPK; LKB1; Gestational Diabetes; Preeclampsia; Abortion.

ANTECEDENTES

La metformina es un fármaco con distintas indicaciones, entre ellas algunas complicaciones del embarazo.¹ El efecto más conocido es el hipoglucemiantre debido a la amplia indicación a pacientes diabéticos. En los últimos decenios se han identificado otras indicaciones y están en estudio otras más, algunas de ellas en padecimientos ginecológicos y en las complicaciones del embarazo. Esta revisión se centra solo en sus indicaciones a pacientes obstétricas.

Las propiedades médicas, o curativas, de la metformina (hidrocloruro de 1,1 dimetilbiguanida) se reconocieron originalmente en la ancestral herbolaria europea. En 1772 se describió la aplicación de la *Galega officinalis* en pacientes con poliuria y polidipsia.¹ Adolph Strecker y Bernhard Rathke, en 1879, consiguieron la fusión de dos guanidinas que aminoraron sus efectos colaterales. Fue así como se descubrieron las biguanidas y no fue sino hasta 1929 cuando se reportaron sus efectos. En 1957 se formalizó su indicación a pacientes diabéticos. Jean Sterne fue quien determinó varios de los efectos colaterales, estableció sus parámetros de seguridad, y propuso el vocablo "glucofagia".^{2,3} La metformina es

la biguanida que ha supervivido a otras, gracias a su mejor tolerabilidad y menor incidencia de acidosis láctica. **Cuadro 1**

En la actualidad, la metformina es el medicamento más prescrito para disminuir las concentraciones de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sin ser menos importante su indicación en otros padecimientos; por esto la OMS la incluye en su listado de fármacos esenciales.⁴

En esta revisión se exponen los mecanismos celulares más reconocidos de la metformina y su relación con la diabetes gestacional, el aborto y la preeclampsia conforme a su incidencia e indicación en cada una de ellas. Otro de los propósitos es: determinar los mecanismos, moléculas y proteínas que pudieran identificarse como blancos de tratamiento.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo consistente en la búsqueda de artículos publicados en inglés entre los años 2000 a 2019 en las bases de datos de Pubmed y Cochrane con las palabras clave (MeSH): "metformin and cellular mechanisms", "metformin

**Cuadro 1.** Características de la metformina

Característica	Comentario
Indicaciones	Monoterapia o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes incluida la insulina para pacientes con diabetes tipo 2 con descontrol por dieta o ejercicio.
Presentaciones/dosis	500, 850, 1000 mg estándar en tabletas, 500, 750, 1000 mg tabletas XR, 500 mg/mL en formulación líquida.
Valoración	Incrementar la dosis lentamente; control por monitor de glucosa, dosis máxima de 2550 a 3000 mg diarios.
Contraindicaciones	Enfermedad renal, hepática; insuficiencia cardiaca o respiratoria, cualquier condición hipóxica, infecciones severas, consumo de alcohol, antecedentes de acidosis láctica, uso de medios de contraste, precaución en embarazadas.
Efectos colaterales	Síntomas gastrointestinales, sabor metálico, altera la absorción de vitamina B12 y ácido fólico.
Efectos adversos	Riesgo de acidosis láctica e hipoglucemia al ingerir en combinación con otros hipoglucemiantes en caso de abuso de alcohol.
Vigilancia	Verificar la tasa de filtración glomerular, concentraciones de hemoglobina, de creatinina y posible interacción con cimetidina.

(Adaptado de Bailey CJ, Metformin: historical review. Diabetologia 2017;60:1566-76).¹

Destacan la gran variedad en presentaciones. Al paso del tiempo la experiencia ha permitido conocer sus efectos e interacciones, que aquí se señalan.

and cellular mechanisms obstetrics”, “AMPK metformin obstetrics”, “LKB1 and metformin”, “metformin and OCT1”, “metformin and gestational diabetes”, “metformin and gestational diabetes mechanisms”, “metformin and abortion”, “metformin and preeclampsia”, metformin and preeclampsia and mechanisms”.

Se incluyeron artículos de revisión, metanálisis, revisiones sistemáticas y estudios que, preferentemente, tuvieran descripciones de mecanismos celulares de la metformina, aplicación clínica y asociación con la patología obstétrica, sobre todo: diabetes gestacional, aborto y preeclampsia. Estas últimas se seleccionaron por su trascendencia estadística y por la indicación de la metformina. Se excluyeron los estudios de mecanismos sin aplicación directa, no generalizados a la indicación de la metformina, sin relación con la patología obstétrica o demasiado específicos.

Se incluyen 57 referencias relevantes por sus antecedentes históricos y guías de práctica clí-

nica en México que se consideran útiles para complementar la información y disponer de criterios en nuestro país. Otras referencias apoyan las descripciones de mecanismos esenciales y el concepto de reasignación farmacológica.

RESULTADOS

Se encontraron 1750 artículos que contenían los MeSH: “metformin and cellular mechanisms” pero solo se seleccionaron 22. En la búsqueda de los mecanismos y moléculas que, en específico, participan en este proceso se hallaron los términos “AMPK and metformin obstetrics” con 51 referencias, de las que se seleccionaron 5, “LKB1 and metformin” 156 referencias, y se eligieron 4, “metformin and OCT1” generó 22 referencias y solo se dejaron para el análisis 2. Al efectuar especificaciones como “metformin and cellular mechanisms and obstetrics” se localizaron 65 referencias y se seleccionaron 5 (**Figura 1**). Con los términos “metformin and gestational diabetes” se obtuvieron 674 referencias y se analizaron 19; “metformin and gestational diabetes mechanisms” generó 22 referencias

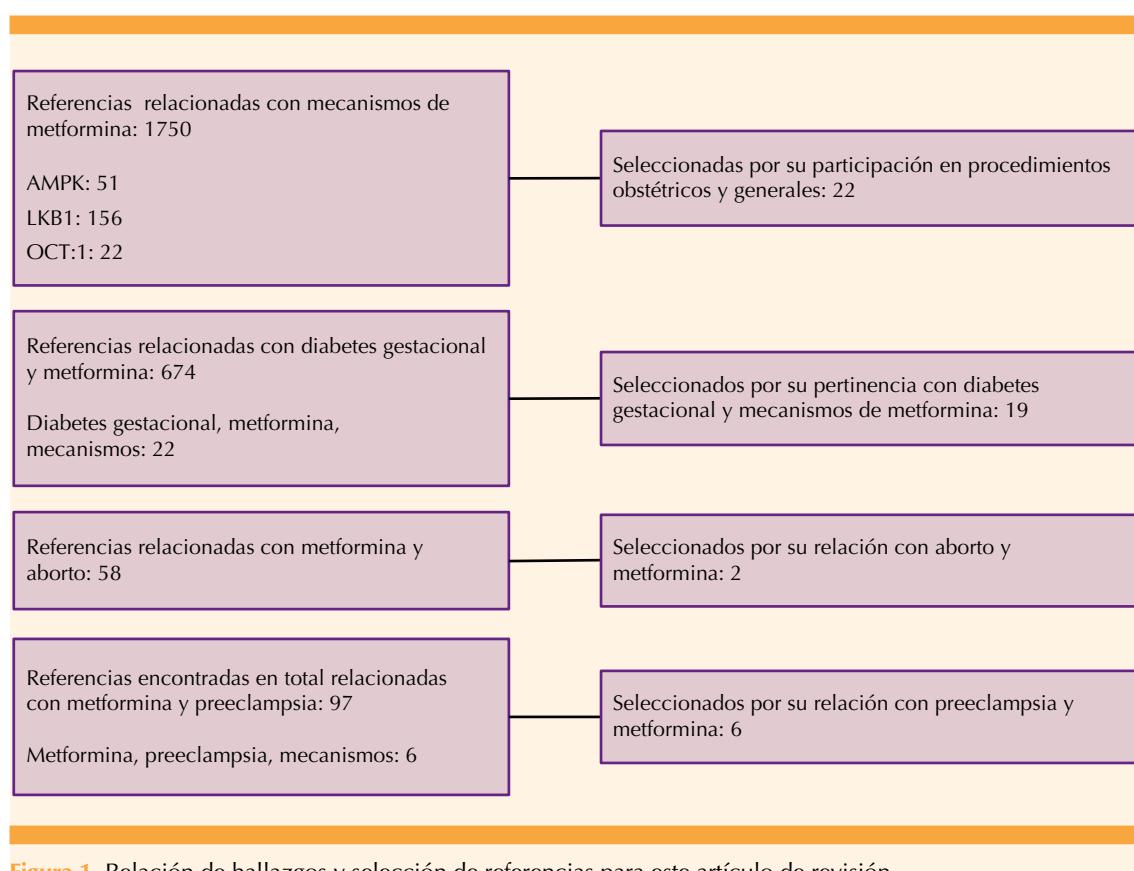
y se seleccionaron 4. En cuanto al término "metformin and abortion" se encontraron 58 referencias, prácticamente todas relacionadas con procedimientos de reproducción asistida por lo que solo se seleccionaron 2. Los términos "metformin and preeclampsia" generaron 97 referencias y se seleccionaron 4 y con "metformin and preeclampsia mechanisms" se encontraron 6 referencias y se analizaron 2. **Figura 1**

Se agregaron 2 referencias de la microbiota y metformina y otra de reasignación farmacológica, por su pertinencia en el escrito. **Figura 1**

Mecanismos celulares

La metformina es un sensibilizador de la insulina que disminuye su resistencia y las concentracio-

nes en la sangre. Este medicamento incrementa la expresión del receptor de insulina y la actividad de la tirosina-cinasa; varias de sus acciones derivan de la modulación del eje de las incretinas. El aumento de las concentraciones plasmáticas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y la inducción de la expresión de los receptores de incretinas por un mecanismo dependiente del receptor activado por el proliferador de peroxisomas tipo alfa (PPAR),⁵ contribuye a lograr este efecto tipo insulínico. La función principal de la metformina es disminuir la producción de glucosa en el hígado al inhibir la gluconeogénesis, esto por inferencia de procesos enzimáticos y disminución de la captura de los sustratos necesarios. La eliminación del gen transportador orgánico de cationes-1 (OCT-1) en ratones dio como resultado menor acumulación de metfor-





mina en el hígado, sobre todo en polimorfismos de SLC22A1 que traduce la importancia de los mecanismos intrahepáticos de la metformina.^{6,7}

La enzima que más se relaciona con el funcionamiento de la metformina, y un punto decisivo en el eje de las funciones y mecanismos de éste es la proteína cinasa activada por AMP (AMPK). Ésta, es una enzima heterodimérica con una subunidad catalítica alfa y dos reguladoras (beta y gamma) que se activa por un desajuste entre el consumo y la producción de ATP. El AMP se une a subunidades reguladoras gamma y genera un cambio conformacional que activa a la enzima e inhibe la defosforilación de treonina dentro de la subunidad catalítica alfa. La AMPK necesita de la fosforilación de treonina dentro de la subunidad alfa y ésta, a su vez, requiere de las cinasas serina-treonina 11 (STK11/LKB1) y proteína cinasa beta dependiente de calcio-calmodulina (CaMKKbeta).^{8,9} Activado el AMPK, la célula pasa de un estado anabólico a uno catabólico, disminuyendo vías sintéticas de consumo de ATP y restaura el equilibrio energético, inhibe la síntesis de glucosa, lípidos, proteínas y crecimiento celular, estimula la oxidación de ácidos grasos y el consumo de glucosa.¹⁰ La acción de la metformina se lleva a cabo en la mitocondria, donde el AMPK interactúa inhibiendo al complejo I de la cadena respiratoria (pero a un porcentaje menor que otras moléculas, como la rotenona). Esto conduce a una reducción transitoria en la energía celular, evidenciada por metil-succinato, que al ser un sustrato del complejo II, evade el bloqueo del complejo I y antagoniza la activación de AMPK en las células pancreáticas.^{10,11}

Figuras 2 y 3

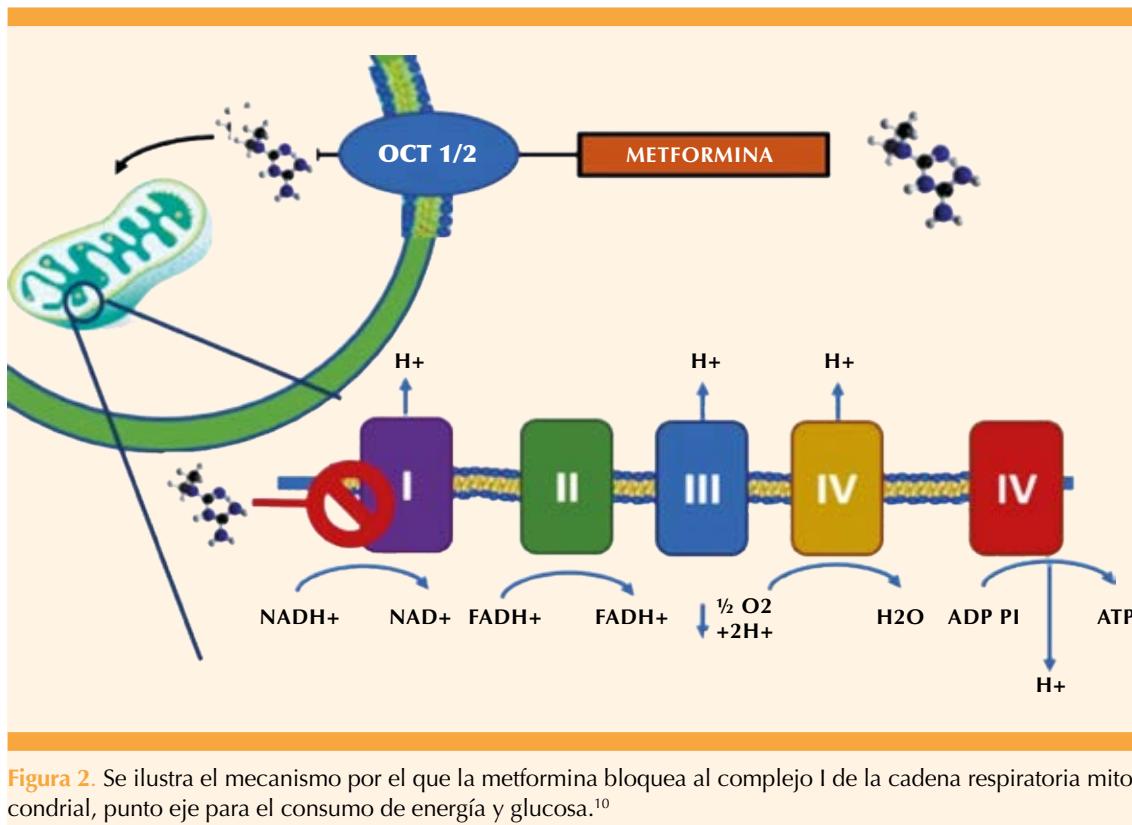
La AMPK genera interés al observar las bajas concentraciones de glucosa en el hígado de ratones carentes de LKB1 (gen miembro de la familia de serina-treonina cinasas, participa en la activación, regulación y metabolismo de AMPK).¹² La relación entre LKB1:AMPK regula la fosforilación

y el coactivador de transcripción 2 (CRTC2), que es un regulador de la producción de glucosa hepática en ayunas, además de activar vías gluconeogénicas (debido a su estructura, serina en aminoácido 171, CRTC2 es poco probable que sea regulada por metformina).¹³

Otro mecanismo propuesto es la inhibición de la gluconeogénesis mediada por TORC2 que involucra a la sirtuina 1 que deacetila a CRTC2, retirando la protección de COP1 (fotomorfogénesis constitutiva 1) y con ello facilita su degradación. Esto es en paralelo con el desacoplamiento de la proteína fijadora del factor de transcripción de la proteína fijadora al elemento de respuesta a cAMP (CREB-CBP) y CRTC2 en sitios promotores del receptor gamma coactivador 1 alfa, activado por proliferadores de peroxisomas (PGC-1 alfa) y fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK).¹⁴ La regulación del gen gluconeogénico por parte de la metformina es dependiente de la fosforilación de CREB-CBP a nivel de Ser⁴³⁶, además de esto, varios factores de transcripción participan en este proceso hepático.¹⁵ Uno de estos mecanismos es el receptor nuclear "small heterodimer partner" SHP que inhibe al gen gluconeogénico hepático que interactúa con CREB y compite con CRTC2 en el complejo CREB-CBP. Otra vía reprimida por la metformina es "Krüppel-like-factor" (KLF-15), cuya supresión disminuye la gluconeogénesis por intervención directa en la expresión de genes gluconeogénicos^{10,16} (**Figura 3**). Siempre debe tomarse en cuenta la importancia del nivel de energía hepática porque puede modificar la actividad supresora de varios genes, como efecto de la metformina, tal es el caso del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial o la regulación alostérica de la fructosa-1-6-bifosfatasa.^{10,17}

Efectos sobre los lípidos

La metformina genera disminución del contenido hepático de lípidos, aumenta la oxidación de



ácidos grasos e inhibe la lipogénesis, atribuible al AMPK porque induce la fosforilación e inactivación de la acetil-coenzima-A-carboxilasa (ACC).¹⁰ Ésta es una enzima que regula la malonil-CoA que interviene en la biosíntesis de los ácidos grasos y en su inhibición de la oxidación mitocondrial.^{8,10} La metformina incrementa la fosforilación de la acetil-coenzima-A-carboxilasa e induce la reducción de triglicéridos y aumenta la oxidación ácidos grasos.¹⁸ Estos efectos también pueden ser genéticos, por la interacción del AMPK con FAS (fatty acid synthase), S14 (spot 24), ACC y SREBP (sterol-regulatory-element-binding protein-1c), este último es un proteolítico de AMPK.¹⁰ El mejoramiento de las condiciones de esteatosis hepática y de resistencia a la insulina lleva a inhibir la producción de glucosa hepática y mejora la situación metabólica general.

Mecanismos gastrointestinales

La metformina reduce las concentraciones de glucosa al intervenir en mecanismos de la gluconeogénesis hepática, pero también en el intestino, lo que se relaciona con sus efectos colaterales, entre los que destaca la acidosis láctica y los gastrointestinales, que afectan incluso a 25% de la población que consume este fármaco;¹⁹ incluso puede observarse una variabilidad en la respuesta al medicamento que parcialmente puede ser generada por variantes genéticas.²⁰ Valga recordar que la metformina se consume como una sal de hidrocloruro, con baja solubilidad lipídica y con ello una difusión celular ineficiente; la mayor parte de su absorción tiene lugar en el intestino delgado. Su biodisponibilidad puede afectarse por la motilidad gástrica o por dietas con un significativo componente graso. Entre los

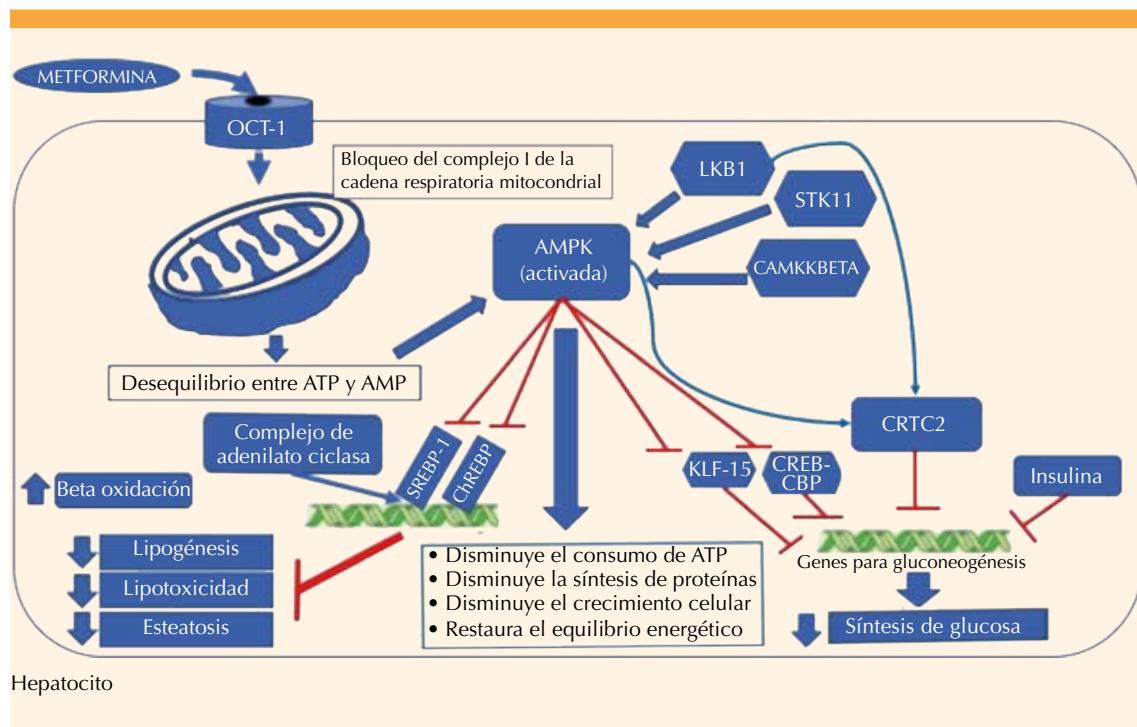


Figura 3. Representación del hepatocito con su receptor OCT-1 que da acceso a la metformina, que bloquea al complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, generando un desequilibrio entre el ATP y el AMP y con ello activa la AMPK la cual activa moléculas como SREBP-1, ChREBP y el complejo de adenilato ciclasa que a nivel de transcripción suprime la lipogénesis, lipotoxicidad y esteatosis; incrementa la beta oxidación. Al mismo tiempo, gracias a la presencia de LKB1, STK11 y CAMKKBeta, inhibe los genes para gluconeogénesis (apoyando uno de los efectos principales de la insulina), todo esto conduce a la disminución de la glucosa, consumo de ATP, síntesis proteica, crecimiento celular y restauración del equilibrio energético. (Adaptada de Viollet B, Guigass B, Sanz-García N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. Clinical Science 2012; 122: 253-70).⁹

transportadores que destacan en la absorción y transporte intestinal de metformina están: *a)* transportador orgánico de cationes 1 (OCT-1), *b)* transportador de monoaminas de la membrana plasmática (PMAT), *c)* transportador serotoninérgico y *d)* transportador colinérgico (CHT), entre ellos constituyen cerca de 80% del transporte apical de la metformina. Muchos de estos estudios se efectuaron en modelos animales, por eso se requiere evaluarlos en humanos.^{21,22}

El OCT-1 es el transportador más eficiente de metformina en el intestino, incluso, se han estu-

diado alelos mutados de este transportador que, potencialmente, pueden generar intolerancia a este medicamento. Otro mecanismo de la intolerancia se debe a las similitudes estructurales con la metformina y algunos agonistas selectivos de receptores de serotonina 5-hidroxitriptilina (5-HT); pueden estimularse efectos como: náusea, vómito y diarrea. Otro mecanismo puede ser que la metformina sea transportada por SERT (transportadores de serotonina) u OCT-1, lo que disminuye el transporte de serotonina, aumenta su disponibilidad y genera los efectos indeseables mencionados.²³ Por último, existe una asociación

que describe la inhibición de la diamino oxidasa por metformina; al evitar la degradación de la histamina queda suficiente disponible para afectar la motilidad gastrointestinal.^{24,25,26}

Todo parece indicar que la metformina también puede modificar al microbioma: por aumento específico de *Akkermansia muciniphila* (bacteria de la flora intestinal degradadora de mucina) y de células productoras de mucina. Este género de bacteria se asocia con la producción de ácidos grasos de cadena corta de butirato y propionato que incrementan la gluconeogénesis intestinal y disminuyen la hepática, junto con la pérdida del apetito y peso y mejora de la homeostasis de la glucosa (comprobado solo en roedores).^{26,27,28}

Con base en los mecanismos descritos puede determinarse la importancia del AMPK como eje principal del mecanismo de acción de la metformina por sus efectos en el metabolismo de la glucosa, proteínas, lípidos y crecimiento celular. Destaca la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria y lleva a la célula a un estado de mayor equilibrio metabólico. En la **Figura 3** puede observarse la interacción de varias moléculas que interactúan con el AMPK pero que, a su vez, son estimuladas por la metformina. Los tres padecimientos señalados son: diabetes gestacional, aborto y preeclampsia. En la diabetes gestacional el papel de la metformina ya es ampliamente reconocido, mientras que hay nueva evidencia de cómo este medicamento promueve la adecuada implantación y disminuye el riesgo de aborto. En la preeclampsia el adecuado control metabólico y desarrollo celular endotelial pueden modularse por segundos mensajeros que previenen la aparición de la enfermedad. **Figura 3**

Diabetes gestacional

Hoy día, la diabetes gestacional se considera un estado de intolerancia a la glucosa, igual que el

que cursan los diabéticos no embarazados o de diabetes durante el embarazo. La metformina ha ido cobrando un papel protagónico en el tratamiento de esta alteración metabólica del embarazo, tomando en cuenta la importancia que guarda el adecuado control metabólico porque antes del descubrimiento de la insulina (1921) estos trastornos se consideraban fatales para el feto y para la madre.²⁹

En México, la diabetes mellitus ha alcanzado límites endémicos, incluidas las mujeres con diabetes gestacional; ésta se reporta con una incidencia entre 4 y 30%. Por desgracia, los estudios que sustentan estas cifras establecieron el diagnóstico de diabetes gestacional con diferentes protocolos de tamizaje o diagnóstico. La incidencia reportada por médicos o profesionales de la salud es de 23.7%, utilizando, en su mayoría, la prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 g de un solo paso, también se menciona la toma de agentes hipoglucemiantes en 63% de los casos, sin especificar cuáles de ellos.³⁰

En la actualidad continúa la controversia acerca del protocolo para diagnóstico de diabetes gestacional porque diferentes organizaciones tienen sus propias recomendaciones, aunque puede considerarse que la prueba de tolerancia oral a la glucosa de 2 h con 75 g de glucosa es la más difundida y utilizada, y que debe practicarse entre las 24 y 28 semanas de embarazo. Debe considerarse que la población mexicana se encuentra en mayor riesgo por los grupos étnicos que la conforman, y antecedentes de riesgo mencionados por la International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), que han sido reconocidos por la American Diabetes Association (ADA). En la actualidad, en México, las guías de práctica clínica publicadas por la Secretaría de Salud reconocen la prueba de 2 horas con 75 g de glucosa y la de 100 g de glucosa y registros a las 1,2, y 3 horas poscarga, dejando la elección de la prueba diagnóstica a criterio médico.³⁰



La metformina mejora la sensibilidad a la insulina, reduce la gluconeogénesis hepática e incrementa el uso de la glucosa periférica. Al hacer esto disminuye en 40% la insulina sérica:^{31,32} todo por los mecanismos mencionados de incremento en la actividad del receptor de insulina dependiente de tirosin cinasa, síntesis de glucógeno, disminución de la actividad hepática de glucosa 6 fosfato e incremento en la actividad y reclutamiento de transportadores GLUT-4. También aumenta la liberación de GLP-1 que incrementa la secreción de insulina, además de reesterificar a los ácidos grasos libres e inhibir la lipólisis por la supresión de la oxidación de ácidos grasos. Otro efecto es la disminución de triglicéridos junto con las concentraciones de VLDL con lo que mejoran varios parámetros metabólicos, todo confluyendo en mecanismos de AMPK y su regulación en GLUT-4 y otras moléculas decisivas para el metabolismo.⁹ En la célula, la metformina es una molécula con carga positiva que cruza la membrana mitocondrial gracias a transportadores catiónicos (OCT's). Durante el embarazo estos transportadores se localizan en la placenta, lo que facilita el paso de metformina al feto, aunque su efecto en éste sigue en investigación. Varios modelos experimentales no han mostrado anomalías congénitas con dosis de metformina que estimulan el AMPK materno.^{33,34}

Debido a que la obesidad materna se asocia con un desenlace perinatal pobre, incluidos la diabetes gestacional, preeclampsia, cesárea o inducción del parto, ruptura uterina, distocia de hombros y desgarros perineales, se considera que la metformina, al disminuir la resistencia a la insulina puede mejorar varios parámetros metabólicos en la gestación y con ello disminuir la incidencia de fetos grandes para la edad gestacional y complicaciones asociadas. A lo largo de la vida de la paciente con diabetes gestacional hay mayor riesgo de disfunción metabólica, de padecer diabetes mellitus tipo

2 en 10-20% de los casos en los siguientes 10 años posteriores al embarazo, cifra que puede incrementarse incluso a 50%.^{35,36} Los desenlaces neonatales se asocian con mayor incidencia de fetos macrosómicos, asfixia perinatal, traumatismo obstétrico, parálisis nerviosas y fracturas óseas. Los neonatos tienen un riesgo aumentado de padecer: obesidad, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, hipertensión y alteraciones de lipoproteínas durante la vida adulta, lo que a su vez implica riesgos metabólicos y cardiovasculares.³⁷

En un estudio con pacientes no diabéticas con IMC mayor de 30 kg/m² que recibieron 500 a 2500 mg de metformina vs placebo a partir de las 12 semanas de embarazo se reportaron 3 casos de preeclampsia. En ambos grupos se observó que la resistencia a la insulina fue menor en quienes recibieron metformina, sin embargo, esto no se mantuvo más allá de las 36 semanas. También se reportó menor cantidad de marcadores proinflamatorios (IL-6 y proteína C reactiva), mientras que los parámetros obstétricos no fluctuaron entre pacientes en tratamiento y el grupo control.³⁸ Otro estudio similar, con 450 pacientes no diabéticas, obesas (IMC >35 mg/m²) y de etnicidad múltiple, con buen apego al tratamiento de metformina, observó menor incremento de peso (media de 4.6 vs 6.3; p < 0.01) y menor incidencia de preeclampsia (6/202 vs 22/195, p = 0.001) vs el grupo placebo. Pero, nuevamente no hubo cambios significativos en el peso al nacimiento o incidencia de diabetes gestacional u otras diferencias asociadas con complicaciones del embarazo.³⁹ Se ha discutido que, en estos estudios, la metformina se inició con el embarazo y que el mayor beneficio se consigue al principio o antes, como se advierte en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Esto, además de que las dosis requeridas recomendadas son de entre 2500-3000 mg/día; se discute el beneficio real en etapas tempranas de la vida postnatal, particularmente en la composición

corporal. Con esto, tenemos un análisis de un subgrupo de 118 pacientes, verificando concentraciones de marcadores proinflamatorios, grasa visceral, insulina en ayunas y el parámetro de la evaluación del modelo de homeostasis para resistencia a la insulina (HOMA-IR). Se encontró que la metformina incrementa las concentraciones de insulina en ayunas y HOMA-IR a las 28 semanas. También se observó que el aumento de peso materno se redujo significativamente (3.9 ± 4.6 vs 7 ± 4.5 ; $p:0.003$); la grasa visceral no mostró una diferencia significativa, aunque sí hubo una disminución de esta grasa en la etapa posnatal (-8.8 ± 15.5 vs -0.6 ± 15.8 ; $p: 0.01$). En pacientes con índice de resistencia a la insulina (HOMA) elevado, solo una paciente resultó con diabetes gestacional en el grupo que recibió metformina, comparado con 9 casos (con HOMA elevado) sin metformina. A pesar de esto, no se logró reconocer que la incidencia de diabetes gestacional fuera significativamente menor con el tratamiento. Lo que sí se observó, como en otros estudios, fue menor ganancia de peso, que implica menor incidencia de preeclampsia en la población tratada con metformina.^{40,41}

En pacientes con diagnóstico previo de diabetes gestacional se tiene la evidencia del estudio MiG (metformin in gestational diabetes) donde se asignaron, al azar, pacientes que recibieran metformina o insulina. Destacó que 46% de las asignadas a metformina tuvieron que aplicarse insulina suplementaria, aunque en dosis considerablemente inferiores. De los primeros hallazgos es que no hubo diferencia en la incidencia de hipoglucemia neonatal, insuficiencia respiratoria, Apgar menor a 7 a los 5 minutos, parto pretérmino y necesidad de fototerapia. La diferencia significativa fue el aumento de peso en las pacientes con metformina (0.4 ± 2.9 vs 2.0 ± 3.3 kg; $p > 0.001$) y en la incidencia de hipoglucemias severas. Otro parámetro revisado fue la aceptabilidad del tratamiento, que claramente favoreció a la metformina, esto a pesar de sus

efectos gastrointestinales reportados en 8.8% de los casos.⁴² En otro estudio, con una población inferior, se buscó homologar al grupo por sus antecedentes y factores de riesgo, encontrando que las pacientes tratadas con metformina tuvieron menor incidencia de prematuridad, ictericia neonatal, y otras comorbilidades vs el grupo tratado con insulina.⁴³

En un estudio de casos y controles se siguieron 324 pacientes tratadas con metformina y con diagnóstico de diabetes gestacional vs pacientes diagnosticadas también con diabetes gestacional pero tratadas solo con dieta, este segundo grupo tuvo mayor incidencia de macrosomía (12.7 vs 20%; $p < 0.05$) y casos de fetos pequeños para la edad gestacional (7.7 vs 14.3%; $p < 0.05$). Varias observaciones apoyan el efecto de la metformina en la reducción de la incidencia de fetos macrosómicos, hipoglucemia y necesidad de ingresar a cuidado intensivo neonatal, así como no incrementar la incidencia de cesáreas.⁴³

Las pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y que logran el embarazo es probable que ya se encuentren en tratamiento con metformina y son obvios los riesgos si suspenden el tratamiento. En la actualidad, el estudio del Reino Unido MIG TOFU propone verificar muchas de las variables descritas a fin de evaluar las ventajas de tratamiento combinado de insulina y metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y embarazo.⁴⁴

En la actualidad, la metformina está clasificada en la categoría B donde la seguridad y eficacia, los estudios con asignación al azar no han provisto suficiente evidencia de los efectos a largo plazo en los recién nacidos. La metformina atraviesa la barrera hemato-placentaria, aunque no hay evidencia de anomalías fetales asociadas (www.medsafe.govt.nz). Otra consideración en Obstetricia es el riesgo de acidosis láctica materna, aunque su incidencia es menor a 0.03



casos por cada 1000 pacientes-año y su secreción en la leche humana es extremadamente baja, como para considerarla riesgosa para el neonato.⁴⁵ Debe tomarse en cuenta que muchos de los efectos de la diabetes gestacional o, bien, los casos controlados con metformina u otro tratamiento, no serán manifiestos hasta después de 6-9 años de vida. Los pocos casos que han llevado seguimiento a estas etapas tienen incremento de peso, circunferencia de brazo y cadera, IMC y pliegue tricipital ($p < 0.05$) así como masa grasa y magra por DEXA ($p \leq 0.07$).⁴⁶

El metaanálisis que comparó los efectos de la metformina con otros hipoglucemiantes en el tratamiento de pacientes con diabetes gestacional encontró que, en cuanto al riesgo de alteraciones hipertensivas asociadas con el embarazo no hubo una diferencia significativa entre ambos grupos (RR 0.70, IC95%: 0.38-1.3; en 3 estudios). Por eso se encontró que el riesgo de alteraciones hipertensivas asociadas con el embarazo en pacientes tratadas con metformina fue de 3.3 a 11.4 vs 8.8% con tratamiento con glibenclamida. No hubo diferencia en riesgo de cesárea entre estos dos grupos de tratamiento (RR promedio de 1.2, IC95%: 0.83-1.72; 4 estudios). Al calcular la estadística significativa por GRADE se reportó un riesgo de cesárea en pacientes tratadas con glibenclamida de 39.2 vs 32.5-67.4% con metformina. No se comunicaron diferencias significativas en cuanto a hipoglucemia materna (RR: 0.89, IC95%: 0.36-2.19; esto en 3 estudios). Un hallazgo significativo fue que un estudio sí asoció a la metformina con menor incremento de peso durante el embarazo (MD -2016 kg, IC95%: -3.98 a -0.14, 1 estudio).⁴⁷

Los hallazgos significativos para el neonato fueron que las madres tratadas con glibenclamida tuvieron un riesgo de 19% y las que recibieron metformina de 4.6 a 35.4% de tener un neonato grande para la edad gestacional (cálculo reali-

zado con GRADE). Destaca un estudio donde la metformina se asoció con reducción del riesgo de hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, macrosomía, lesiones al nacimiento, problemas respiratorios, óbito o muerte neonatal vs glibenclamida (RR 0.54, IC95%: 0.31-0.94, solo un estudio). No se encontró una diferencia significativa entre los neonatos hijos de pacientes tratadas con metformina versus las que recibieron glibenclamida en cuanto a incidencia de óbito, macrosomía, traumatismo al nacimiento, semanas de embarazo transcurridas al nacimiento, parto pretérmino, baja calificación de Apgar, peso al nacimiento, hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia y síndrome de distrés respiratorio. Con esto se demostró que ambos medicamentos pueden tener efectos similares en estos casos, con la seguridad de que no traspasan la barrera hemato-placentaria.^{47,48}

Aborto

La metformina ha demostrado utilidad en la reducción del riesgo de aborto en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y en las complicaciones neonatales. Al parecer, aporta los factores necesarios para la adecuada implantación y mantenimiento del embarazo a través de la proteína fijadora del factor de crecimiento insulinoide-1 y glicodelinas, que mejoran el flujo sanguíneo uterino. La disminución del riesgo de aborto se debe a la modificación de la expresión del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1) y endotelina 1 que, a su vez, los modifica la metformina.¹⁰ Las pacientes con antecedente de abortos recurrentes experimentan aumento de resistencia a la insulina; de ahí que se asuma que la metformina, sobre todo en quienes tienen, además, síndrome de ovario poliquístico, disminuye el riesgo de aborto espontáneo de 73 a 10% en los embarazos subsecuentes si permanecen en tratamiento con metformina.⁴⁹ Otros estudios han reportado que la metformina no incrementa ningún riesgo de aborto o defectos mayores al

nacimiento (RM 0.58, IC95%: 0.3-1.3) esto, incluso, en el primer trimestre del embarazo.⁵⁰

A pesar de los hallazgos, gran parte de los estudios concluyen que la metformina no parece tener un efecto benéfico para evitar el riesgo de aborto espontáneo. Sin embargo, los autores consideran importante revisar los antecedentes e individualizar los casos porque la efectividad parece disminuir, sobre todo en tratamientos combinados con citrato de clomifeno, gonadotropinas y otros medicamentos inductores de la ovulación, así como técnicas de reproducción asistida.⁴⁰ Los mecanismos implicados en la implantación y disminución de abortos aún deben dilucidarse, aunque el balance metabólico de las células de la superficie endometrial sea el foco de la investigación.

Preeclampsia

Se estima que la incidencia mundial de preeclampsia es de entre 2 y 10% de los embarazos. La OMS estima que la incidencia puede ser siete veces mayor en países en vías de desarrollo, donde la tasa de nacimientos es de 2.8 vs 0.4% en los industrializados. Un estudio de 2013 establece que la incidencia global es de 4.6%,⁵¹ y se estima que en México ésta puede elevarse a 5.0 o 6.0%, con algunos reportes de 1 caso por cada 10 embarazos.⁵²

Las consecuencias de esta enfermedad pueden llegar a ser devastadoras para la madre y su hijo, por todas las complicaciones con las que se asocia: prematuroz, hemorragia, ruptura hepática y trombocitopenia, entre otras. En la bibliografía se propone a la metformina como un agente terapéutico prometedor en preeclampsia porque reduce la secreción de tirosina cinasa 1 (sFlt-1) y endoglin (sEng), a partir de células endoteliales y de trofoblastos primarios. Estas proteínas antiangiogénicas, liberadas por la placenta, son responsables de la disfunción en-

dotelial y falta de relajación vascular observada en la fisiopatología de la preeclampsia.⁵³ Estos factores los está revisando el grupo de Cluver.⁵⁴ Un metanálisis reportó los efectos de la metformina en pacientes obstétricas obesas ($IMC \leq 30 \text{ kg/m}^2$ de superficie corporal), sin diagnóstico de diabetes mellitus u otra enfermedad que contraindicaran su prescripción. El hallazgo inicial fue: menor aumento de peso promedio durante el embarazo y menor incidencia de preeclampsia e ingreso de los neonatos a cuidados intensivos (428 pacientes tratadas con metformina vs 421 controles). La relación causa-efecto entre sobrepeso-obesidad y preeclampsia ha sido ampliamente estudiada, de hecho, factores como la proteína C reactiva y la IL-6 son factores que se incrementan en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y, posteriormente, corregidos con metformina, lo mismo que se ha reportado para la preeclampsia.⁵⁵

Lo anterior establece una relación de causa-efecto; sin embargo, se requieren más estudios para conocer los efectos en la paciente embarazada sana y su feto tratada con metformina, como medicamento profiláctico de preeclampsia. En Brasil la metformina tiene indicación para profilaxis de preeclampsia sin que se haya establecido la dosis en relación con las semanas de embarazo y el tiempo en que deben recibirla.⁵⁶

La metformina es un claro ejemplo de “reposición farmacológico” (asignación de nuevas indicaciones a medicamentos ya conocidos para otros fines terapéuticos). En la actualidad se considera que los beneficios económicos, ahorro en recursos de investigación y tiempo, hacen que el reposicionamiento sea de gran utilidad. Las estrategias actuales para reposicionamiento farmacológico, casi todas son a través de estrategias cibernéticas: asociación genética, acoplamiento molecular, características transcriptómicas y estructurales,



efectos adversos, análisis de procesos proteicos y genéticos asociados a patologías, entre otros. Solo hay dos estrategias experimentales que son más costosas y complicadas; las ciberneticas son las más sencillas y económicas.⁵⁷

CONCLUSIONES

La metformina es uno de los medicamentos más reconocidos por su papel protagónico en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2; su capacidad de disminuir la glucosa sérica sin generar hipoglucemias y otros efectos colaterales la hace idónea para tratar a las pacientes con diabetes gestacional. Conocer los mecanismos moleculares donde interviene, sobre todo las vías metabólicas asociadas al AMPK, permite comprender su efecto en las células endometriales, tejido embrionario y en la angiogénesis. Cada mecanismo es decisivo en la fisiopatología de los abortos y la preeclampsia. Su influencia en la diabetes gestacional está más que establecida, no así en la implantación. Por esto hace falta efectuar más estudios con poblaciones más grandes que permitan demostrar su efecto significativo. Lo impredecible de la preeclampsia complica la indicación de la metformina, pero esta situación no favorece ni justifica su administración profiláctica en mujeres con preeclampsia. Los diferentes mecanismos establecidos y afectados por la metformina proponen varias vías que, potencialmente, pudieran ser blancos terapéuticos y establecer un reposicionamiento farmacológico de la metformina.

REFERENCIAS

1. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60:1566-76. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>.
2. Hesse G, Taubmann G. Die Wirkung des Biguanids und seiner Derivate auf den Zuckerstoffwechsel. *Arch Exp Path Pharmacol* 1929;142:290-308 (trad. Aleman).
3. Pasik C. Diabetes and the biguanides: the mystery of each. *Glucophage: serving diabetology for 40 years*. Groupe Lipha, Lyon, 1997: 79.
4. World Health Organization (2015). WHO model list of essential medicines. www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2015_FINAL_amended_NOV2015.pdf?ua=1
5. Maida A, et al. Metformin regulates de incretin receptor axis via la pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in mice. *Diabetologia* 2011; 54:339-49. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1937-z>.
6. Shu Y, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT-1) on metformin action. *J Clin Invest* 2007; 117: 1422-31. doi: 10.1172/JCI30558.
7. Yang P, et al. Efectividad de la metformina en pacientes con diabetes tipo II según variantes del gen SLC22A1. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2014; 48 (2): 229-35.
8. Zhou G, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001;108:1167-74. doi: 10.1172/JCI13505.
9. Xiao B, et al. Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP. *Nature* 2011; 472:2 30-33. <https://doi.org/10.1038/nature09932>.
10. Viollet B, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)* 2012;122:253-270. <https://doi.org/10.1042/CS20110386>.
11. Stephenne X, et al Metformin activates AMP-activated protein kinase in primary human hepatocytes by decreasing cellular energy status. *Diabetologia*. 2011; 54: 3101-110. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2311-5>.
12. McInnes KJ, et al. Regulation of LKB1 expression by sex hormones in adipocytes. *Int J Obes*. 2011;36:982-5. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.172>.
13. Shaw RJ, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005; 310: 1642-6. doi: 10.1126/science.1120781.
14. He L, et al. Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein. *Cell* 2009; 137: 635-46. doi: 10.1016/j.cell.2009.03.016.
15. Kim YD, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes* 2008; 57:306-14.doi: 10.2337/db07-0381.
16. Takashima M, et al. Role of KLF15 in regulation of hepatic gluconeogenesis and metformin action. *Diabetes* 2010; 59:1608-15. doi: 10.2337/db09-1679.
17. Foretz M, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently for the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest* 2010; 120: 2355-69. doi:10.1172/JCI40671.
18. Zang M, et al. AMP activated protein kinase is required for the lipid lowering effect of metformin in insulin resistant human HepG2 cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 47898-905. doi: 10.1074/jbc.M408149200.
19. Dujic T, et al. Association of organic cation transporter 1 with intolerance to metformin in type 2 diabetes: a Go-

- DARTS study. *Diabetes* 2015; 64: 1786-93. doi: 10.2337/db14-1388.
20. Zhou K, et al. Heritability of variation in glycaemic response to metformin: a genome-wide complex trait analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:481-87. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70050-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70050-6).
21. Graham GG, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:81-98. doi: 10.2165/11534750-00000000-00000.
22. Han TK, et al. Four cation-selective transporters contribute to apical uptake and accumulation of metformin in Caco-2 cell monolayers. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015; 352:519-28. doi: 10.1124/jpet.114.220350.
23. Cubeddu LX, et al. Effects of metformin on intestinal 5-hydroxytryptamine (5-HT) release and on 5-HT₃ receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2000; 361: 85-91. <https://doi.org/10.1007/s002109900152>.
24. McCreight LJ, et al. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetología* 2016; 59:426-35. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9.
25. Bailey CJ, et al. Metformin and the intestine. *Diabetología* 2008; 51: 1552-53. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1053-5>.
26. Mannucci E, et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese non-diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2001;24:489–494. doi: 10.2337/diacare.24.3.489.
27. Shin NR, et al. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut* 2014;63:727-35. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303839.
28. Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80:35–5943. DOI: 10.1128/AEM.01357-14.
29. Dirar AM, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes* 2017;8:489-506. DOI: 10.4239/wjd.v8.i12.489.
30. Dainelli L, et al. Screening and management of gestational diabetes in Mexico: Results from a survey of multilocation, multi-health care institution practitioners. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2018;11:105-116. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S160658>.
31. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. Guía de Práctica Clínica, México: Secretaría de Salud 03/11/2016. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/320_IMSS_10_Diabetes_embarazo/EyR_IMSS_320_10.pdf.
32. Glueck CJ, et al. 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; 19:510-21. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh109>.
33. Wu Y, et al. AMP-activated protein kinase mediates effects of oxidative stress on embryo gene expression in a mouse model of diabetic embryopathy. *Diabetologia* 2012; 55: 245-54. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2326-y>.
34. Lee H-Y, et al. Lack of metformin effect on mouse embryo AMPK activity: Implications for metformin treatment during pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:23-30. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2451>.
35. Jastrow N, et al. Effect of birth weight on adverse obstetric outcomes in vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 338-43. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c915da.
36. Shah BR, et al. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diab Care* 2008;31:1668-9. doi: 10.2337/dc08-0706
37. Guerrero-Romero F, et al. Birthweight, family history of diabetes, and metabolic syndrome in children and adolescents. *J of Pediatric* 2010; 156:719-23. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.11.043>.
38. Chiswick C, et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women. *EMPOWaR: A randomized, double blind, placebo controlled trial*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 778-86. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00219-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00219-3).
39. Stanford FC, et al. Metformin vs Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2016; 374: 434-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509819.
40. Hyer S, Balani J, Shehata H. Metformin in Pregnancy: Mechanisms and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1954. <https://doi.org/10.3390/ijms19071954>.
41. Alqudah A, et al. Risk of preeclampsia in women taking metformin: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2018;35:160-72. <https://doi.org/10.1111/dme.13523>.
42. Rowan JA, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15. doi: 10.1056/NEJMoa0707193.
43. Butalia S, et al. 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. <https://doi.org/10.1111/dme.13150>.
44. Hyer S, et al. Metformin in Pregnancy: Mechanisms and clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1954. <https://doi.org/10.3390/ijms19071954>.
45. Simmons D. Safety considerations with pharmacological treatment of gestational diabetes mellitus. *Drug Safety* 2015;38:65-78. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0253-9>.
46. Rowan JA, 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 Diabetes Res. Care* 2018; 6: e000456. DOI: 10.1136/bmjdrc-2017-000456.
47. Brown J, et al. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes



- (Review). Cochrane Database Syst Rev 2017; 1: CD011967. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011967.pub2>.
48. Martis R, et al. Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2018;8:CD012327. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012327.pub2>.
 49. Glueck CJ, et al. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. Fertil Steril 2001;75:46-52. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01666-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01666-6).
 50. Schermeck S, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a prospective cohort study. Reprod Toxicol 2018; 81: 79-83. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.07.004>.
 51. Osungbade KO, Ige OK. Public health perspectives of preeclampsia in developing countries: implication for health system strengthening. J Pregnancy 2011; PMC3087154. <https://doi.org/10.1155/2011/481095>.
 52. Abalos E, et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2013; 170: 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.005>.
 53. Brownfoot FC, et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: Effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin secretion, and endothelial dysfunction Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 356e1-356.e15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.019>.
 54. Cluver C, et al. A doble blind, randomised, placebo controlled trial to evaluate the efficacy of metformin to treat preterm preeclampsia (P12 Trial): study protocol. BMJ Open. 2019;9:e025809. 10.1136/bmjopen-2018-025809.
 55. D'Ambrosio V, et al. Metformin reduces maternal weight gain in obese pregnant women: a systematic review and meta-analysis of two randomized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev. 2019. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3164>.
 56. Nascimento IBD, et al. Evaluation of preeclampsia results after use of metformin in gestation: systematic review and meta-analysis. Rev Bras Ginecol Obstet 2018;40:713-21. DOI: 10.1055/s-0038-1675214.
 57. Pushpakom S, et al Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. Nat Rev Drug Discov 2019; 18: 41-58. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>.

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res 2017;25(11):239-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015>