



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**USO DE METFORMINA Y SU EFECTO HIPOGLICEMIANTE
EN DIABETES GESTACIONAL
HOSPITAL NACIONAL LUIS NICASIO SAENZ 2017-2018**

PRESENTADA POR
CLAUDIA ALEJANDRA BARON VILLELA

ASESOR
DR. JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

LIMA – PERÚ
2019



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**USO DE METFORMINA Y SU EFECTO HIPOGLICEMIANTE
EN DIABETES GESTACIONAL
HOSPITAL NACIONAL LUIS NICASIO SAENZ 2017-2018**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

**PRESENTADO POR
CLAUDIA ALEJANDRA BARON VILLELA**

**ASESOR
DR. JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

LIMA, PERÚ

2019

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	7
2.3 Definición de términos básicos	12
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	13
3.1 Formulación de la hipótesis	13
3.2 Variables y su operacionalización	14
4. CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	15
4.1 Tipos y diseño	15
4.2 Diseño muestral	15
4.3 Técnicas y procesamiento de recolección de datos	16
4.4 Procesamiento y análisis de datos	17
4.5 Aspectos éticos	.18
CRONOGRAMA	20
PRESUPUESTO	21
FUENTES DE INFORMACIÓN	.22
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección	
3. Formato de juicio de expertos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La diabetes gestacional es una patología que incrementa la morbilidad y mortalidad de la madre y su hijo por nacer, ya que, las repercusiones pueden darse a lo largo de la vida. Se considera como una complicación frecuente durante la etapa gestacional. Se estima que entre el 2003 y el 2025 la diabetes será una epidemia que incrementará en un 88%, pues tan solo el 2014 se registraron 387 millones de diabéticos y para el 2035 habrá 205 millones. En una gestante esta patología se puede presentar entre un 3% a 35% (1).

En el mundo la prevalencia de la diabetes *mellitus* gestacional (DMG) es de 7%, pero recientemente en países de recursos bajos, este ha tenido un incremento de hasta 14%, la causa es el incremento a la resistencia de insulina por una disminución de la sensibilidad a la misma y un deficiente aumento de los niveles de insulina para compensar este efecto metabólico. En México la prevalencia es de 3 a 19.6% (2,3). Actualmente, se ha identificado 60 millones de mujeres con el diagnóstico de DMG, siendo estas, el 20% de todas las mujeres en el mundo y se ha identificado que en el Sudeste Asiático, estiman un 25%, América 16%, África 14.4%, Europa 12.6%.

A nivel nacional, la diabetes es considerada un problema de salud importante, debido a la carga de la enfermedad en relación a discapacidad y mortalidad. La diabetes gestacional representa el 1% de todos los casos diagnosticados (4). Así también, los estudios realizados en nuestro medio han encontrado una prevalencia que oscila entre el 4% a 5%. De igual manera, durante el año 2018, acudieron al consultorio de endocrinología 498 pacientes con el diagnóstico de DM, lo que equivale al 14.6% de las atenciones del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) (5) y según la Escuela de Medicina Tropical de Londres, que realizó un estudio en el INMP sobre diabetes gestacional, el 16% de las mujeres presentan este diagnóstico (6).

Por otro lado, la diabetes *mellitus* gestacional, está acompañado con un aumento del riesgo de padecer durante la gestación trastornos o interrupción de la gestación por vía alta (cesárea). Asimismo, las mujeres que desarrollan esta enfermedad tienen un alto riesgo de padecer diabetes *mellitus* tipo 2 después de la gestación (7). Además, existen considerables relaciones con la muerte neonatal, óbito fetal y malformaciones congénitas, todas esto como consecuencia del paso de la hiperglicemia materna hacia el feto; con el consecuente peligro de que el recién nacido tenga macrostomia y sus posibles complicaciones que afectan tanto a él como a la madre.

Se ha reportado que el control glucémico, sumado a la modificación del estilo de vida, podrían reducir el riesgo de efectos adversos a consecuencia de a hiperglucemia. Sin embargo, cuando una adecuada nutrición y el ejercicio físico no son suficientes para mantener un adecuado nivel glicémico en la gestante, se requiere tratamiento médico y la insulina es el medicamento de elección para el tratamiento de la diabetes *mellitus* en gestantes; pero su uso tiene diversas desventajas; se necesita que la gestante cuente con red fría para conservar de manera apropiada a la insulina y, como se aplica en diversas ocasiones al día, es la misma gestante que debe saber cómo suministrársela; sin olvidar el alto valor monetario de la insulina y las jeringas diarias para su aplicación, el riesgo de niveles bajos de glucosa y el incremento de peso en la gestante relacionado con su uso (8,9).

Los agentes diabéticos orales, particularmente la metformina, ha sido evaluada por su eficacia y seguridad. Varios ensayos controlados aleatorizados así como de observación han sugerido que este fármaco no aumenta los resultados adversos maternos o fetales a corto plazo y puede reducir el aumento de peso durante el embarazo, además de tener un efecto hipoglicemiante (10). Sin embargo, son pocos los estudios nacionales donde se evidencia este efecto en particular.

Debido a ello, el estudio de este fármaco, adquiere importancia para el manejo de esta afección, ya que, al conocer sus efectos terapéuticos y secundarios y las complicaciones fetales y maternas permite su utilización durante el embarazo.

1.2 Formulación del problema

¿En qué medida el uso de metformina generó un efecto hipoglicemiante en pacientes con diabetes gestacional en el Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz durante el periodo 2017-2018?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar si la metformina ocasionó un efecto hipoglicemiante en la diabetes gestacional en pacientes del Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz durante el periodo 2017-2018.

Objetivos específicos

Evaluar los valores de los parámetros de laboratorio para el control de la diabetes gestacional en las pacientes.

Determinar si requirió incrementar la dosis de metformina en las embarazadas con diabetes gestacional.

Describir la necesidad de sustituir el tratamiento con metformina en las embarazadas con diabetes gestacional.

Identificar los resultados maternos – perinatales de las embarazadas con diabetes gestacional.

1.4 Justificación

La DMG es una enfermedad muy seria costosa y cada vez más frecuente a pesar de que actualmente la diabetes gestacional, puede ser prevenida y evitar resultados adversos, su incidencia aún sigue en aumento; se teme que la prevalencia de la DMG, también aumente considerablemente, así como la diabetes *mellitus*; debido a esto existe, un gran interés por brindar un

tratamiento adecuado, al alcance de todos, pero sobre todo inculcar estilos de vida saludables, que disminuyan el riesgo en la pacientes y sus hijos. En este sentido es necesario resaltar el uso de metformina, en la diabetes gestacional; así mismo, es importante contar con estudios realizados en la población sobre la cual se trabaja, lo que permite brindar un tratamiento en base a evidencia científica sobre nuestra propia realidad. El estudio, también se justifica, por el aporte teórico y porque será de utilidad como antecedente para estudios más amplios; ya que, en nuestro medio, las investigaciones sobre este tema son limitados. Finalmente, los directamente beneficiados serán las pacientes que sufren diabetes gestacional, ya que al ofrecerles tratamientos de fácil acceso y que no requieran de mayor procedimiento o conocimiento será mejor aceptada por una población que en muchos de los casos no tienen la educación suficiente, generando el abandono del tratamiento.

1.5 Viabilidad y factibilidad

Este estudio es viable, ya que, se solicitarán las autorizaciones a las instituciones correspondientes con antelación, para que sean socializadas con el personal correspondiente, para tener acceso a las embarazadas diagnosticadas con diabetes gestacional. Por otro lado, también será factible, ya que, se contarán con los recursos materiales y humanos necesarios; además de considerar, que el estudio será autofinanciado en su totalidad.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Gante I, en 2018, identificó los factores predictivos de mala respuesta a la metformina en las pacientes con diabetes *mellitus* gestacional (DMG). Fue un estudio retrospectivo, de corte multicéntrico. Resultó que 34.8% requirió adicionar insulina para obtener el objetivo glucémico y los factores que no tuvieron una respuesta adecuada a la metformina fueron: edad mayor, índice de masa corporal (IMC) e introducción temprana a la metformina, $p=0.003$, 0.003 , 0.001 respectivamente. Se pudo concluir que adicionar insulina no se asoció con resultados neonatales deficientes (11).

Ainuddin J, en 2015, comparó el tratamiento con metformina sola, metformina más insulina e insulina sola en mujeres con DMG, el estudio de tipo prospectivo y aleatorizado. Resultó que las pacientes que recibían metformina ganaron menos peso, en comparación las que recibieron metformina e insulina. La preeclampsia fue significativamente menor en los grupos tratados con metformina. No hubo muertes perinatales en el estudio. El peso medio al nacer fue menor en las pacientes con metformina y tuvieron menor morbilidad neonatal y el 42.7% requirió insulina suplementaria. En conclusión, este medicamento es un tratamiento eficaz y barato para la DMG, complementado o no con insulina (12).

Singh N, en 2017, evaluó el papel de la metformina en la DMG y conocer su eficacia, así como, los efectos adversos sobre el feto y la madre. Fue un estudio no aleatorizado e intervencionista. Resultó que, de 2797 pacientes, 8.3% presentó DMG, de la cuales el 28.7% requirió del uso de metformina; el 93.8% controló la glucemia y el 4.7% fracasaron. Finalmente, la metformina se puede utilizar como un agente hipoglucemiante oral seguro y efectivo en la DMG (9).

Illas H, en 2014, comparó el crecimiento y el desarrollo de los niños nacidos de madres con DMG. Fue un ensayo controlado, no aleatorizado. Resultó que los niños expuestos a metformina fueron significativamente más pesados (10.47 versus 9.85 kg, IC del 95%: 0.04 a 1.20) a la edad de 12 meses y más altos y pesados (83.9 vs 82.2 cm, IC del 95% 0.23-3.03, 12.05 vs 11.32 kg, 95% IC 0.04-1.43) a la edad de 18 meses. Concluyeron que Los niños expuestos prenatalmente a la metformina fueron más pesados en las mediciones de 12 meses y más altos y más pesados en los 18 meses que los expuestos a la insulina (13).

Khin M, en 2018, identificaron las características de estas mujeres, puede ayudar a definir una estrategia terapéutica óptima con metformina. El estudio fue de cohorte y retrospectivo. Resultando de un total de 2278 mujeres que el 66.2% recibieron metformina y el 20.2% insulina, pero 13 pacientes interrumpieron el tratamiento; el 55.8% requirió insulina suplementaria y ese grupo de pacientes presentaron una edad materna más alta y un nivel de glucosa en ayunas en prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO), HbA1c en PTGO y una edad gestacional más temprana al inicio de la medicación. La PTOG se predijo si se hallaba más de 4.8 mmol/L. Concluyeron que las mujeres que inician con valores elevados de glucosa tienen mayor probabilidad de requerir insulina (14).

Valdés E, en 2018, evaluó el uso de metformina en la prevención de DMG en pacientes con resistencia a la insulina pre gestacional. Se realizó un ensayo doble ciego, multicéntrico, aleatorizado. La administración de MTF no se asoció con una disminución en la incidencia de DMG en comparación con el placebo 37.5% frente a 25.4%, respectivamente $P=0.2$, pero se asoció con un incremento de intolerancia al fármaco. En conclusión, la metformina no resultó efectiva en la prevención de DMG (8).

Ibrahim M. en 2014, evaluó el impacto de agregar metformina oral al tratamiento con insulina en mujeres embarazadas con diabetes *mellitus* resistente a la insulina. El estudio fue un ensayo controlado aleatorio de no inferioridad. Los resultados se obtuvieron de un grupo caso y otro control. El

36.9% alcanzaron el control glucémico adecuado utilizando 1500 mg de metformina diaria, el 39.2% lo logró con 2000 mg de metformina diaria; sin embargo, el 23.9% que recibió la misma dosis no alcanzó un control adecuado por lo que requirieron dosis mayores de insulina. Finalmente, añadir metformina a la terapia con insulina en mujeres con diabetes *mellitus* resistente a la insulina con embarazo parece ser eficaz en el control glucémico (15).

2.2 Bases teóricas

La diabetes *mellitus* se considera como una enfermedad crónica que se hace presente cuando las células pancreáticas, no generan la suficiente insulina o cuando el organismo no la utiliza con eficacia la insulina producida. Esta enfermedad se remonta a muchos siglos y es la primera causa de muerte en muchos países, ya que, incrementa el riesgo cardiovascular (16).

Diabetes *mellitus* gestacional

La American Diabetes Association (ADA), la define como la diabetes que se diagnostica durante el embarazo y que no se ha manifestado previo a este, es decir no es preexistente (17). Las mujeres que presentan diabetes *mellitus* gestacional, incrementan en un 70% la posibilidad de presentar diabetes *mellitus* tipo 2 y en menor proporción la tipo 1 y más aún es el riesgo al cual está expuesto el recién nacido, ya que, durante el desarrollo de su vida tendrá mayor predisposición a padecer desnutrición, obesidad, DM, u otras enfermedades metabólicas (1). Es por eso que, las guías internacionales, recomiendan su detección temprana, para obtener un tratamiento oportuno, bajo este concepto la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) propone que se realice el tamizaje de diabetes gestacional a todas las embarazadas (17).

Esta enfermedad se caracteriza porque la paciente presenta intolerancia a los carbohidratos, lo que resulta en una hiperglucemia con severidad variable (3,7). Se presenta fundamentalmente después de las 24 semanas de gestación, coincidiendo con el incremento de la secreción del lactógeno

placentario humano, esta hormona se produce según el requerimiento placentario; es responsable de un incremento de resistencia a la insulina que aparece durante el embarazo, hasta cuando no hay presencia de DM, también participarán hormonas como la progesterona, la prolactina y el cortisol. Pero es importante destacar que, la resistencia a la insulina se verá influenciada por el estado metabólico preconcepcional de la paciente; de la misma forma, frente a la existencia de pre – diabetes (18,19,20).

Durante una gestación normal, el páncreas produce de 1.5 a 2.5 veces más de insulina, en comparación con una no gestante, lo que desencadena en una resistencia a la insulina, que en una mujer sin factores de riesgo el páncreas puede asumir este rol sin presencia de alteraciones, pero si la función endocrina no es óptima, este no podrá responder adecuadamente, como consecuencia presenta la elevación de la glucemia, ocurriendo alrededor de la segunda mitad del embarazo (19).

En pacientes que son diagnosticadas con una elevación de la glucemia, durante el primer trimestre será considerada como diabetes *mellitus* pregestacional, que posiblemente sea una diabetes *mellitus* no diagnosticada, previo al embarazo (19).

Las consecuencias de DMG se expresa tanto en la madre como en el producto, en la mujer se expone a complicaciones como trastornos hipertensivos del embarazo, vía del parto por cesárea; además, de las morbilidades producto de esta patología. En el feto las consecuencias serán con respecto a las concentraciones de glucosa materna y el tiempo de duración de la misma, lo que usualmente se desencadena en una macrosomía fetal, que en consecuencia genera distocias del parto, distocia de hombros, traumatismo fetal, hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia y hasta la muerte (3).

Entre algunos factores de riesgo para desarrollar diabetes gestacional se encuentran (21,19,22):

- Edad materna mayor o igual a 30 años.
- Historia familiar.
- Antecedente en embarazos previos de DMG.
- Multiparidad.
- Síndrome de ovario poliquístico.
- Obesidad y sobrepeso.
- Índice de masa corporal mayor o igual a 25kg/m² pregestacional.
- Sedentarismo.
- Hipertensión gestacional.

Al inicio del control prenatal, se solicitará una prueba en ayunas de glucemia, frente a un resultado entre 100 - 125 mg/dL, se deberá repetir transcurrido 7 días y si nuevamente, el valor es el mismo o mayor se confirmará la DMG. También consideran una glucemia al azar con resultado > 200mg/dL y una glucosa plasmática \geq 126 mg/dL, ambos resultados confirmarían el diagnóstico de diabetes pregestacional (17,23).

Los criterios para considerar DMG, denominada como diabetes franca, planteado por la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG) son (18):

- Glucemia basal \geq 126 mg/dL (7.0 mmol).
- HbA1C \geq 6.5% (47,5 mmol/mol).
- Glucemia plasmática al azar \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L) tras confirmación con glucemia basal o HbA1C.

Para el diagnóstico se tiene 2 forma de cribaje, durante el primer trimestre y el de consideración universal.

Cribaje de primer trimestre

En este estudio se consideran a las pacientes que presentan uno o varios factores de riesgo, por lo cual se solicita la glicemia basal (18).

- <92 mg/dl o 5.1mmol/l se considerará normal. Se realizará cribaje universal (O'Sullivan) en el segundo trimestre.
- 92-125 mg/dl o 5.1-9.6mmol/l se considerará anormal y requerirá prueba de confirmación con sobrecarga oral a la glucosa (SOG).
- >125 o 7.0mmol/l se considerará diabetes *mellitus* franca y no requerirá prueba de confirmación.

Cribado universal

Realizado mediante el Test de O'Sullivan, para determinar la glucemia en plasma venoso, después de una hora de administrado por vía oral 50 g de glucosa. No necesita de ayuno previo (18).

- Patológico ≥ 140 mg/dl (7,8mmol/L).

Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) o Prueba de sobrecarga oral de la glucosa (SOG).

Se llevará a cabo entre la semana 24 – 28 de embarazo, se realiza una carga de glucosa de 75g, en ayunas. Este criterio es considerado por el American Diabetes Association (ADA), OMS y Canadian Diabetes Association (CDA) (22,20).

- Basal: ≥ 92 mg/dl
- 1 hora: ≥ 180 mg/dl*
- 2 horas: ≥ 153 mg/dl

Si al menos uno de los valores es mayor o igual se considera como DMG.

Metformina

Es un medicamento que permite tratar diabetes gestacional, ovario poliquístico e incluso la obesidad, es un medicamento de bajo costo, que se vuelve de gran utilidad en zonas de bajos recursos; sin embargo, aún es controversial su efectividad ante una glucosa plasmática muy elevada (24).

Su uso es recomendado por la Asociación Canadiense de Diabetes y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y además agregan el uso de la insulina (25).

La metformina se comenzó a utilizar en 1957 en Europa para el tratamiento de DM2 y en Estados Unidos hasta 1992. Este medicamento es un antihiper glucemiante oral, que se receta con mucha frecuencia por el mundo. Pertenece a la familia de las biguanidas, procedentes de la guanidina, que deriva de *Galega officinalis*, esta planta ha sido utilizada desde la época medieval para tratar la diabetes. Químicamente es 3-(diaminometiliden)-1,1-dimetilguanidina. En la actualidad es considerado un fármaco de primera línea para el tratamiento de DM2, evidenciándose excelente eficacia, tolerabilidad y seguridad (10,26).

La metformina es una molécula hidrofílica básica, con una difusión pasiva a través de la membrana celular. Se absorbe en primer lugar en el intestino delgado a través de los receptores de mono-aminas de la membrana plasmática y se excreta sin generar cambios en la orina (26). Permite mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuye el nivel de glicemia en ayunas, así como las concentraciones de insulina. A través de la inhibición de la gluconeogénesis se reduce la producción de glucosa en el hígado y mejora el nivel de captación de glucosa en el hígado y tejidos periféricos. También reduce la absorción intestinal de glucosa e incrementa la sensibilidad a la insulina (27,28,29).

Este fármaco no se metaboliza, se puede excretar en la orina sin cambios y presenta una concentración máxima a las cuatro horas con una vida media de 6.2 horas. La dosis inicial será de 500 a 850 mg diario con un máximo de 2500 mg cada día, incrementado de forma gradual (27,10).

Para el embarazo es considerado de categoría B, según la FDA, lo que significa que no se ha evidenciado efectos teratógenos en el feto. En el cordón umbilical puede hallarse una concentración del 50% del fármaco, pero no causa ningún efecto adverso sobre este (27,17). El objetivo de este

fármaco es reducir los niveles de glucemia, para disminuir los efectos perinatales adversos (30).

A la ingesta, el sabor a metal es la incomodidad que registra la paciente, así como efectos en el sistema gastrointestinal, como diarrea, flatulencia, náuseas y vómito; los cuales, disminuirán con el consumo progresivo del fármaco (27). Pero a la vez el beneficio materno reportado es la menor ganancia de peso y menor riesgo de hipertensión gestacional. En el feto, la incidencia de macrosomía disminuye (10).

2.3 Definición de términos básicos

Diabetes gestacional: Es la disminución o poca tolerancia a los hidratos de carbono y es diagnosticado, por primera vez, durante la etapa gestacional (18).

Diabetes pre-gestacional: Se considera al diagnóstico de diabetes antes de la gestación (17).

Hemoglobina glicosilada (HbA1c): Es la media de la glucosa plasmática de solo las 4-6 semanas previas (17).

Metformina: Es un medicamento administrado en la diabetes *mellitus* 2, para reducir la producción hepática de glucosa y utilización periférica de la glucosa dependiente de insulina (26).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Hipótesis de investigación (H_i)

El uso de metformina generó un efecto hipoglicemiante en diabetes gestacional en el Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz durante el periodo 2017- 2018.

Hipótesis nula (H₀)

El uso de metformina no generó un efecto hipoglicemiante en diabetes gestacional en el Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz durante el periodo 2017-2018.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable		Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Independiente	Uso de Metformina	Edad gestacional que se dio medicamento	Cuantitativo	Semanas	Razón	<24 semanas ≥24 semanas	Ficha de recolección
		Dosis diaria de metformina	Cuantitativo	-	Razón	Miligramos	
Dependiente	Efecto hipoglicémico	Hemoglobina glicosilada	Cualitativo	Porcentaje	Razón	< 6.5% ≥ 6.5%	
		Nivel de glucosa en ayunas	Cuantitativo	mg/dl	Razón	<92 mg/dl ≥92mg/dl	
		Nivel de glucosa posprandial 1 hora	Cuantitativo	mg/dl	Razón	<180 mg/dl ≥180 mg/dl	
		Nivel de glucosa posprandial 2 hora	Cuantitativo	mg/dl	Razón	<153 mg/dl ≥153 mg/dl	

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Tipo: Analítico, retrospectivo y transversal.

Diseño: Observacional y cuantitativo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Gestantes diagnosticadas con diabetes gestacional atendidas en el Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz de la ciudad de Lima.

Población de estudio

120 gestantes diagnosticadas con diabetes gestacional, tratadas con metformina en el Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz de la ciudad de Lima entre los meses de enero de 2017 a diciembre de 2018.

El tamaño de la población fue estimada a razón de 5 a 10 casos mensuales de gestantes diabéticas, tratadas con metformina en el nosocomio de estudio.

Tamaño de la muestra

Dado que la población posee un tamaño posible de estudiar en su totalidad, la muestra será conformada por las 120 gestantes diagnosticadas con diabetes gestacional, tratadas con metformina en el Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz de la ciudad Lima, entre los meses de enero del 2017 a diciembre de 2018.

Muestreo o selección de la muestra

El muestreo será no probabilístico por conveniencia. Se incluirán todos los casos existentes en el periodo de estudio, siempre que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Historias clínicas de gestantes de todas las edades que hayan sido diagnosticadas con diabetes gestacional cuyo tratamiento farmacológico haya sido con metformina, que cuenten con resultados de análisis de laboratorio completos y tengan información necesaria para la realización del estudio.

Criterios de exclusión

- Historias clínicas de gestantes con embarazo múltiple, diagnosticadas anteriormente con diabetes *mellitus*, con patología nefrótica crónica, que no tengan información necesaria para la realización del estudio.

4.3 Técnicas y procesamiento de recolección de datos

Técnica: Documental, se revisarán las historias clínicas de las gestantes diagnosticadas con diabetes gestacional.

Instrumentos de recolección y medición de variables: Ficha de recolección, que estará dividida de la siguiente manera:

Datos obstétricos: Se colocará la edad, fórmula obstétrica, edad gestacional, número de atención prenatales y edad gestacional en que se diagnosticó la diabetes gestacional.

Datos de laboratorio inicial: Se colocarán los valores hallados de la hemoglobina glicosilada, de la glucosa en ayunas y de la glucosa posprandial a la hora y 2 horas. Se tomará como referencia los siguientes resultados, en casos:

- Hemoglobina glicosilada: 6.5%
- Glucosa en ayunas: 92 mg/dl
- Glucosa postprandial 1 hora: 180 mg/dl
- Glucosa postprandial 2 horas: 153 mg/dl (31)

Un exceso en estos valores, indica presencia de hiperglucemia.

Uso inicial de metformina: Se colocará la edad gestacional en que se dio por primera vez metformina, y la dosis indicada.

Datos de laboratorio después del tratamiento inicial: Se valorarán los parámetros mencionados en el punto 2 para realizar el primer control de la diabetes gestacional.

Uso de metformina luego del primer control: Se colocará si se aumentó o no la dosis diaria y cuál fue la dosis prescrita en este momento. Según los lineamientos emitidos por el Ministerio de Salud, sobre la titulación de metformina en un paciente con diabetes, se establece que el incremento de la dosis de este fármaco es cada semana, en base a ello, los controles de hemoglobina considerados para este estudio, corresponden a 7 días después del uso inicial, donde se evaluará el incremento de la dosis de este fármaco (31).

Datos de laboratorio luego del segundo tratamiento: Se valorarán los parámetros mencionados en el punto 2 para realizar el segundo y último control de la diabetes gestacional. Es importante recalcar que el segundo control se lleva cabo 7 días después del primero

Tratamiento final: Se colocará si se continuó el tratamiento de metformina, si se complementó con insulina o si se sustituyó con insulina.

Resultados materno-perinatales: Se colocará la edad gestacional de resolución del embarazo y la vía de parto, la edad gestacional del nacimiento, el sexo del recién nacido, la puntuación Apgar al minuto y 5 minutos, el peso al nacer y la relación peso / edad gestacional.

Validez y confiabilidad: Al ser un estudio retrospectivo se utilizará una ficha de recolección, con la cual se obtendrá datos objetivos, por ende, no amerita la validación del instrumento, pero se pedirá a expertos en el tema que validen su contenido, para luego hallar la concordancia de los resultados mediante una prueba binomial (ver anexos).

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se utilizará el programa SPSS, para la creación de la base de datos y el análisis de la misma, previo proceso de consistencia y depuración, lo cual se

realizará, teniendo en cuenta la operacionalización de variables y los objetivos de la investigación.

Análisis descriptivo

Las variables cuantitativas (edad, fórmula obstétrica, edad gestacional, número de atención prenatales, edad gestacional en que se diagnosticó diabetes gestacional, hemoglobina glicosilada, nivel de glucosa en ayunas, nivel de glucosa posprandial 1 hora, nivel de glucosa, posprandial 2 hora, edad gestacional que se dio medicamento, dosis diaria de metformina al iniciar tratamiento, hemoglobina glicosilada, nivel de glucosa en ayunas, nivel de glucosa posprandial 1 hora, nivel de glucosa posprandial 2 hora, dosis diaria de metformina durante tratamiento, hemoglobina glicosilada, nivel de glucosa en ayunas, nivel de glucosa posprandial 1 hora, nivel de glucosa posprandial 2 hora, edad gestacional de resolución de embarazo, edad gestacional al nacimiento, APGAR al minuto y a los 5 minutos y peso al nacer) serán expresadas mediante sus medidas de tendencia central (promedio, mediana y/o moda) y medidas de dispersión (desviación estándar, mínimo y máximo).

Las variables cualitativas (incremento de la dosis diaria de metformina, continuación con metformina, indicación de metformina más insulina, indicación de solo insulina, vía de parto, sexo y relación peso/edad gestacional) serán expresadas mediante frecuencias absolutas y porcentuales (%).

Presentación de resultados

Se construirán tablas simples y tablas de doble entrada, las cuales serán acompañadas por gráficos de barras, circular, etc. según el tipo de variable. Las tablas y gráficos serán diseñadas en la herramienta Microsoft Excel 2013.

4.5 Aspectos éticos

Se solicitará la autorización del Comité de Ética e Investigación a la Universidad de San Martín de Porres para la realización del proyecto y a la

dirección del Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz para su ejecución. Por tratarse de un estudio retrospectivo, no habrá contacto directo con las gestantes, por ende, no se solicitará la firma de un consentimiento informado, y la información que se requiera se obtendrán de las historias clínicas, para lo cual, se socializarán las autorizaciones solicitadas anteriormente con el personal correspondiente del área de archivo para la identificación de las historias que cumplan con los criterios de inclusión y de exclusión. Los datos de interés serán extrapolados a las fichas de recolección diseñadas por la investigadora, las cuales estarán aseguradas en cuanto a su calidad puesto que serán recolectados por ella misma, se evitará colocar los nombres y apellidos de las gestantes procurando salvaguardar la identidad de estas, por ende, se codificarán las fichas para su correcta identificación. Si se llegase a publicar este estudio, los datos de las gestantes solo serán manipuladas por personal cercano y relacionado con la investigación.

CRONOGRAMA

PASOS	2019				
	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE
Redacción final del proyecto de investigación	X				
Aprobación del proyecto de investigación	X				
Recolección de datos		X	X		
Procesamiento y análisis de datos				X	
Elaboración del informe				X	
Correcciones del trabajo de investigación				X	X
Aprobación del trabajo de investigación					X
Publicación del artículo científico					X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	390.00
Soporte especializado	490.00
Transcripción	500.00
Impresiones	290.00
Logística	300.00
Refrigerio y movilidad	390.00
Total	2360.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Febres F. Concenso sobre diabetes gestacional, un problema urgente que compromete el futuro de los venezolanos. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2016; 14(1): 1-4.
2. San Martín JM, Alcázar L, Serrano M, Tirado J, Castro G. Metformina y diabetes gestacional. *Revista Españosa de Medicina Quirúrgica*. 2014; 19: 347-355.
3. Vigil-De Gracia P, Olmedo J. Diabetes gestacional: conceptos actuales. *Ginecología y Obstetricia de Mexico*. 2017 junio; 85(6): 380-390.
4. Ministerio de Salud. Situación de la vigilancia de diabetes en el Perú, al I semestre de 2013. Lima: Dirección General de Epidemiología; 2013.
5. Instituto Nacional Materno Perinatal. Boletín estadístico 2018. 2018.
6. Images G. RPP Noticias. [Online]; 2018 [Citado el 12 de junio de 2019]. Disponible en: <https://vital.rpp.pe/salud/diabetes-gestacional-estos-son-los-impactos-en-la-salud-de-la-madre-y-el-bebe-noticia-1150464>.
7. Abreu C, Santana T, Mánchola E, Viamontes A. Caracterización clínica de la diabetes gestacional en el Policlínico Ignacio Agramonte de 2011-2015. *Revista de Archivos Médicos de Camaguey*. 2017; 21(6): 753-766.
8. Valdés E, Sepúlveda-Martínez A, Candia P, Abusada N, Orellana R, Manukian B, et al. Metformin as a prophylactic treatment of gestational diabetes in pregnant patients with pregestational insulin resistance: A randomized study. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018 enero; 44(1).
9. Singh N, Madhu M, Vanamail P, Malik N, Kuma S. Efficacy of metformin in improving glycaemic control & perinatal outcome in gestational diabetes *mellitus*: A non-randomized study. *The Indian Journal of Medical Research*. 2017 mayo; 145(5): 623-628.
10. Priya G, Kaira S. Metformin in the management of diabetes during pregnancy and lactation. *Drugs in Context*. 2018; 7: 1-22.
11. Gante I, Melo L, Dores J, Ruas L, Almeida M. Metformin in gestational diabetes *mellitus*: predictors of poor response. *European Journal of*

- endocrinology. 2018 enero; 178(1): 129-135.
12. Ainuddin J, Karim N, Hasan A, Naqvi S. Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country: a randomized control trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2015 febrero; 107(2): 290-299.
 13. Ijäs H, Vääräsmäki 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 julio; 10: 1-7.
 14. Khin M, Gates S, Saravanan P. Predictors of metformin failure in gestational diabetes *mellitus*. *Diabetes and Metabolo*. 2018 mayo; 12(3): 405-410.
 15. Ibrahim M, Hamdy A, Shafik A, Taha S, Anwar M, Faris M. The role of adding metformin in insulin-resistant diabetic pregnant women: a randomized controlled trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2014 mayo; 289(5): 956-965.
 16. Cordero A , Pinto R. Diabetes *mellitus* tipo 1 y 2. Estudio epidemiológico del primer año del servicio de Consulta Externa del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca. 2014; 7(1): 10-18.
 17. Rivas A. Diabetes y Embarazo: Acuerdos y Controversias sobre el diagnóstico y tratamiento. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Sañud*. 2015 abril; 19(1): 27-33.
 18. Molinet C, Bogueña J, Pericot A, Santos S, Roldán A, Gómez M. Diabetes Gestacional. Guía clínica. Barcelona: Clínic Barcelona; 2018.
 19. Cruz J, Hernández P, Grandía R, Prieto J, Isla A, Gonzáles K, et al. Consideraciones acerca de la diabetes *mellitus* durante el embarazo. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2015; 26(1): 47-65.
 20. The American College of Obstetricians and Gynecologists. La diabetes gestacional. 2017.
 21. Freire J. Diabetes gestacional y factores de riesgo en gestantes atendidas en los Centros de Salud Quero y Cevallos, Enero 2016 - Junio 2016. Tesis de Especialidad. Ambato: Universidad Técnica de Ambato;

- 2016.
22. Gómez M, Ávila L. ¿Cuáles son los criterios de diabetes *mellitus* gestacional?. 2015.
 23. Salzberg S, Alvariñas J, López G, Gorbán S, Linari M, Falcón E, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional. Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. 2016; 6: p155-169.
 24. Davenport L. La metformina en el embarazo puede aumentar el riesgo de obesidad en la infancia. 2018.
 25. Viroga S. Metformina en la Diabetes Gestacional, de la contraindicación a la recomendación. Boletín Farmacológico. 2017 julio; 8(1).
 26. Castro M, Castillo V, Ochoa A, Godínez S. La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. Medicina interna de México. 2014; 30: p. 562-574.
 27. Arias-Hernández A, Rincón-Castillo D. Metformina y gliburida en el tratamiento de la diabetes gestacional. Revista de los estudiantes de medicina de la Universidad Industrial de Santander. 2015; 28(3): 337-343.
 28. Ministerio de Salud. Tratamiento Farmacológico de la Diabetes *Mellitus* Tipo 2. Guía de Práctica Clínica. Chile: Ministerio de Salud; 2016.
 29. Faure M, Bertoldo M, Khoueiry R, Bongrani A, Brion F, Glulivi C, et al. Metformin in Reproductive Biology. Frontiers in Endocrinology. 2018; 9(675).
 30. Reva T, Shakun T, Vandana G. Metformin in gestational diabetes *mellitus*. Indian Journal of Medical Research. 2017 mayo; 145: 588-591.
 31. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes *Mellitus* Tipo 2. Lima : Ministerio de Salud; 2014.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título de la investigación	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
<p>Uso de metformina y su efecto hipoglucemiante en diabetes gestacional Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz 2017-2018</p>	<p>¿En qué medida el uso de Metformina generó un efecto hipoglucemiante en Diabetes Gestacional en el Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz durante el periodo 2017-2018?</p>	<p>Objetivo General: Determinar si la metformina genera un efecto hipoglucemiante en la diabetes gestacional en pacientes del Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz durante el periodo 2017-2018.</p> <p>Objetivos Específicos: Evaluar los valores de los parámetros de laboratorio para el control de la diabetes gestacional en las pacientes Determinar si requirió incrementar la dosis de metformina en las embarazadas con diabetes gestacional Describir la necesidad de sustituir el tratamiento con metformina en las embarazadas con diabetes gestacional. Identificar los resultados maternos – perinatales de las embarazadas con diabetes gestacional.</p>	<p>Hipótesis de investigación (Hi): El uso de metformina genera un efecto hipoglucemiante en diabetes gestacional en el Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz durante el periodo 2017-2018.</p> <p>Hipótesis nula (H0): El uso de metformina genera un efecto hipoglucemiante en diabetes gestacional en el Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz durante el periodo 2017-2018</p>	<p>Diseño: Observacional y cuantitativo.</p> <p>Tipo: Analítico, retrospectivo y transversal.</p>	<p>Población de estudio 120 Gestantes diagnosticadas con diabetes gestacional tratadas con metformina en el Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz de Lima entre los meses de enero del 2017 a diciembre del 2018.</p> <p>Procesamiento de datos Los datos serán ingresados a una base de datos en el programa SPSS Statistics v.25 en español.</p> <p>Se calcularán promedio, mediana, moda, desviación estándar, mínimo y máximo de las variables cuantitativas.</p> <p>Se calcularán las frecuencias absolutas y porcentuales de las variables cualitativas.</p> <p>Se construirán tablas y gráficos estadísticos</p>	<p>Ficha de recolección</p>

2. Instrumento de recolección

Uso de metformina y su efecto hipoglicemiante en diabetes gestacional Hospital Nacional Luis Nicasio Sáenz, 2017 – 2018

Fecha: ___/___/___

ID: _____

1. Datos obstétricos

Edad: _____ años

Formula obstétrica: G ___ P _____

Edad gestacional: _____ ss. Por FUR

_____ ss. Por 1era ECO

Número de atenciones prenatales: _____ () < 6 APN
≥ 6 APN

Edad gestacional en que se diagnosticó diabetes gestacional:
_____ ss.

2. Datos de laboratorio inicial

Hemoglobina glicosilada: _____ %

Nivel de glucosa en ayunas: _____ mg/dl

Nivel de glucosa posprandial 1 hora _____ mg/dl

Nivel de glucosa posprandial 2 horas: _____ mg/dl

3. Uso inicial de metformina

Edad gestacional que se dio metformina: _____ ss.

Dosis diaria de metformina al iniciar tratamiento: _____ mg.

4. Datos de laboratorio después de tratamiento inicial

Hemoglobina glicosilada: _____ %

Nivel de glucosa en ayunas: _____ mg/dl

Nivel de glucosa posprandial 1 hora _____ mg/dl

Nivel de glucosa posprandial 2 horas: _____ mg/dl

5. Uso de metformina luego del primer control

Se incrementó la dosis diaria de metformina: Si () No ()

Dosis diaria de metformina durante tratamiento: _____ mg.

6. Datos de laboratorio luego del segundo tratamiento

Hemoglobina glicosilada: _____%

Nivel de glucosa en ayunas: _____mg/dl

Nivel de glucosa posprandial 1 hora: _____ mg/dl

Nivel de glucosa posprandial 2 horas: _____mg/dl

7. Tratamiento final

Se continuó con metformina: Si () No ()

Se indicó metformina mas insulina: Si () No ()

Se indicó solo insulina: Si () No ()

8. Resultados maternos – perinatales

Edad gestacional de resolución de embarazo: _____ ss.

Vía de parto: Vaginal () Cesárea ()

Edad gestacional de nacimiento: _____ ss.

Sexo: Masculino () Femenino ()

Apgar: Al minuto: _____ A los 5 minutos: _____

Peso al nacer: _____gr.

Relación peso / edad gestacional: Pequeño para edad gestacional ()

Adecuado para edad gestacional ()

Grande para edad gestacional ()

3. Formato de juicio de expertos

Estimado juez experto (a): _____

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjuntan:

Marque con una (X) en SÍ o NO, en cada criterio según su opinión.

Id	Criterios	SÍ	NO	Observación
1	El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.			
2	El instrumento responde a los objetivos del estudio.			
3	La estructura del instrumento es adecuado.			
4	Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.			
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.			
6	Los ítems son claros y comprensibles.			
7	El número de ítems es adecuado para su aplicación.			

Sugerencias:.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Firma y sello