

Uso de metformina durante el embarazo

Metformin Use During Pregnancy

Noel Taboada Lugo^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-1254-8087>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

*Autor para la correspondencia: noeltl@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Un medicamento antidiabético de primera línea y de uso común para la diabetes *mellitus* tipo 2 es la metformina. Se utiliza con una frecuencia creciente durante el embarazo. La Administración Estadounidense de Alimentos y Drogas la clasifica dentro de la categoría de riesgo teratogénico bajo, sin embargo, se conoce que la metformina tiene un efecto antifolato similar al de las drogas quimioterapéuticas.

Objetivo: Exponer las ventajas y desventajas relacionadas con la seguridad del uso de la metformina durante la gestación.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura en función de criterios cronológicos y temáticos, tanto para monografías científicas como para artículos publicados en revistas médicas indexadas en bases de datos en línea, en los idiomas español e inglés. Se utilizó el motor de búsqueda de Google Académico y se usó una combinación de palabras clave.

Conclusiones: Aunque se han realizado pocos ensayos controlados aleatorios sobre la condición fetal después del consumo materno de metformina durante el embarazo, en términos generales, no se considera un medicamento teratogénico, por lo tanto, los profesionales de la salud pueden prescribirlo sin esperar la presencia de defectos congénitos mayores al nacimiento. Sin embargo, algunos estudios han identificado un riesgo incrementado para la

presencia de neonatos pequeños para la edad gestacional, así como ciertos defectos congénitos folato-sensibles en la descendencia, por lo que se recomienda la administración preconcepcional de suplementos de ácido fólico o suplementos vitamínicos antes de la prescripción de la metformina durante la gestación.

Palabras clave: metformina; diabetes gestacional; ácido fólico; antagonistas del ácido fólico; epigenética.

ABSTRACT

Introduction: A commonly used first-line antidiabetic drug for type 2 diabetes mellitus is metformin. It is used with increasing frequency during pregnancy. The US Food and Drug Administration classifies it as having low teratogenic risk; however, metformin is known to have an antifolate effect similar to that of chemotherapeutic drugs.

Objective: To present the advantages and disadvantages related to the safety of the use of metformin during pregnancy.

Methods: A review of the literature was carried out based on chronological and thematic criteria, both for scientific monographs and for articles published in medical journals indexed in online databases, in Spanish and English. The Google Scholar search engine and a combination of keywords were used.

Conclusions: Although few randomized controlled trials have been conducted on fetal condition after maternal consumption of metformin during pregnancy, generally speaking, it is not considered a teratogenic drug, therefore, health professionals can prescribe it without waiting for the presence of major congenital defects at birth. However, some studies have identified an increased risk for the presence of small-for-gestational-age neonates, as well as certain folate-sensitive congenital defects in offspring, which is why preconception administration of folic acid supplements or vitamin supplements is recommended before of the prescription of metformin during pregnancy.

Keywords: metformin; gestational diabetes; folic acid; folic acid antagonists; epigenetics.

Recibido: 15/06/2023

Aprobado: 16/12/2023

Introducción

La metformina constituye el medicamento de primera línea para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 a nivel mundial y la utilizan diariamente más de 200 millones de personas. Es considerada como un medicamento esencial por la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁽¹⁾

Su efecto antigluceante se debe inicialmente a la inhibición de la gluconeogénesis hepática. Sin embargo, a pesar de décadas de investigación, el mecanismo por el cual la metformina inhibe este proceso es muy debatido todavía.⁽²⁾

A nivel internacional el uso fuera de prospecto de la metformina durante el embarazo se ha incrementado notablemente en las últimas décadas para el tratamiento de la diabetes *mellitus* gestacional y en aquellas con síndrome de ovarios poliquísticos, debido a que es relativamente barata, fácil de administrar y está asociada a claros beneficios como es el tratamiento de la hiperglucemia durante el embarazo.^(1,3)

Se entiende por uso fuera de prospecto o uso *off label*, al uso de un medicamento fuera de las indicaciones para el que fue aprobado o para un uso diferente en una forma diferente. La aprobación para la comercialización depende de las agencias reguladoras de medicamentos de cada país. Con la aprobación y registro de un medicamento se define una ficha técnica o dossier donde se especifican las condiciones de uso que se reflejan en el prospecto.⁽⁴⁾

Aunque generalmente se considera de uso seguro durante el embarazo, a diferencia de la insulina, la metformina cruza la barrera placentaria y puede alcanzar concentraciones plasmáticas fetales comparables a las maternas, por esta razón el uso de la metformina durante el embarazo es un tema ampliamente controvertido.^(5,6)

Se conoce que la metformina tiene un efecto antifolato similar al de las drogas quimioterapéuticas, al provocar un incremento de los niveles de homocisteína y disminuir los niveles de ácido fólico y vitamina B₁₂. Se considera que la diana molecular del mecanismo de acción de la metformina es la enzima metionina sintasa.⁽⁷⁾

El ácido fólico es un micronutriente esencial para la síntesis de novo de precursores de nucleótidos requeridos para el proceso de división celular y además tiene la finalidad de lograr niveles adecuados de metilación del ADN, procesos ambos que resultan vitales durante el proceso de morfogénesis.⁽⁸⁾ Está claramente demostrado que el ácido fólico desempeña un papel crucial en la regulación epigenética del programa embrionario y su deficiencia implica, además de consecuencias hematológicas, diferentes tipos de defectos congénitos.⁽⁹⁾

Se realizó una actualización bibliográfica mediante la búsqueda de artículos indexados en bases de datos en línea, en los idiomas español e inglés, utilizando para ello el motor de búsqueda de Google Académico, para lo cual se usó una combinación de palabras claves, con el objetivo de estructurar los presupuestos teóricos que sustentan el beneficio y el riesgo de consumo de metformina durante la gestación.

Métodos

Se realizó una actualización bibliográfica mediante la búsqueda de artículos indexados en bases de datos en línea, en los idiomas español e inglés, utilizando para ello el motor de búsqueda de Google Académico, para lo cual se usó una combinación de palabras claves, con el objetivo de estructurar los presupuestos teóricos que sustentan el beneficio y el riesgo de consumo de metformina durante la gestación.

La información se recopiló a través del buscador Google Académico en las bases de datos Medline/PubMed, Bireme (SciELO, Lilacs) y la biblioteca médica Cochrane en noviembre de 2023. La revisión se realizó en función de

criterios cronológicos y temáticos, para la cual se seleccionaron los de mayor nivel de actualización y pertinencia.

En el proceso de revisión fueron referenciados 26 artículos entre los años 2014 y 2023, de los cuales el 74 % corresponden a los últimos cinco años. De ellos, 14 fueron publicados en revistas científicas internacionales, cinco en revistas nacionales certificadas por el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de Cuba,⁽¹¹⁾ dos en sitios de internet de acceso libre y una tesis doctoral.

Análisis y síntesis de la información

La metformina es considerada un medicamento de uso seguro en el embarazo, con un bajo riesgo teratogénico al ser incluida por la Administración Estadounidense de Alimentos y Drogas (FDA por sus siglas en inglés) en la categoría de riesgo B, lo que significa que los ensayos clínicos del medicamento en animales no han revelado ningún riesgo sustancial o efecto negativo para el feto. Sin embargo, no existen estudios adecuados bien controlados en humanos. Para el uso en gestantes de los medicamentos con bajo riesgo teratogénico (incluidos en los grupos A y B de la FDA) no es necesario evaluar el riesgo-beneficio para su uso en gestantes.^(6,10,11)

Un aspecto importante en la farmacocinética de la misma es que, a diferencia de la insulina, cruza la barrera hematoplacentaria y expone al feto a concentraciones cercanas a las de la circulación materna, con acciones similares sobre el metabolismo de los glúcidos en ambos. Es por ello que existen controversias en relación a la seguridad y eficacia durante su uso en el embarazo, por el riesgo potencial para el crecimiento y desarrollo del feto y, posteriormente, para la salud de la descendencia.^(1,3,8,12)

El feto está expuesto a niveles elevados de metformina unas horas después de haber sido suministrada a la madre. Este aumento de la exposición al fármaco puede deberse a que su excreción es principalmente por vía renal, por lo que en el feto se excreta al líquido amniótico que es ingerido por el feto, y puede reingresar a la circulación. Por tanto, se plantea un problema

potencial porque no se han realizado suficientes investigaciones sobre el metabolismo de la metformina en el feto y, por lo tanto, el conocimiento sobre el tema es escaso.^(3,13)

A nivel celular, la metformina es una molécula cargada positivamente transportada a través de la membrana mitocondrial mediante *Transportadores de Cationes Orgánicos* (OCT por sus siglas en inglés). En el contexto del embarazo es importante señalar que la placenta expresa muchas isoformas de OCT y, por lo tanto, la metformina atraviesa fácilmente la placenta.

Este transporte a través de la placenta hacia el feto en desarrollo genera preocupación con respecto a los posibles efectos adversos sobre el desarrollo fetal. Se desconoce si el embrión humano expresa OCT, pero previo a la implantación los embriones humanos tienen un bajo contenido de mitocondrias y, por lo tanto, pueden no responder a la metformina.⁽¹⁴⁾

Diferentes estudios han investigado la asociación entre el uso de metformina en gestantes y la condición del recién nacido, con diferentes diseños analíticos y estudios poblacionales, cuyos resultados sugieren que la metformina puede estar asociada a un incremento del riesgo relativo para ser pequeños para la edad gestacional y de un bajo riesgo para ser grande para la edad gestacional, de hipoglucemia neonatal o para desarrollar obesidad durante la infancia, después de la exposición intrauterina a metformina comparado con la exposición por el uso de la insulina.^(3,13)

En un reciente metaanálisis que incluyó 28 estudios y 3976 participantes para valorar el crecimiento en el período fetal, neonatal y durante la infancia se constató que los neonatos de madres tratadas con metformina en el período prenatal pesaron como promedio 108 g menos al nacer con respecto aquellos nacidos de madres tratadas con insulina, mientras que entre los 18 y 24 meses de edad presentaron como promedio 0,44 kg más de peso que los expuestos prenatalmente a la insulina y a la edad entre 5 a 9 años tuvieron mayor índice de masa corporal (como promedio 0,8 kg/m²).⁽¹²⁾

A inicios del año 2022 las autoridades de salud europeas aprobaron el uso de la metformina durante la gestación y el período periconcepcional. Esta autorización estuvo basada en parte, en un estudio de cohorte con

seguimiento a largo plazo por más de once años, de los niños expuestos prenatalmente a este fármaco.⁽⁵⁾ Otros investigadores tampoco encontraron asociación entre el uso de metformina en gestantes con diabetes *mellitus* tipo 2 y la presencia de defectos congénitos en la descendencia [OR: 0,57 (95 % IC: 0,40-0,82)], ni alteraciones del peso, la talla o del neurodesarrollo en la edad escolar.^(15,16)

En modelos experimentales de ratones, la diabetes materna que se asocia a diferentes defectos congénitos y se constata una elevada actividad de la de la enzima proteína quinasa activada por AMP (AMPK por sus siglas en inglés) en el embrión. Sin embargo, los investigadores no pudieron demostrar un aumento de la actividad embrionaria o defectos congénitos después de la administración de metformina en dosis que estimulan la AMPK del hígado materno.⁽¹⁷⁾

No obstante, en un estudio prospectivo realizado a nivel nacional en Dinamarca, que incluyó a más de un millón de recién nacidos, se constató que en el 3,3 % de los neonatos cuyos padres no tomaban medicamentos para la diabetes o usaban insulina aparecieron uno o más defectos congénitos mayores. Por el contrario, esta frecuencia fue de 5,2 % entre los neonatos en los que se registró el consumo preconcepcional paterno de metformina, al menos tres meses antes de la concepción. Con el ajuste de variables confusoras, la metformina se asoció con un riesgo incrementado para la presencia de defectos congénitos mayores, particularmente del aparato genital en varones [OR: 1.40 (95 % IC: 1.08 – 1.82)].⁽¹⁸⁾

Algunos defectos congénitos no sindrómicos del aparato urogenital, los defectos reductivos de extremidades, los defectos del tubo neural, las hendiduras labiopalatinas, el síndrome Down por trisomía libre, algunos defectos congénitos gónitourinarios y las cardiopatías congénitas conotruncales son considerados defectos congénitos folatosensibles, ya que se describe una disminución de su prevalencia luego de la suplementación preconcepcional o la fortificación de alimentos con ácido fólico.^(8,19)

Consideraciones generales sobre la vía metabólica monocarbonada

El folato natural descubierto por Lucy Wills, en el año 1931, se encuentra en diferentes alimentos como el jugo de naranja y el de otros cítricos, en los vegetales con hojas verdes, frijoles, habichuelas, maní y lentejas, entre otros, en los que está presente en forma de poliglutamatos conjugados.⁽⁹⁾

El ácido fólico es la forma sintética que consta en su estructura de un núcleo de pteridina y de ácido para-amino benzoico ligados a uno o varios residuos de ácido glutámico. Una vez absorbido el ácido fólico se convierte, mediante la enzima dihidrofolato reductasa, en su forma biológicamente activa, el ácido tetrahydrofólico. Las unidades de carbono que transporta el tetrahydrofolato (THF), es decir, grupos metilo, metileno, metenil y formil, están unidas al N5 y al N10 (o a ambos) del anillo de pteridina.⁽²⁰⁾

El folato es esencial para la síntesis de novo de precursores de nucleótidos y además tiene la finalidad de lograr niveles adecuados de metilación del DNA, necesario para el proceso de morfogénesis. Estas dos funciones principales del metabolismo del folato se cruzan en la reacción catalizada por la enzima metionina sintasa, que es dependiente del folato y de la vitamina B12. Por una parte, produce tetrahydrofolato para la síntesis del nucleótido precursor del DNA y, al mismo tiempo, regenera metionina desde la homocisteína para las reacciones de metilación celular.^(8,20)

La enzima metionina sintasa reductasa (MTRR) es la que mantiene los niveles adecuados de metilcobalamina II, cofactor de la metionina sintasa. Por la acción de la enzima metilentetrahydrofolato reductasa (MTHFR) se logra que el metabolito 5,10 metilentetrahydrofolato (5,10 MTHF) se transforme en 5 metiltetrahydrofolato (5 MTHF) y, a su vez, de lugar al Tetrahydrofolato (THF).

Esta cascada de reacciones garantiza que se donen grupos metilo, imprescindibles para la metilación de la homocisteína, y logra la formación de la metionina y de la S adenosil metionina (SAM), el mayor donante intracelular de grupos metilo.

En la síntesis del DNA, con la conversión del deoxiuridiltrifosfato (dUTP) en deoxitimidiltrifosfato (dTTP), se logran niveles elevados de dihidrofolato (DHF), que se incorpora al ciclo y se transforma en THF metabólicamente activo, de modo que la actividad de la enzima MTHFR determina la magnitud en que los derivados del folato son encaminados a una u otra vía, es decir, hacia la síntesis del DNA o a la metilación celular.^(8,20)

Existen factores tanto genéticos como ambientales que determinan la disminución de los niveles séricos de ácido fólico, como es la administración de medicamentos que inhiben la enzima dihidrofolato reductasa, por ejemplo, las drogas quimioterapéuticas, algunos anticonvulsivantes, las sulfas y la metformina. Otros factores ambientales son el déficit de ácido fólico por una cirugía gástrica, el síndrome de mala absorción intestinal, la desnutrición o, simplemente, por la no ingestión de sus principales fuentes alimenticias, mientras que entre los factores genéticos se encuentran los diferentes polimorfismos de la enzima MTHFR.⁽⁸⁾

La disminución de los niveles de ácido fólico produce una disminución de los niveles de S adenosil metionina (SAM) que conlleva a una insuficiente metilación del DNA, que es un importante mecanismo epigenético que regula la programación genómica durante la embriogénesis. Está claramente demostrado que el ácido fólico desempeña un rol crucial en la regulación epigenética del programa de desarrollo embrionario. La deficiencia materna de este micronutriente implica, además de consecuencias hematológicas, la aparición de diferentes defectos congénitos en la descendencia.^(8,20,21)

El primer mecanismo epigenético descrito fue precisamente la metilación del DNA, que es catalizada por las enzimas DNA metiltransferasas, las que transfieren grupos metilo (CH₃) de la SAM al carbono 5' de las citosinas presentes en los sitios denominados islas CpG. A la par, la metilación del DNA, la acetilación y la metilación de las histonas, así como las modificaciones de la cromatina, son los mecanismos epigenéticos mejor caracterizados.^(8,21)

La cascada de reacciones que ocurren en la vía metabólica monocarbonada garantiza que se donen grupos metilo, imprescindibles para la metilación de la

homocisteína, y la formación de la metionina y de la SAM, el mayor donante intracelular de grupos metilo.^(8,20,21)

Efecto de la metformina sobre la vía metabólica monocarbonada

Se conoce que la metformina tiene un efecto sobre la vía metabólica monocarbonada similar al de las drogas antagonistas del ácido fólico (AF) al inhibir la actividad de la enzima dihidrofolato reductasa y, por lo tanto, la síntesis de la forma metabólicamente activa del folato: el tetrahidrofolato. Existen vías metabólicas citosólicas y mitocondriales separadas, pero no redundantes, que originan metabolitos para el metabolismo monocarbonado que pueden ser inhibidas por la metformina, lo que puede generar deprivación de metionina, hiperhomocisteinemia y disminución de la síntesis de novo de purinas y pirimidinas necesarias para la replicación del DNA.⁽⁷⁾

En adición, la inhibición del metabolismo monocarbonado disminuye los niveles de SAM e incrementa las concentraciones de S adenosil homocisteína, lo que podría tener efectos epigenéticos en la expresión génica debido a la disminución en los niveles de metilación del DNA y de las histonas.^(8,20)

En un estudio realizado por *Marra* y otros se compararon las tasas de metilación del DNA de amplio genoma entre usuarios de metformina y no usuarios, para investigar los potenciales efectos epigenéticos de la exposición a la metformina y concluyeron que el uso de la metformina puede alterar diferentes mecanismos epigenéticos, especialmente la metilación del DNA.⁽²²⁾

La homocisteína es un aminoácido azufrado importante en la transferencia de grupos metilo en el metabolismo celular. Una parte de este compuesto se une a la serina y forma cistationina, sin embargo, la mayor parte se remetila para formar metionina, proceso clave para el ciclo de metilación monocarbonado.⁽²³⁾

La deficiencia de folato o ácido fólico disminuye la habilidad de remetilar la homocisteína, debido a una inadecuada concentración de 5-metil-tetrahidrofolato, que conlleva a una hiperhomocisteinemia, que también puede ser provocada por deficiencia de cobalamina, dado que la vitamina B₁₂ es un cofactor esencial en el ciclo de remetilación que convierte la Hcis en metionina, o por la deficiencia de otras vitaminas, como la B₆ y la B₂.⁽²³⁾

La hiperhomocisteinemia induce la apoptosis que provoca disfunción trofobástica. Recientes estudios han encontrado asociación entre la hiperhomocisteinemia materna y numerosas complicaciones obstétricas como son las pérdidas recurrentes de embarazos, preeclampsia, parto pretérmino y *abruptio placentae*, entre otras. Esto se debe a que el desarrollo placentario al comienzo del embarazo puede verse influenciado por el aumento de las concentraciones de homocisteína materna.⁽²⁴⁾

Vidmar⁽²⁵⁾ plantea que la deficiencia de ácido fólico produce un arresto de las células en la fase S del ciclo celular, que limita los procesos de división y proliferación celular que resultan vitales durante el proceso de organogénesis.

En una investigación realizada por *Shi* y otros⁽²⁶⁾ investigadores chinos, se encontró asociación entre la hiperhomocisteinemia materna y la presencia de cardiopatías congénitas en la descendencia en las madres con el genotipo homocigoto TT para el polimorfismo genético C677T del gen metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) que participa en el metabolismo monocarbonado.

Si bien el período de organogénesis temprana ocurre entre la tercera y la octava semana de gestación, la administración de metformina para el tratamiento de la hiperglucemia asociada a la diabetes *mellitus* gestacional ocurre después de concluida esta ventana crítica del desarrollo embrionario. Esto podría explicar el hecho de que los estudios experimentales no han mostrado la presencia de defectos congénitos relacionados con las dosis de metformina que estimulan a la proteína cinasa activada por el ácido adenílico o monofosfato de adenosina materno (AMP por sus siglas en inglés), hecho avalado por resultados de grandes estudios de cohorte.⁽⁶⁾

Sin embargo, comparadas con las del embrión, las células fetales y placentarias son más diferenciadas y más dependientes del metabolismo oxidativo y de la actividad mitocondrial. La metformina inhibe el complejo 1 de la cadena respiratoria y origina un incremento de la relación de AMP-ATP que estimula la actividad de la proteína cinasa activada por AMP, que participa en la regulación de diferentes procesos, incluidos la expresión génica y la síntesis de proteínas, entre ellas algunas que resultan clave para el adecuado funcionamiento

neurológico y cognitivo. Los efectos epigenéticos de la metformina, como droga capaz de cruzar la barrera hematoplacentaria, podrían tener un efecto a largo plazo si las modificaciones de la cromatina pasan a las células hijas durante la mitosis, como epimutaciones.^(6,11)

Las investigaciones actuales sobre el tema se inclinan más hacia los beneficios que ofrece a la madre durante el embarazo y solo se han realizado unos pocos ensayos controlados aleatorios sobre la condición fetal después que la madre haya consumido la metformina durante el embarazo, por lo que es necesario prescribir el medicamento con cautela, sopesando sus beneficios frente al riesgo asociado.⁽¹³⁾

Estos estudios carecen de un gran tamaño muestral y del seguimiento a largo plazo de la descendencia de las madres expuestas a la metformina, o no hay datos fiables sobre el fármaco disponibles para los profesionales de la salud. Debido a sus beneficios y reposicionamiento emergente es poco probable que se deje de prescribir el fármaco, por tanto, resulta cada vez más imperativo realizar investigaciones sobre el tema para garantizar la seguridad del medicamento para la madre y la descendencia.

Se describe que la metformina puede afectar el desarrollo fetal y placentario, además de aumentar la incidencia de complicaciones cardiometabólicas en el feto, al provocar un desequilibrio de las concentraciones de ácido fólico y cobalamina. Por ello se recomienda la administración de suplementos vitamínicos, como el ácido fólico, antes de la administración de metformina durante el embarazo.⁽¹³⁾

Consideraciones finales

Aunque se han realizado pocos ensayos controlados aleatorios sobre la condición fetal después del consumo materno de metformina durante el embarazo, en términos generales no se considera un medicamento teratogénico. Los profesionales de la salud pueden prescribirlo sin esperar la presencia de defectos congénitos mayores al nacimiento. Sin embargo, algunos estudios han identificado un riesgo incrementado para la presencia de neonatos pequeños para la edad gestacional, así como ciertos defectos congénitos folato sensibles

en la descendencia, por lo que se recomienda la administración preconcepcional de suplementos de ácido fólico antes de la prescripción de la metformina durante la gestación.

Referencias bibliográficas

1. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19:460-76. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00833-4>
2. LaMoia T, Shulman GI. Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endoc Rev.* 2021;42(1). DOI: <https://doi.org/10.1210/edrev>
3. Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetol.* 2017;60:1612-19. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4351-y>
4. Speranza N, Tomosiunas G. Uso de medicamentos fuera de prospecto. Uso off label de medicamentos: ¿un mal necesario? *Bolet Farmacol.* 2016 [acceso 14/10/2023];7(2). Disponible en: <https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy>
5. Brand KMG, Saarelainen L, Sonajalg J, Boutmy E, Foch C, Väärasmäki M, et al. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diab Res Care.* 2022;10:e002363. DOI: <https://doi:10.1136/bmjdr-2021-002363>
6. Taboada N. A propósito del artículo "Metformina, una realidad terapéutica en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional". *Act Med Centr* [serie en internet]. 2023 [acceso 14/10/2023];17(2). Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1735/1606>
7. Pula A, Krzysick U, Podgórska K, Gorezyca K, Artykiewicz K, Slupezynska A, et al. Potential anti-cancer features of metformin. *J Ed H & S* [serie en internet]. 2023;13(1). DOI: <https://doi:10.12775/JEHS.2023.13.01.022>
8. Taboada N. Factores epigenéticos involucrados en el origen de los defectos congénitos relacionados con la deficiencia materna de ácido fólico y otros micronutrientes. *Act Med Centr.* 2019 [acceso 14/10/2023];13(3). Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/937/1295>

9. Taboada N. Papel del ácido fólico, zinc y cobre en la prevención primaria de los defectos congénitos. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2016 [acceso 14/10/2023];22(4) Disponible en: <https://revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/167/110>
10. Food and Drugs Administration. Metformin. [serie en internet]. 2023 [acceso 14/10/2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/external-search-result/metformin>
11. Hernández M, Brito Y, Zayas M. Metformina, una realidad terapéutica en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. *Acta Med Centr.* 2022 [acceso 14/10/2023];16(2):374-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272022000200374
12. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(8):e1002848. DOI: <https://doi:10.1371/journal.pmed.10028>
13. Verma V, Mehendeale A. A review on the use of metformin in pregnancy and its associated fetal outcomes. *Cureus.* 2022;14(10). DOI: <https://doi:10.7759/cureus.30039>
14. Hyer S, Balani J, Shehata H. Metformin in pregnancy: Mechanism and clinical applications. *Int J Mole Sci.* 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19071954>
15. Lin S, Chang S, Kuo C, Lin W, Chiou M, Huang Y. Association of pregnancy outcomes in women with type 2 diabetes treated with metformin versus insulin when becoming pregnant. *BMC Pregn Childbirth.* 2020;20(1):512. DOI: <https://doi:10.1186/s12884-020-03207-0>
16. Landi SN, Radke S, Engel SM, Boggess K, Sturmer T, Howe AS, *et al.* Association of long-term child growth and developmental outcomes with metformin vs insulin treatment for gestational diabetes. *JAMA Pediatr.* 2018;173:160-8. DOI: <https://doi:10.0001/jamapediatrics.2018.4214>
- 17- Lee H, Wei D, Locken MR. Lack of metformin effect on mouse embryo AMPK activity: Implications for metformin treatment during pregnancy. *Diab Metab Res Rev.* 2014;30. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2451>

18. Wensink MJ, Lu Y, Tian L, Shaw GM, Rizzi S, Jensen TK, *et al.* Preconception antidiabetic drugs in men and birth defects in offspring: A nationwide cohort study. *Ann Intern Med.* 2023;175(5):665-73. DOI: <https://doi:10.7326/M21-4389>
19. Taboada N. Geospatial and temporal clustering of folic acid-sensitive congenital defects in Villa Clara province, Cuba. *BJSTR.* 2020;29(5). DOI: <https://doi:10.26717/BJSTR.2020.29.004865>
20. Taboada Lugo N. Factores genéticos y ambientales en madres con descendencia afectada por defectos congénitos folato-sensibles en Villa Clara. [Tesis Doctoral] Villa Clara, Cuba: Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara; 2022.
21. Taboada Lugo N, Herrera Martínez M. Mecanismos epigenéticos y vía de señalización Notch en el origen de diferentes defectos congénitos. *Medicen Electron.* 2018 [acceso 14/10/2023];22(3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicentro/cmc-2018/cmc183b.pdf>
22. Marra PS, Yamanashi T, Crutchley KJ, Wahba NE, Anderson ZM, Modukuri M, *et al.* Metformin use history and genome-wide DNA methylation profile: potential molecular mechanism for aging and longevity. *Aging (Albany NY).* 2023;15(3). DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.204498>
23. Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A novel review of homocysteine and pregnancy complications. *BioMed Res Int.* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6652231>
24. Nwogu CM, Okundade KS, Adenakan MA, Sekumade AI, Olobode SJ, Oluwole AA. Association between maternal serum homocysteine concentrations in early pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *Ann Afr Med.* 2020;19(2). DOI: https://doi.org/10.4103/aam.aam_41_19
25. Vidmar G, Šmid A, Kuželić NK, Trontelj J, Gersak K. Folate insufficiency due to MTHFR deficiency is bypassed by 5-Methyltetrahydrofolate. *Journal Clin Med.* 2020;9:2836-54. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9092836>
26. Shi H, Yang S, Lin N, Huang P, Yu R, Chen M, *et al.* Study on maternal SNPs of MTHFR gene and HCY level related to congenital heart diseases. *Pediatric Cardiol.* 2021;42(1):42-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002646-020-02449-1>

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe ningún conflicto de intereses.