



Seguridad y efectividad de los hipoglucemiantes orales en mujeres con diabetes gestacional. Revisión de la bibliografía

Marcela Buitrago-Leal¹
Saulo Molina-Giraldo²

¹Especialista en Medicina Materno Fetal, Universidad del Rosario, Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia.

²Especialista en Medicina Materno Fetal, Hospital de San José-FUCS, Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Antecedentes: el control con insulina de pacientes con diabetes gestacional va dejando de indicarse por sus reacciones adversas y, sobre todo, porque los hipoglucemiantes orales han demostrado su eficacia y menores efectos adversos.

Objetivo: revisar la bibliografía de estudios de hipoglucemiantes orales en el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus gestacional, su efectividad y seguridad: materna, fetal, obstétrica y neonatal; además, comparar los desenlaces con el tratamiento con insulina y, entre ellos mismos, a fin de contribuir al mejor entendimiento de los riesgos y ventajas de los hipoglucemiantes orales.

Materiales y métodos: estudio retrospectivo, comparativo, analítico e integral efectuado con base en metanálisis, revisiones sistemáticas, estudios clínicos controlados con asignación al azar y de cohorte no incluidos en las revisiones sistemáticas en las bases de datos: Pubmed, Ovid, Cochrane y ProQuest, entre diciembre de 2007 y diciembre de 2012. Se consultaron los estudios realizados en humanos y publicados en inglés y español con los siguientes términos MeSH: "oral hypoglycaemic agents", "hypoglycemic agents", "metformin or glyburide and gestational diabetes", "treatment of gestational diabetes".

Resultados: se incluyeron 7 ensayos clínicos, 2 metanálisis, 2 revisiones sistemáticas, 3 estudios de cohorte y 1 estudio de análisis de costos. No se encontraron diferencias en desenlaces maternos de control glucémico, hipoglucemia materna, tasa de cesárea ni en los resultados perinatales de incidencia de malformaciones congénitas, peso al nacer, neonatos grandes para la edad gestacional, hipoglucemia neonatal. Los resultados de seguridad fueron similares.

Conclusión: en pacientes con diabetes gestacional los hipoglucemiantes orales deben considerarse alternativas a la insulina por su costo-efectividad y seguridad.

Palabras claves: diabetes gestacional, hipoglucemiantes orales, glibenclamida, metformina, insulina.

Safety and effectiveness of oral hypoglycemic agents in women with gestational diabetes. Literature Review

ABSTRACT

Background: The aim of this article is to review the estimates of studies have proposed the use of oral hypoglycemic agents (HGO) for metabolic

Recibido: enero 2014

Aceptado: abril 2014

Correspondencia

Dr. Saulo Molina Giraldo
Calle 91C número 21-17, cuarto piso
Unidad de Medicina Materno Fetal y Fetoscopia
Bogotá, Colombia
molina.saulo@ur.edu.co
smolina@clinicadelamujer.com.co

Este artículo debe citarse como

Buitrago-Leal M, Molina-Giraldo S. Seguridad y efectividad de los hipoglucemiantes orales en mujeres con diabetes gestacional. Revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2014;82:454-464.



control in patients with Gestational Diabetes Mellitus (GDM), evaluating outcomes regarding effectiveness and safety : breast, fetal, obstetric and neonatal outcome; comparing these outcomes with insulin therapy and among themselves, in order to contribute to understand the risks and benefits of using HGO in the current management of GDM.

Materials and methods: A review was carried out in the literature recorded in four databases: PubMed , Ovid , Cochrane and ProQuest, between December 2007 and December 2012.

Results: Clinical trials (n = 7) , meta-analysis (n = 2) , systematic reviews (n = 2) , cohort studies : (n = 3), cost analysis study (n = 1) and ranked 15 items were included.

Conclusion: HGO provide adequate control of maternal glycemia and perinatal results comparable insulin therapy, and they should be considered as effective and safe option in the treatment of GDM.

Key words: Gestational Diabetes, oral hypoglycemic agents, Glyburide, Metformin, Insulin.

La diabetes mellitus gestacional es cualquier grado de intolerancia a los carbohidratos que no es diabetes pregestacional, con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo. Es una de las afecciones obstétricas que con más frecuencia se complica durante el embarazo, con prevalencia de 2 a 10% en Estados Unidos.¹ El estado hiperglucémico se relaciona con múltiples efectos deletéreos en la salud del complejo madre-placenta-feto; por lo tanto, la meta del tratamiento es el mantenimiento de las concentraciones normales de glucemia para evitar, al máximo, las complicaciones perinatales.¹⁻³

El tratamiento inicial es con dieta y ejercicio y si no se logra el control de las concentraciones de glucosa se indican hipoglucemiantes; 30% de las pacientes con diabetes mellitus gestacional los requieren.^{2,4} Durante años el tratamiento con insulina subcutánea se consideró la piedra angular en la atención de pacientes con diabetes mellitus gestacional resistente a la modificación de la dieta y la actividad física.² Si bien es cierto que es efectiva, sus desventajas también son re-

levantes porque se asocian con hipoglucemias e incremento del peso materno, además de ser una opción terapéutica incómoda y costosa.^{2,3} Como opción a la insulina se dispone de los hipoglucemiantes orales; no obstante, su indicación no es universalmente aceptada porque en los estudios iniciales se los asoció con malformaciones congénitas, hipoglucemias neonatales y pobres controles glucémicos. Sin embargo, esos estudios se efectuaron en grupos de estudio muy limitados y con fallas metodológicas.²⁻⁵

En contraste con los estudios iniciales, en los últimos años se han publicado estudios controlados, con asignación al azar, que sugieren buenos resultados maternos y perinatales. De ser así, los hipoglucemiantes orales se constituirán en una alternativa de tratamiento farmacológico para pacientes con diabetes mellitus gestacional.³

El objetivo de este estudio es: revisar la bibliografía de estudios de hipoglucemiantes orales en el control metabólico de las pacientes con diabetes mellitus gestacional, su efectividad y seguridad:

materna, fetal, obstétrica y neonatal; además, comparar los desenlaces con el tratamiento con insulina y, entre ellos mismos, a fin de contribuir al mejor entendimiento de los riesgos y ventajas de los hipoglucemiantes orales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo e integral efectuado con base en metanálisis, revisiones sistemáticas, estudios clínicos controlados con asignación al azar y de cohorte no incluidos en las revisiones sistemáticas en las bases de datos: PubMed, Ovid, Cochrane y ProQuest, entre diciembre de 2007 y diciembre de 2012. Se buscaron los artículos que aludían a la efectividad y seguridad de los hipoglucemiantes orales en el control de pacientes con diabetes gestacional. Se evaluaron los hipoglucemiantes orales, sobre todo metformina y glibenclamida en comparación con la insulina o entre sí. Por lo que hace a los desenlaces se evaluaron: los estudios que reportaron, al menos, uno de los siguientes resultados primarios: control glucémico, hipoglucemia materna, peso al nacer, macrosomía, trauma al nacer, hipoglucemia neonatal, anomalías congénitas y, al menos, uno de los siguientes resultados secundarios: parto por cesárea, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, pequeño para la edad gestacional, parto pretérmino, muerte fetal intrauterina, efectos secundarios del tratamiento, satisfacción materna y costo-beneficio.

Estrategia de búsqueda. La búsqueda se efectuó en las bases de datos: Medline vía Pubmed, Ovid, central y biblioteca de revisiones sistemáticas de la colaboración Cochrane y ProQuest, de artículos publicados entre diciembre de 2007 y diciembre de 2013. Se consultaron los estudios realizados en humanos y publicados en inglés o español, con los siguientes términos MeSH: "oral hypoglycaemic agents", "hypoglycemic agents", "metformin or glyburide and gestational diabetes", "treatment of gestational diabetes".

Todos los resúmenes encontrados los evaluó uno de los autores. Los artículos completos de los estudios que cumplieron los criterios de inclusión los examinaron, independientemente, ambos autores de este artículo y los desacuerdos se resolvieron por consenso. Cada autor extrajo datos diferentes. La calidad de los estudios se evaluó según su asignación al azar, cegamiento, posibilidad de comparar los grupos al inicio, pérdidas en el seguimiento y análisis de intención de tratar.

Unidad de análisis: para las variables dicotómicas se presentan los estimadores de cada estudio controlado con asignación al azar como RR agrupados con sus intervalos de confianza de 95%, las diferencias de medias ponderadas con sus IC de 95% para las variables continuas. La homogeneidad entre los estudios se valoró mediante la interpretación visual cualitativa de Forest and L'Abbels plots. Se describieron los estimadores de asociación de cada uno de los estudios incluidos.

RESULTADOS

En las bases de datos consultadas se identificaron 83 resúmenes. Luego de la primera revisión sólo 27 artículos cumplieron con los criterios de selección, que se clasificaron y seleccionaron por ambos autores y al final sólo quedaron 15 artículos. Se incluyeron 7 ensayos clínicos, 4 revisiones sistemáticas y metaanálisis, 3 estudios de cohortes y 1 estudio de análisis de costos. [Flujograma de selección de los estudios Figura 1].

País de origen: el 40% fueron estudios efectuados en Estados Unidos, 20% en la India, 20% en Brasil y los restantes en Australia, Nueva Zelanda y Reino Unido. No se encontraron artículos que cumplieran con los criterios de inclusión en las bases de datos de la biblioteca virtual en salud LILACS y Scientific Electronic Library Online (SciELO) con el fin de establecer datos de estudios latinoamericanos.

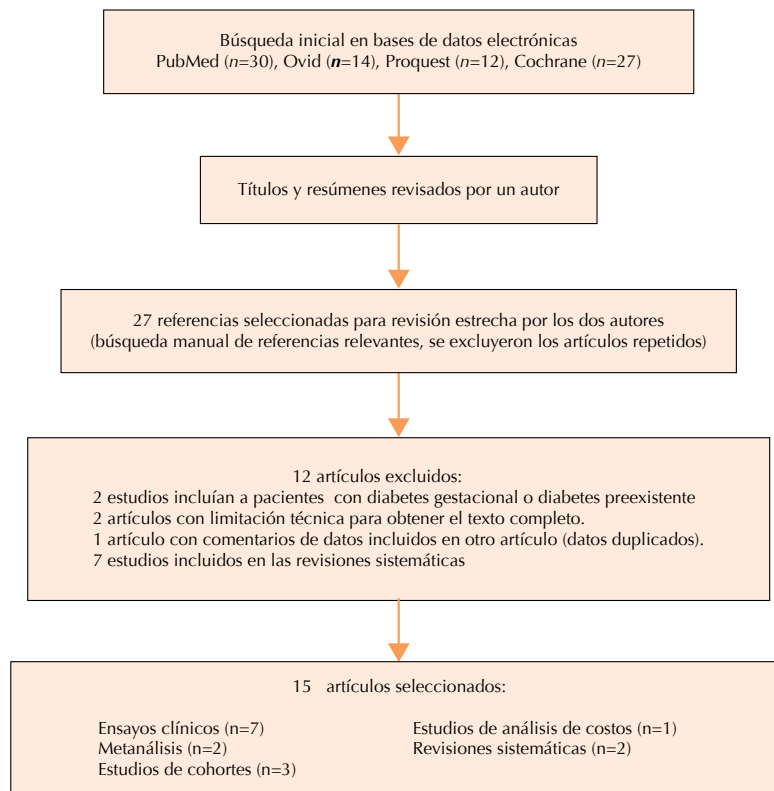


Figura 1. Flujograma de selección de los estudios.

Población: pacientes con embarazos únicos, con diagnóstico de diabetes mellitus gestacional que no lograron el control glucémico con el tratamiento convencional de dieta y ejercicio y requirieron tratamiento farmacológico.

Comparaciones: glibenclamida vs insulina en 6 de los 10 estudios; metformina vs insulina en dos, uno comparó glibenclamida-acarbosa-insulina y otro dieta-glibenclamida-insulina.

Tamaño muestral: no hubo estimación del tamaño de la muestra.

Resultados evaluados: las características de los estudios incluidos se reportan en el Cuadro 1.

Evaluación de la calidad de los estudios: los criterios más importantes evaluados fueron: diseño del estudio, cegamiento, aleatorización, grupos comparables, pérdida de seguimiento e intención a tratar. Cuadro 2

Desenlaces primarios

Control glucémico. En este desenlace se incluye lo reportado en los dos metanálisis, dividiendo el control glucémico en ayunas y posprandial. Aunque las concentraciones de glucosa en ayunas fueron ligeramente menores en el grupo de insulina (92.5 mg/dL *versus* 93.5 mg/dL), con una diferencia de medias ponderadas (WMD) de 1.31 mg/dL a favor de los hipoglucemiantes

Cuadro 1. Características de los estudios incluidos

Autor	País de origen	Intervención	Grupo hipoglucemiantes <i>n</i>	Grupo con insulina <i>n</i>	Grupo hipoglucemiantes orales que requirió insulina <i>n</i> (%)
Rowan et al	Australia y Nueva Zelanda	Metformina vs insulina	363	370	168 (46.3%)
Moore et al	Nuevo México	Metformina vs insulina	32	31	0 (0%)
Silva et al	Brasil	Glibenclamida vs insulina	32	36	6 (18.75%)
Ogunyemi et al	Estados Unidos	Glibenclamida vs insulina	48	49	3 (6.25%)
Anjalakshi et al	India	Glibenclamida vs insulina	10	13	0 (0%)
Langer et al	Estados Unidos	Glibenclamida vs insulina	201	203	8 (4%)
Bertini et al	Brasil	Insulina-glibenclamida-acarbosa	43	27	-
Cheng et al	Estados Unidos	Insulina vs. glibenclamida	2073	8609	84 (4%)
Holt et al	Reino Unido	Dieta - glibenclamida insulina	44	45	10 (23%)
Mukhopadhyay et al	India	Glibenclamida vs insulina	30	30	

orales, no hubo una diferencia estadísticamente significativa: IC 95% [-0.81 – 3.43].^{7,8} Tampoco hubo diferencias significativas en el control glucémico 2 horas postprandial entre los hipoglucemiantes orales y el grupo tratado con insulina: WMD 0.8; IC 95% [-3.26 a 4.87].⁸ Respecto a los ECAs, el estudio más grande fue el efectuado por Rowan y colaboradores¹¹ con 363 pacientes en el grupo de metformina vs 370 tratadas con insulina; las concentraciones de la glucemia postprandial fueron significativamente menores en el grupo que recibió metformina - 3.6 [-5.6 a -1.6].

Peso al nacer

El peso al nacer fue ligeramente menor en el grupo de metformina comparado con los grupos de glibenclamida e insulina.^{7,10-11,13} Sin embargo, la diferencia total no fue significativa entre los hipoglucemiantes orales y la insulina WMD 56.11 g; IC 95% [-42.62 a 154.84 g].⁸ Tampoco hubo una diferencia en el metanálisis donde comparan los resultados de 745 embarazos expuestos a glibenclamida *versus* 637 expuestos a insulina [WMD] RM 20.46 g; IC 95% [-34.90 a 75.82].^{9,14}

**Cuadro 2.** Valoración de la calidad de los estudios primarios incluidos

Autor	Diseño	Aleatorización	Cegamiento	Grupos comparables	Pérdida de seguimiento	Intención a tratar
Rowan et al	ECA	Si	No Claro	Si	NS	Si
Moore et al	ECA	Si	Doble	IMC > en HGO	NS	Si
Silva et al	ECA	Si	No Claro	Si	NS	No
Ogunyemi et al	ECA	Si	Si	EG al inicio del TTO > en HGO	<10%	Si
Anjalakshi et al	ECA	Si	No Claro	Si	>10%	No
Langer et al	ECA	Si	Si	Si	—	Si
Bertini et al	ECA	Si	No Claro	IMC < en acarbosa	NS	No
Cheng et al	Cohorte Retrospectiva	No	No	IMC < en HGO	>10%	Si
Holt et al	Observacional	No	No	IMC < en HGO >% Asiáticas	NS	No
Mukhopadhyay et al	ECA	Si	No	Si	NS	No

ECA: estudio controlado aleatorizado; **Metfor:** metformina; **Glyb:** glibenclamida; **HGO:** hipoglucemiantes orales; **IMC:** índice de masa corporal; **EG:** edad gestacional; **TTO:** tratamiento; **NS:** no significativa

Incidencia de neonatos grandes para la edad gestacional

Ninguno de los dos metanálisis mostró diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, RM: 1.01; IC 95% [0.61 – 1.68].⁸ y RM: 1.04; IC 95% [0.75 – 1.43].^{9,13-14}

Complicaciones maternas

Para este desenlace hubo una heterogeneidad significativa entre los estudios; la incidencia total de complicaciones maternas fue más alta en el grupo de insulina. La tasa de hipoglucemia materna reportada fue de 8.8% para los hipoglucemiantes orales y de 22.2% para el grupo de insulina (RM, 0.34 IC 95% [0.02-5.82]).⁸

La incidencia de trastornos hipertensivos fue ligeramente mayor en el grupo de insulina (10.65

vs 8.16%; RM: 0.75; IC 95% [0.5 – 1.12], aunque ninguna de las complicaciones evidenció diferencias significativas desde el punto de vista estadístico.^{8,10} En una serie de 90 pacientes con síndrome de ovario poliquístico que lograron el embarazo al estar en tratamiento con metformina 1.5 a 2.55 g/día, y continuaron su toma durante todo el embarazo, el tratamiento con metformina no se asoció con incremento en la incidencia de preeclampsia (5.2% en el grupo de metformina vs 3.6% en el grupo control).⁴

La incidencia de hipoglucemia materna con la glibenclamida varía entre 1-5%. Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales (náuseas, vómito, dispepsia) y dermatológicos (prurito, urticaria, eritema y erupción máculo-papular), se ha reportado la elevación de las pruebas de función hepática pero la ictericia es rara. La incidencia total de efectos adversos va de 3.2 a 4.1%.⁴

Las mujeres del grupo metformina tuvieron menor ganancia de peso durante la gestación, comparado con las tratadas con insulina, por lo que es una opción adecuada para pacientes obesas.^{11,12}

Hipoglucemia neonatal

En los metanálisis efectuados por Dhulkotia y sus coautores⁸ y Moretti y su grupo⁹ no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de hipoglucemia neonatal, al comparar los grupos de hipoglucemiantes orales vs insulina, con razón de momios final de 1.59; IC 95% [0.70 -3.62]⁸ y de 1.24; IC 95% [0.61 -1.69], respectivamente. Sin embargo, al comparar los dos hipoglucemiantes orales la incidencia de hipoglucemia neonatal fue ligeramente menor en el grupo de metformina *versus* glibenclamida.^{7,10-11}

Malformaciones congénitas

Tres de los artículos hacen referencia a la incidencia de malformaciones congénitas^{5-6,8} e hipoglucemiantes orales. En este desenlace se hace indispensable hacer referencia al clásico metanálisis de Gutzin y su grupo⁶ en el que se incluyeron 10 estudios, 5 con metformina, 3 con glibenclamida, y los dos restantes con otros hipoglucemiantes orales. Compararon 471 pacientes expuestas a hipoglucemiantes orales en el primer trimestre del embarazo con 1344 controles; la incidencia de malformaciones congénitas en el grupo expuesto fue de 6.5% (31/471) y en el grupo control del 5.87% (79/1344), con una razón de momios de 1.05 IC 95% [0.65 - 1.70]; además, ellos seleccionaron y ponderaron 4 de los estudios que, según su criterio, fueron los que tuvieron un mejor diseño metodológico, que reportaron una incidencia de malformaciones congénitas de 9% (26/288) y en los controles de 8.9% (35/390), RD 0.00 e IC 95% [-0.04 - 0.05].

Langer y sus coautores^{5,7} compararon la incidencia de malformaciones congénitas en 201 mujeres expuestas a glibenclamida entre las semanas 11 a 33 de gestación, con 203 pacientes tratadas con insulina y no encontraron una diferencia significativa entre los grupos 2 vs 1.9%, respectivamente $p=0.74$. Resultados similares se reportan en el metanálisis⁸ donde compararon los hipoglucemiantes orales vs la insulina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus gestacional, encontraron una razón de momios de 0.81 con un IC 95% [0.55 - 1.99], $p=0.5$ para malformaciones congénitas.

Desenlaces secundarios

Otros resultados neonatales. Se evaluaron otros resultados neonatales que se resumen en el Cuadro 4. Ninguno mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de hipoglucemiantes orales e insulina.⁸⁻¹⁴ En el estudio de Rowan y su grupo¹¹ no hubo diferencias significativas en las complicaciones neonatales compuestas, entre el grupo de metformina e insulina (32 vs 32.2%, respectivamente, $p=0.95$)

Incidencia de cesárea. No hubo diferencias en la tasa de cesárea en ninguno de los dos grupos de tratamiento, 33.7% para los hipoglucemiantes orales *versus* 36.02% para la insulina.⁸ Langery y sus coautores⁷ reportaron tasas similares de cesárea en los grupos de insulina y glibenclamida 24 vs 23%, respectivamente.^{7,10}

Preferencia de la paciente y calidad de vida. Sólo un estudio reportó la preferencia de las pacientes y la calidad de vida.¹¹ El porcentaje de satisfacción fue significativamente mayor en el grupo de hipoglucemiantes orales (metformina), 76.6% de las pacientes tratadas con metformina refirieron que escogerían el mismo tratamiento para un siguiente embarazo *versus* solo 27.2% de las pacientes tratadas con insulina; $p=0.001$.



La alta aceptación reportada se relaciona con su fácil administración.^{8,11}

Seguimiento de crecimiento y desarrollo social-motor

Solo se encontró un artículo que hace referencia al seguimiento a largo plazo de los neonatos en cuya gestación sus madres fueron tratadas con hipoglucemiantes orales (metformina). En ese artículo se valoró, prospectivamente, el desarrollo motor-social y el crecimiento de 126 nacidos vivos hijos de 109 mujeres con antecedente de síndrome de ovario poliquístico, 3 de ellas (2.8%), además, tenían diabetes mellitus tipo 2 pregestacional y concibieron y continuaron tomando metformina durante todo el embarazo *versus* controles; 7.6% (n=9) resultaron con diabetes mellitus gestacional significativamente menor que la incidencia encontrada en los controles de la comunidad (40 de 251, 15.9%), $p=0.027$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el crecimiento (peso y talla) $p>0.05$ en los neonatos de sexo masculino seguidos al momento de nacer, a los 3, 6, 9, 12, y 18 meses de edad. En los neonatos de sexo femenino se encontró menor talla y peso significativos al nacer (48.9 ± 5.4 *versus* 50.6 ± 2.7 cm, $p = 0.006$ y 3.09 ± 0.85 *versus* 3.29 ± 0.52 kg, $p = 0.04$, respectivamente) pero después del control de los 3 meses se igualó el crecimiento con respecto al grupo control. Ninguno de los infantes del grupo de tratamiento tuvo retraso en el desarrollo motor social en los primeros 18 meses de vida.¹⁵

Análisis de costos

En la revisión de la bibliografía solo se encontró un artículo que refiere análisis de costos, y lo emprendieron Goetzl y Wilkins, quienes compararon el costo del tratamiento de pacientes con diabetes gestacional con glibenclamida vs insulina y reportaron que la primera fue significa-

tivamente menos costosa, y el ahorro promedio por cada paciente fue de 165.84 dólares. El determinante más fuerte del ahorro fue el costo del medicamento, el modelo fue menos sensible a los costos de hospitalización y educación de la paciente.¹⁶

Suplemento con insulina en el grupo de hipoglucemiantes orales

La tasa de conversión de hipoglucemiantes orales a insulina fue muy baja en el grupo de pacientes tratadas con glibenclamida; 4% en el estudio de Langer y su grupo,⁷ lo que quizá se deba a que la glibenclamida es secretagogo de insulina. Mientras que la tasa de conversión fue alta en los estudios que utilizaron metformina (46.3%). En el estudio dirigido por Rowan y sus colegas¹¹ la dosis mediana de unidades de insulina fue de 42, que fue significativamente menor que la dosis mediana del grupo tratado inicialmente con insulina 50 UI, $p=0.002$. El suplemento de insulina se inició el día 20.4 de haber sido asignada la paciente a recibir metformina.¹¹

Predictores de falla del tratamiento con hipoglucemiantes orales

Chmait y su grupo¹⁷ encontraron una tasa de falla con glibenclamida de 18.8%. Ellos aclararon que tomaron como dosis máxima 10 mg/día; los factores significativos asociados con la falla del tratamiento en ese estudio se resumen en el Cuadro 2. Rochon y sus coautores¹⁸ condujeron un estudio con una cohorte retrospectiva con 101 participantes con el fin de identificar las características que podían predecir la falla del tratamiento con glibenclamida y evaluar si esas mujeres en quienes fallaba el tratamiento tenían más probabilidad de tener resultados adversos. No encontraron diferencias en la tasa de cesáreas o en la distocia de hombros; el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales fue mayor en el grupo de la glibenclamida comparado con

Cuadro 3. Otros resultados neonatales de los hipoglucemiantes orales vs insulina^{8, 11,14}

Resultado	O.R	IC 95%
UCIN	0.84	[0.61 – 1.17]
Dificultad respiratoria	0.83	[0.45 – 1.53]
Incidencia de trauma al nacer	1.01	[0.51 – 1.99]
Pequeño para la edad gestacional	0.51	[0.12 – 2.12]
Parto pretérmino	1.63	[1.01 – 2.63]
Muerte intrauterina	1.0	[0.17 – 5.83]

O.R: razón de disparidad; **IC:** intervalo de confianza; **UCIN:** unidad de cuidados intensivos neonatales

el grupo de la insulina ($p=0.04$), principalmente debido a la hipoglucemia neonatal; el peso al nacer fue similar en ambos grupos ($p=0.05$).^{10,16}

Kahn y sus colegas,¹⁹ en una cohorte de 95 pacientes tratadas con glibenclamida, encontraron una tasa de falla de 19%. Los predictores significativos de fracaso en el tratamiento fueron: edad materna (34 vs 29 años, $p=0.01$), diagnóstico temprano de diabetes gestacional (23 vs 28 semanas; $p=0.03$), glucemia en ayunas (112 vs 100 mg/dL; $p=0.045$), después de un análisis de regresión logística multivariado encontraron que las pacientes a quienes se les diagnosticó diabetes mellitus gestacional antes de la semana 25, tenían 8.3 veces más probabilidad de falla de la glibenclamida que las mujeres a quienes se diagnosticó después de la semana 25.

Yogev y su grupo²⁰ evaluaron 124 mujeres con diabetes mellitus gestacional tratadas con glibenclamida, con 25% de falla en alcanzar el control glucémico. Las pacientes del grupo de falla se caracterizaron por una elevada ganancia de peso (12 kg con razón de momios: 3.9; IC 95% 1.2-13.0), valor de la curva de tolerancia oral a la glucosa mayor de 200 mg/dL (RM: 1.95; IC 95% 2.8-27.6), las pacientes en quienes el tratamiento con glibenclamida fue exitoso, generalmente requirieron una dosis de 5 mg al día o menor, mientras en el grupo de falla de 12.4 mg al día.

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus gestacional afecta a millones de mujeres en el mundo; su incidencia en la población obstétrica general es de 3 a 6%.^{3,4} Sin embargo, alcanza entre 10 y 15% en pacientes con alto riesgo diabetogénico^{3,4} y cerca de 30% de las mujeres que necesitan tratamiento con insulina debido a que no logran un adecuado control glucémico con las modificaciones en la dieta, ejercicio y autocuidado.²

Es importante resaltar que aunque, en general, la diabetes pregestacional o gestacional tiene una mayor tasa de malformaciones congénitas en esta revisión el foco central está en estas últimas en el contexto del tratamiento con hipoglucemiantes orales vs la aplicación convencional de insulina,

Cuadro 4. Variables asociadas con la falla del tratamiento con glibenclamida¹⁷

Característica	Falla de la glibenclamida n=13	Éxito de la glibenclamida n=53	Valor p
Antecedente de macrosomía	7(54%)	12(22%)	0.021
Semana gestacional en la que se diagnostica diabetes gestacional	20 ± 8.6	27.3 ± 7.5	0.003
Semana de gestación en la que falla el tratamiento con dieta	23 ± 6.9	29.7 ± 6.6	0.002
Glucemia en ayunas antes del inicio del tratamiento	126 ± 19	101 ± 13	<0.001
Glucemia 1 h posprandial antes del inicio del tratamiento	157 ± 26	131 ± 16	<0.001
Glucemia en ayunas durante el tratamiento	114 ± 17	88 ± 11	<0.001
Glucemia 1 h posprandial durante el tratamiento	145 ± 20	124 ± 12	<0.001



sin encontrar evidencia que soporte un aumento de los efectos teratógenos en las pacientes tratadas con los primeros, si no, por el contrario, los estudios revisados muestran una tasa de malformaciones igual o incluso menor que en las pacientes tratadas con insulina.⁶⁻⁸

Al analizar el control glucémico no se encontraron diferencias significativas en la glucemia en ayunas ni posprandial entre la insulina y los hipoglucemiantes orales.^{8,9,10} Los estudios mostraron un buen control de la glucemia materna y buenos resultados perinatales, completamente comparables con los ofrecidos con el tratamiento con insulina. La medicación con hipoglucemiantes orales no ha mostrado mayor incidencia de hipoglucemia neonatal que en las pacientes tratadas con insulina.^{7-11,13-14,21-22} A pesar de que ambos hipoglucemiantes orales evaluados cruzan la barrera hematoplacentaria, la incidencia de hipoglucemia neonatal no es mayor en este grupo, debido a que cantidades muy bajas de glibenclamida son realmente capaces de atravesar la placenta, puesto que se une en 99.8% a la albúmina. De ahí su bajo paso placentario, además de contar con una vida media reducida de tan solo 4 horas y una rápida eliminación. Por estas razones no se han detectado concentraciones significativas en la sangre del cordón umbilical cuando se utiliza a una dosis segura de 20 mg al día.^{3,23} La metformina cruza libremente la placenta y alcanza concentraciones similares a las maternas, no altera el transporte de la glucosa fetal porque no es secretagogo sino que sensibiliza los tejidos a la insulina.³⁻²⁴ Por esa razón fisiológica se encontró que el hipoglucemiante oral que con menor frecuencia causa hipoglucemia neonatal es la metformina.⁸ Lo anterior denota que la glibenclamida y la metformina son medicamentos seguros cuando se hace referencia a la hipoglucemia neonatal.

En cuanto al resultado perinatal, no encontramos diferencia estadísticamente significativa en

cuanto a incidencia de neonatos grandes para la edad gestacional, incidencia de cesárea y peso al nacer.^{8,9} De igual manera, no hubo diferencias en el crecimiento postnatal ni en el desarrollo social-motor.¹⁵

Un punto importante a resaltar como criterio al escoger el tratamiento es la calidad de vida. En las pacientes analizadas en los estudios con hipoglucemiante oral se encontró un elevado nivel de satisfacción, por excepcionales efectos adversos, suficiente como para recomendarlo a otras o volverlo a tomar si el médico se los prescribía.⁸⁻¹¹ Esto refleja el fácil apego al tratamiento descrito. La importancia del único estudio económico encontrado en donde se demostró que, al menos en Estados Unidos, el tratamiento con insulina es mucho más costoso y se encontró una diferencia relevante en costo-efectividad.¹⁶ Infortunadamente no se dispone de estudios económicos en nuestro medio que respalden esta aseveración, pero es otro factor a tener en cuenta en la elección del tratamiento farmacológico de la paciente con diabetes mellitus gestacional.

La tasa de complicaciones maternas y neonatales fue similar en ambos grupos de tratamiento,⁸⁻⁹ lo que los convierte actualmente en la primera línea de tratamiento de la diabetes mellitus gestacional.²² Puesto que la diabetes mellitus gestacional es una enfermedad de alto riesgo obstétrico, cuando el tratamiento farmacológico esté indicado debe contarse con el apoyo de una Unidad de Medicina Materno Fetal con experiencia, a fin de brindar la seguridad a la paciente de un seguimiento estrecho y adecuado y programas de vigilancia fetal orientados a disminuir la morbilidad y mortalidad materno-perinatal y lograr que la atención médica de las pacientes que consumen dichas situaciones sea mejor. El tratamiento con insulina subcutánea debe reservarse como agente de segunda línea terapéutica para las pacientes en quienes no se logró un adecuado control glucémico con las dosis máximas del tratamiento oral.

CONCLUSIÓN

A la luz de los resultados a corto plazo reportados en la bibliografía, la metformina y glibenclamida deben considerarse alternativas a la insulina por haber demostrado ser: costo-efectivas, creíbles y seguras.

REFERENCIAS

- Castorino K, Jovanovic L. Pregnancy and Diabetes Management: Advances and Controversies. *Clinical Chemistry* 2011;57:221-230.
- Renda E, Faraci M, DiPrima FAF, Valenti O, Hiseni E, Monte S, Giorgio E, De Domenico R. Treatment of gestational diabetes: oral hypoglycemic agents or insulin? *Journal of Prenatal Medicine* 2011;5:63-64.
- Valdés E, Soto-Chacón E, Lahsen R, Barrera C, Candia P. Eficacia de los hipoglucemiantes orales en el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus gestacional. *Rev Med Chile* 2008;136:915-920.
- Magon N, Seshiah V. Gestational diabetes mellitus: Non-insulin management. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2011;15:284-293.
- Robed A, Mohammad ZH, Titu M, Rubina Y, Faizul IC, Aminul H. Are oral hypoglycemic agents contraindicated in Pregnancy. *J Bangladesh Coll Phys Surg* 2010;28:129-131.
- Gutzin SJ, Kozer E, Magee LA, Feig DS, Koren G. The safety of oral hypoglycemic agent in the first trimester of pregnancy: A meta-analysis. *Can J Clin Pharmacol* 2003;10:179-183.
- Langer O, Conway D, Berkus M, Xenakis E, Gonzalez O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;343:1134-38.
- Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:457.e1-9.
- Moretti ME, Rezvani M, Koren G. Safety of Glyburide for gestational diabetes: A meta-analysis of pregnancy outcomes. *Ann Pharmacother* 2008;42:483-90.
- Nicholson W, Bolen S, Witkop C, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and Risks of Oral Diabetes Agents Compared with Insulin in Women with Gestational Diabetes. A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2009; 113:193-205.
- Rowan JA, Hague WM, Moore MP. MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.
- Feig D, Moses R. Metformin. Therapy during pregnancy. *Diabetes Care* 2011;34:2329-30.
- Moore LE, Briery CM, Clokey D, et al. Metformin and insulin in the management of gestational diabetes mellitus: preliminary results of a comparison. *J Reprod Med* 2007;52:1011-1015.
- Cheng IW, Chung JH, Block-Kurvisch I, Inturrisi M, Caughey AB. Treatment of gestational diabetes mellitus: glyburide compared to subcutaneous insulin therapy and associated perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:379-384.
- Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Human Reproduction* 2004;19:1323-1330.
- Goetzl L, Wilkins I. Glyburide compared to insulin for the treatment of gestational diabetes mellitus: a cost analysis. *Journal of Perinatology* 2002;22:403-406.
- Chmait R, Dinise T, Moore T. Prospective Observational Study to Establish Predictors of Glyburide Success in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Perinatology* 2004;24:617-622.
- Rochon M, Rand L, Roth L, Gaddipati S. Glyburide for the management of gestational diabetes: risk factors predictive of failure and associated pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1090-1094.
- Kahn BF, Davies JK, Lynch AM, Reynolds RM, Barbour LA. Predictors of Glyburide Failure in the Treatment of Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol* 2006;107:1303-1309.
- Yogev Y, Melamed N, Chen R, Pardo J, Hod M. Glyburide in gestational diabetes -prediction of treatment failure. *J Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2011;24:842-846.
- Holt RIG, Clarke P, Parry EC, Coleman MAG. The effectiveness of glibenclamide in women with gestational diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008;10:906-911.
- Mukhopadhyay P, Bag TS, Kyal A, Saha DP, Khalid N. Oral Hypoglycemic Glibenclamide: Can it be a Substitute to Insulin in the Management of Gestational Diabetes Mellitus? A Comparative Study. *J Asian Fed Obstet Gynaecol* 2012;4:28-31.
- Koren G. Glyburide and fetal safety transplacental pharmacokinetic considerations. *Reprod Toxicol* 2001;15:227-229.
- Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83:1575-1578.