

## FARMACOLOGÍA

# MANEJO FARMACOLÓGICO EN EMBARAZADAS QUE DESARROLLAN DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Andrea Castillo Marín\*

## SUMMARY

**Gestational diabetes mellitus (GDM) is a common disorder affecting ~ 7% of pregnancies each year. It can have a much higher incidence in certain minority populations with a greater predisposition to diabetes. The disorder is characterized by carbohydrate intolerance that begins or is first recognized during pregnancy. Recognizing and treating GDM results in lowering of maternal and fetal complications. Several studies have concluded that women who do not meet established goals with diet and exercise alone have more favorable outcomes with pharmacological intervention(17.)**

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que es reconocido o identificado por primera vez en el embarazo, especialmente en el tercer trimestre de gestación.(1, 3). Afecta aproximadamente un 7% de los embarazos cada año en los EEUU y su prevalencia va de un 2 a 5%; convirtiéndola así en una de las patologías más comunes del embarazo. (17, 9). Por esto, es que el manejo de la DMG se ha estudiado ampliamente; con el fin de establecer cuál o cuáles son las medidas terapéuticas farmacológicas más eficaces pa-

ra su control y prevención de complicaciones maternas y/o fetales.

## ANÁLISIS DE ESTUDIOS

Se debe de iniciar el manejo farmacológico, cuando la paciente después de dos semanas con dieta y ejercicio no logre controlar su estado metabólico y mantenerse euglicémica, esta situación se presenta aproximadamente entre un 30-40% de las pacientes. En el pasado, el control farmacológico fue únicamente con insulina, debido a que beneficia a la madre a controlar su estado metabólico de una forma muy fisiológica

\* Médico General – Cód. 10379  
Hospital Dr. Rafael Angel Calderon Guardia

y a la vez segura para el niño en desarrollo, ya que no cruza la barrera placentaria. Además se ha demostrado que reduce importantemente la aparición de complicaciones obstétricas como se demostró por medio del estudio *Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes* de Crowther et al., en donde se estudiaron 1000 pacientes diabéticas gestacionales entre los años 1993 y el 2003. En dicho estudio se detalla que en las pacientes tratadas con insulina no se reportó ninguna muerte fetal perinatal o neonatal, mientras que en las pacientes que no se sometieron a esquema insulínico, se reportaron tres óbitos y dos muertes neonatales, estas últimas se asociaron a la presencia concomitante de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. En los neonatos de las madres con insulina no se presentaron fracturas ni trauma de nervio, mientras que en los neonatos de las madres sin insulina hubo un niño con ambos problemas y dos con parálisis de Erb. Por otro lado, en relación al peso de los niños al nacer, los hijos de las madres del grupo con intervención especializada tuvieron pesos significativamente inferiores. No se encontraron diferencias importantes en cuanto a la incidencia de distocia de hombro, 1% para el grupo de las madres con tratamiento farmacológico y

1 - 3% para las que no lo tuvieron. (7). En los últimos años se ha introducido como alternativa a la insulina el uso de glibenclamida en el manejo de la paciente con diabetes gestacional; esta última ha demostrado lograr en la paciente un adecuado control glicémico y que ella tenga una mejor aceptación y adherencia al tratamiento. La glibenclamida, es una sulfonilurea, que tiene como principal acción inducir – estimular la secreción de insulina en el páncreas; bloquear la gluconeogénesis hepática e indirectamente favorece la sensibilización periférica a la insulina a nivel tisular. Logra también que se disminuya en un 20% la circulación de glucosa sanguínea y se ha demostrado, por varios estudios realizados, que no traspasa la barrera placentaria, siendo segura para el desarrollo fetal. (16). En cuanto a su farmacocinética, su absorción no se altera con los alimentos, es metabolizado por el hígado y su excreción es tanto biliar como renal. Su pico de acción se da a las cuatro horas y su tiempo de vida media es de aproximadamente diez horas. Los resultados obtenidos como tratamiento para la DMG han sido muy positivos; esto se demuestra en el estudio realizado por Langer et al., para el *American Journal of Obstetrics and Gynecology* en el 2005, en el cuál se llega a la conclusión de que la insulina y la glibenclamida son

igual de eficaces para manejar a mujeres con DMG, especialmente en aquellas que se encontraron con glicemias en ayunas entre 95-139mg/dl a la hora de hacer el diagnóstico (14). Es por esto que ha venido ganando gran aceptación entre la mayoría de ginecoobstetras-perinatólogos, principalmente por su similitud con la insulina en cuanto a resultados obstétricos y favorables controles metabólicos; pero también porque se ha demostrado que las pacientes tienen una mayor adherencia al tratamiento (ya que prefieren tomar medicamento V.O a inyectarse hasta más dos veces al día) sumado a que es menos costoso para ellas y para el sistema de salud. Por otro lado, en el estudio de Jacobson et al “*Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large manager care organization*”, también publicado en el 2005 por The American Journal of Obstetrics and Gynecology, se manejaron con insulina 268 pacientes con DMG (grupo 1), y 236 pacientes con DMG fueron manejadas con gliburide (grupo 2). Se sustentan los siguientes resultados: entre ambos grupos no hubo diferencias en cuanto al peso del niño al nacer o cesáreas realizadas; pero se hace la anotación de que las mujeres tratadas con gliburide tuvieron una incidencia de preeclampsia más alta en comparación a las que

usaron insulina y un 9% de los neonatos nacidos de las madres del grupo manejado con gliburide recibieron fototerapia en contraste con los del otro grupo que fue de un 5%. (13).

Para explicarse las fallas en el tratamiento inicial con glibenclamida en ciertas pacientes con DMG, se comenzaron a hacer investigaciones y publicaciones que determinan cuales son las probables causas del fallo, un ejemplo de ello fue el estudio hecho por Rochon et al, en el cual se estudiaron 101 mujeres diagnosticadas con DMG y manejadas inicialmente con gliburide; el 79% de las pacientes tuvieron un tratamiento exitoso, mientras que el 21% fallaron en el tratamiento y fueron cambiadas a manejo con insulina. De estas una se cambio por presentar cuadros severos de hipoglucemia, en cambio las otras fueron por presentar malos controles glicémicos, utilizando la máxima dosis de gliburide (20mg por día). Después de analizarlas, para ver porque razón no se llego a la meta (estado euglicémico), la única característica estadística y significativamente predictiva del fallo fue que cuando se les realizo la prueba1 hora pos-50 gr glucosa V.O., presentaron un valor glicémico mayor a 200mg/dl; la sensibilidad y el valor predictivo positivo para este factor determinante respectivamente es

de 45% y 35%. También se ha descrito que en mujeres, ya diagnosticadas e iniciadas con dieta especial, con glicemias en ayunas menores a 110mg/dl o una hora posprandial < 140mg/dl el éxito con glibenclamida es casi definitivo. (18). En relación al manejo con metformina, perteneciente al grupo de las biguanidas, se han realizado pocos estudios comparativos y descriptivos que sustenten claramente los beneficios y la seguridad de manejar mujeres con Diabetes Gestacional. Uno de los más importantes es el hecho por Rowan et al para la revista Diabetes Care. En el cual se explica la realización del estudio MiG en Australia, en el cual compara el manejo insulínico vs manejo con metformina, con el fin de determinar si se obtienen o no resultados similares, como los ya descritos por los estudios con gliburide. En este se trata de hacer ver que la metformina es una alternativa más lógica para manejar la resistencia insulínica de estas pacientes, con la ventaja de que no sobre estimula la acción pancreática como lo hacen las sulfonilureas ni excede el riesgo de que las pacientes sufran hipoglicemias como con la insulina y o sulfonilureas.(19). A pesar de que este fármaco cruza la barrera placentaria, según la publicación de Briggs et al *Drugs in Pregnancy and Lactation* no hay evidencia sustancial de que

produzca efectos adversos en el desarrollo del feto, sin embargo se mantiene etiquetado como "medicamento de riesgo B". (2). Entre algunos antecedentes, de estudios relacionados al manejo con metformina, se encuentra uno realizado en Sudáfrica en el cual se demostró cierta similitud en cuanto a morbilidad en mujeres manejadas con insulina y con esta biguanida. (5,6) En uno más reciente, hecho en Australia, se estudiaron a 30 pacientes, unas fueron manejadas con metformina y las otras con insulina; dentro de los resultados obtenidos, uno de los que mas trascendencia tuvo fue que a la hora de medir los niveles de péptido-C en el cordón umbilical fueron muy similares en ambos grupos. (10). En un estudio uní centro hecho en Nueva Zelanda, se investigo con 214 mujeres embarazadas, entre 1998 y el 2003; en aquellas que usaron metformina (93 pacientes) tenían mas factores de riesgo para desarrollar eventos adversos que las otras pacientes, sin embargo las complicaciones obstétricas que se presentaron no fueron tan diferentes en relación a las pacientes que no utilizaron metformina sin tener estas esas condiciones de fondo. (12). Sin embargo, en un estudio retrospectivo en Dinamarca, se reporto que dentro de un grupo de mujeres valoradas entre 1966 y 1991, las que utilizaron metfor-

mina tuvieron una mayor incidencia de preeclampsia y pérdidas perinatales que las que fueron manejadas con insulina, teniendo en cuenta que las que utilizaron metformina eran pacientes obesas, pudiendo atribuirse esta condición como agravante a dichas complicaciones y no tanto el medicamento. (11).

En reportes más recientes relacionados a mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico, se ha demostrado que la metformina, además de favorecer la ovulación y fertilidad, tiende a reducir la presencia de complicaciones durante el embarazo (como abortos espontáneos), principalmente se ha asociado con prevenir la aparición de DMG en estas mujeres. (4,15,8).

## CONCLUSIONES

Como médicos generales principalmente, o como especialistas, que formamos parte de la nueva era de atención integral a la salud; debemos comprometernos a brindarles una atención continua a estas pacientes y optimizar el tratamiento farmacológico, esto por todas las complicaciones perinatales-neonatales que pueda acarrear; y por el riesgo de desarrollo de DM tipo 2 – evento cardiovascular temprano en las madres, y obesidad - debut diabético (DM tipo 2) temprano en los hijos. Todo con el fin de velar

por una vida saludable para nuestras pacientes y tratar de disminuir la incidencia de estas patologías que tanto están afectando la salud de los costarricenses.

## RESUMEN

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) es una de las complicaciones más comunes del embarazo, anualmente afecta, aproximadamente, un 7% de las mujeres embarazadas. Su incidencia puede llegar a ser mucho mayor en aquellas poblaciones con alta predisposición a la diabetes mellitus. Esta patología se caracteriza por ser un estado de intolerancia a los carbohidratos que es reconocido por primera vez en el embarazo. El fin primordial de diagnosticar tempranamente y ofrecer un tratamiento apropiado y oportuno a aquellas mujeres que desarrollan DMG es reducir la aparición concomitante de complicaciones maternas y/o fetales, las cuales pueden ser letales... A lo largo del tiempo, se han realizado grandes estudios para determinar cuál es el mejor tratamiento para controlar los niveles glicémicos en estas pacientes, y en su mayoría han concluido que es el tratamiento farmacológico en conjunto a un plan nutricional y ejercicio el que ha marcado la diferencia. (17).

## BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 (1): S42-S47
- Briggs G, Freeman R, Yaffe S: Drugs in Pregnancy and Lactation. 7th ed. Philadelphia, Lippincott, 2005, p. 1017–1020
- Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R, What Is Gestational Diabetes?. *Diabetes Care* 2007; 30 (2): S105-S111
- Checa M, Requena A, Salvador C, Tur R, Callejo J, Espinos J, et al. Insulin-sensitising agents: use in pregnancy and as therapy in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005 11:375–390.
- Coetzee EJ, Jackson WP: The management of non-insulin-dependent diabetes during pregnancy. *Diabetes Res* 1986; 1:281–287.
- Coetzee EJ, Jackson WP: Metformin in management of pregnant insulin-independent diabetics. *Diabetologia* 1979;16:241–245.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee, AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Australian CarbohydrateIntolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group: Effect of treatment of gestational diabetes on pregnancy outcomes. *N Engl J* 2005; 352:2477–2486
- Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L: Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77:520 –525.
- Griffith J, Conway DL. Care of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31: 243- 256.
- Hague WM, PMD, Oliver D, Rowan J. Contraindications to use of metformin. *BMJ* 2003; 326.
- Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pederson L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2000; 17:507–511.
- Hughes R, Rowan J. Pregnancy in women with type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabet Med* 2006;23:318 –322

13. Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field R. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005; 193: 118–124.
14. Langer O, Yoge Y, Xenakis EMJ, Rosenn B. Insulin and glyburide therapy: Dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005); 192, 134- 139
15. Lord JM, Flight IH, Norman RJ: Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327:951–953
16. Moore TR. Glyburide for the Treatment of Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 ( 2): S209-S213.
17. Perkins JM, Dunn JP, Jagasia SM. Perspectives in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Screening, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Diabetes* 2007;
18. 25 (2): 57- 62
19. Rochon M, Rand L, Roth L, Gaddipati S. Glyburide for the management of gestational diabetes: Risk factors predictive of failure and associated pregnancy outcomes. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2006; 195: 1090–1094
20. Rowan JA. Treatment with metformin compared with insulin (the Metformin in Gestational Diabetes [MiG] trial. *Diabetes Care* 2007; 30 ( 2): S214- S219