

DIABETOLOGIA

ACTUALIZACION SOBRE EL USO DE HIPOGLICEMIANTES ORALES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO EN DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Evelyn García-Herrera*

SUMMARY

Clinical guidelines regarding gestational diabetes aim only to the use of insulin as traditional therapy; oral hypoglycemic agents such as metformin or glyburide are not yet approved by official guidelines, however, many authors consider the use of oral hypoglycemic agents as first line treatment for patients who fail to maintain hypoglycemia with diet and exercise only. There is no consistent evidence of risk for developing adverse reactions both to the fetus or to the mother with the use of these medications compared to the use of insulin, even so, there is an arising number of

reports, observational studies, randomized and comparative trials, which might lead in the future to new guidelines of treatment, yet there is still controversy regarding the use of these agents as treatment option for gestational diabetes.

Key words: Gestational Diabetes, Glyburide, Metformin, Insulin, Treatment.

INTRODUCCION

La búsqueda de terapias alternativas a la insulina para el manejo de la DMG se remonta a estudios realizados desde las décadas de 1970 y 1980 en los

cuales se evalúa la seguridad en el uso de los hipoglicemiantes orales. Dentro de los medicamentos analizados en estos estudios, se encuentran la clorpropamida, metformina, glibenclamida y fenformida y tolbutamida. Los autores demostraron la seguridad en su uso desde el I trimestre del embarazo; los casos de malformaciones mayores y de mortalidad, se relacionaron principalmente con pobre control metabólico desde el inicio del embarazo. El objetivo de esta revisión es analizar alternativas que sean efectivas, costo-beneficio y seguras tanto para la paciente como para el neonato.

* Médico General. Área de Salud de San Pablo de Heredia

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

La DMG se define como un estado de intolerancia a los carbohidratos detectado inicialmente durante el embarazo, presenta una incidencia entre 2.2-8.8% de embarazos según la etnia y los criterios utilizados para diagnóstico. Es una condición metabólica crónica, caracterizada por niveles elevados de glucosa circulante y se encuentra asociada con el desarrollo de complicaciones vasculares a largo plazo. El principal cambio es el desarrollo de resistencia a la insulina, éste se da mayoritariamente en el músculo esquelético, dentro del cual ocurre una reducción de aproximadamente 50% en la sensibilidad a la insulina al cabo del tercer trimestre. Esta reducción en la resistencia a la insulina esta mediada por la liberación de hormonas tales como lactógeno placentario, cortisol, estrógeno, progesterona y posiblemente factor de necrosis tumoral alfa placentario. Existe una asociación positiva entre niveles plasmáticos de glicemia elevados y necesidad de cesárea, hipoglicemia neonatal, parto prematuro, distocia de hombro, trauma intraparto, lesión de plexo braquial, fractura de clavícula, necesidad de admisión a cuidados intensivos neonatales, hiperbilirrubinemia,

preeclampsia y el riesgo potencial de anomalías congénitas. El objetivo principal del control se dirige hacia reducir los niveles glicémicos. Entre 20-50% de pacientes con diabetes mellitus gestacional necesitaran terapia farmacológica para alcanzar niveles óptimos de glicemia. El tratamiento con insulina subcutánea ha sido la piedra angular en el tratamiento de mujeres con DMG que no logran controlarse con cambios en estilos de vida, sin embargo, los hipoglicemiantes orales, principalmente la glibenclamida, están surgiendo como alternativa eficaz y segura.

HIPOGLICEMIANTE ORALES

GLIBENCLAMIDA

La glibenclamida es una sulfonilurea de segunda generación. Actúa como secretagogo de insulina. Se une a los receptores de sulfonilurea situados en las células beta del páncreas, estimula la secreción de insulina al cerrar los canales de potasio-ATP y la apertura de canales de calcio, aumentando así el calcio en el citoplasma y liberando de esta forma la insulina. Por su mecanismo de acción, es necesaria cierta función residual de las células beta (pacientes con menos de 5 años de evolución

de diabetes mellitus). Además, disminuye la gluconeogénesis, la glucotoxicidad y mejora la secreción postprandial de insulina. Por lo general, disminuyen los niveles glicémicos en aproximadamente 20%. La concentración máxima de glibenclamida se alcanza al cabo de 4 horas, y la duración de su acción es de 10 horas. Este fue el primer hipoglicemiante en tomarse en consideración para el manejo de la DMG, sin embargo, históricamente, ha habido rechazo en su uso, por el temor de causar un incremento en la insulina fetal y potenciar sus efectos como factor de crecimiento. Sin embargo, se ha logrado demostrar mediante un modelo ex vivo de doble perfusión de un lóbulo placentario, que es una cantidad insignificante la que cruza la placenta (3.9%). La mayor parte, circula unida a proteínas (99.8%), tiene una vida media muy corta y es metabolizada casi en su totalidad por el hígado. La transferencia feto-materna de glibenclamida, es mayor que la transferencia materno-fetal, esta interacción entre la glibenclamida y los transportadores placentarios, contribuye en la reducción del riesgo de teratogenicidad y efectos secundarios en el feto. La seguridad de la glibenclamida, se ha confirmado en un gran número de estudios clínicos, el de más relevancia, realizado

por Langer *et al*, quienes demostraron mediante un estudio randomizado, bien controlado, que la glibenclamida es una opción de primera línea en la DMG y que es igualmente eficaz si se compara con terapia insulínica. Después de este estudio, varios autores estadounidenses, han manifestado que la glibenclamida ha reemplazado a la insulina como agente de primera línea en el tratamiento de DMG. La dosis de inicio es de 2.5 mg vía oral por la mañana, si no se logran niveles glicémicos óptimos, se aumenta la dosis a 5 mg por la mañana, y, si está indicado, puede hacerse ajustes cada 3-7 días, aumentando la dosis a 5 mg cada 12 horas, hasta llegar a dosis máxima de 20 mg al día con el fin de alcanzar las cifras glicémicas óptimas. A su vez, existe una asociación positiva entre el peso materno preconcepcional y la dosis requerida, esto, tanto para insulina, como para glibenclamida; considerándose dosis baja de glibenclamida menos de 10 mg y dosis alta, mayor de 10 mg. La mayoría de pacientes se sitúan dentro de un rango de dosis entre 2.5-10 mg al día.

METFORMINA

Es la única biguanida aprobada por la FDA en la actualidad. Ejerce su efecto al causar translocación

de los transportadores de glucosa desde la fracción microsomal hasta la membrana plasmática de los hepatocitos y miocitos. Actúa reduciendo la gluconeogénesis hepática, aumentando la utilización periférica de glucosa, disminuye niveles séricos de triglicéridos y de colesterol, y disminuye tanto la absorción intestinal de la glucosa, así como la resistencia a la insulina. Contrario a las sulfonilureas, la hipoglicemia no es un efecto adverso, ya que no actúa sobre la producción endógena de insulina. Debido a su baja masa molecular, su naturaleza hidrofílica y a que no se une a proteínas, cruza libremente la barrera fetoplacentaria, sin causar aumento en la tasa de transporte placentario de glucosa, niveles séricos de glucosa fetal, o aumento en la recaptura placentaria de glucosa; además, no provoca hipoglicemia neonatal. El pico plasmático ocurre a las 4 horas, no se metaboliza y se excreta por vía renal; la vida media es de 6 horas, solamente se contraindica si hay fallo renal. La disminución media en la glicemia es de 60 mg/dl. Por más de 30 años, se ha demostrado en varios estudios -principalmente en Sudáfrica- la seguridad en el uso de metformina durante el embarazo, por lo que puede clasificarse como categoría B en el embarazo y se recomienda su uso después del I trimestre.

Por consideraciones éticas, es difícil confirmar la ausencia de efectos teratogénicos por medio de estudios randomizados, doble ciego y controlados, pero, al parecer, no es teratogénica, tampoco se ha demostrado que estimule a las células beta pancreáticas del feto para producir insulina, por tanto, no producen hiperinsulinismo fetal. La presunción de seguridad se hizo a partir de que es un medicamento ampliamente utilizado para tratar la resistencia a la insulina y normalizar la función reproductiva entre mujeres que padecen de poliquistosis ovárica. Al evaluar por un periodo de 18 meses a mujeres que se encontraban en tratamiento con metformina y que además continuaron el tratamiento durante el embarazo, no se reportó efectos adversos en el peso, talla o desarrollo psicomotriz y social. De igual forma, en el estudio comparativo de seguimiento de Langer y cols, no se encontró diferencia significativa entre hijos de mujeres tratadas con glibenclamida contra las que se trataron con insulina.

DISCUSION

Las guías de tratamiento de Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia y de la Asociación Americana de Diabetes, recomiendan la utilización de insulina si no se logra las metas

de control glicémico mediante el abordaje nutricional, aún no recomiendan oficialmente el uso de hipoglicemiantes orales. No obstante, recientemente, foros científicos (North American Diabetes in Pregnancy Study Group y el Fifth International Workshop on Gestational Diabetes), han tomado el uso de hipoglicemiantes orales en DMG como una práctica aceptada, incluso varios autores han reportado el uso de glibenclamida y metformina como tratamiento de elección en la DMG. La aprensión que existe con respecto al uso de hipoglicemiantes orales durante el embarazo, se origina de algunos reportes de hipoglicemia neonatal que se creyó consecuencia de la transferencia transplacentaria de los hipoglicemiantes orales con la subsecuente inducción de hiperplasia de células beta e hiperinsulinemia fetal. Sin embargo, este efecto adverso, involucra principalmente a las sulfonilureas de primera generación (clorpropamida y tolbutamida) y nuevas investigaciones han demostrado que no todos los hipoglicemiantes orales cruzan la barrera fetoplacentaria por igual. Otro aspecto a considerar es que los hipoglicemiantes orales tienen ventaja sobre la insulina en cuanto a costo, adherencia al tratamiento, facilidad en la administración y manipulación

del medicamento además del bajo riesgo de teratogenicidad que confieren estos medicamentos. La controversia que rodea el diagnóstico y manejo de esta enfermedad, es el resultado de la limitada evidencia con base en estudios adecuadamente diseñados, sin embargo, esta alternativa se muestra prometedora para las futuras guías de tratamiento de Diabetes Mellitus Gestacional.

RESUMEN

Las normas oficiales en el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus gestacional (DMG) indican el uso de insulina solamente; los hipoglicemiantes orales por lo general no se recomiendan de manera oficial, aunque muchos centros los han estado utilizando como agentes de primera línea en el tratamiento de pacientes que no alcanzan cifras óptimas de control glicémico con dieta y ejercicio.

No hay evidencia consistente de un aumento en efectos adversos tanto maternos como neonatales con el uso de glibenclamida o metformina comparados con insulina y cada vez son más los reportes, estudios observacionales, randomizados y comparativos que podrían en algún futuro ser utilizados para el desarrollo de nuevas guías de

tratamiento, sin embargo, hasta la fecha, el uso de hipoglicemiantes orales en el tratamiento de la DMG, sigue siendo controversial.

Palabras Clave: Diabetes Gestacional, Glibenclamida, Metformina, Insulina, Tratamiento

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004; 27 (suppl 1): S8-S90
2. Cheung NW. The management of gestational diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2009 5, 153-164.
3. Coetzee E, Jackson WPU. Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcomes. *S Afr Med J* 1984
4. Coustan DR. Pharmacological management of gestational diabetes: An overview. *Diabetes Care* 2007; 30:S206-S208.
5. Feig DS, Briggs GG & Koren G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? *Annals of Pharmacotherapy* 2007 41 1174-1180.
6. Galerneau F, Inzucchi SE. Diabetes mellitus in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31: 907-33.
7. Glueck CJ, Goldenberg N, Streicher P and Wang P. The contentious nature of gestational diabetes: diet, insulin, glyburide and metformin. *Expert Opin Pharmacother* 2002 3,1557-1568.
8. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse

- pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358; 19
9. Holt RI, Clarke P, Parry EC, Coleman MAG. The effectiveness of glibenclamide in women with gestational diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10:906–911.
 10. Homko CJ, Reece EA. Insulins and oral hypoglycemic agents in pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2006; 19:679–686
 11. Kjos, SL, et al. Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months postpartum. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1990. 163:93-98.
 12. Langer, O, Conway, DL, Berkus, MD, Xenakis, EM, Gonzales, O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med*. 2000. 343:1134-1138.
 13. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, et al. Insulin and glyburide therapy: Dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:134-139.
 14. Langer O. Management of gestational diabetes: pharmacologic treatment options and glycemic control. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2006; 35:53-78.
 15. Langer O. Oral anti-hyperglycemic agents for the management of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34:255-274.
 16. Langer O. When diet fails: insulin and oral hypoglycemic agents as alternatives for the management of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002; 11:218–25
 17. Lee-Parritz A. Contemporary management of gestational diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2011, 18(6):395-400.
 18. Maymone AC, Baillargeon JP, Menard J and Ardilouze JL. Oral hypoglycemic agents for gestational diabetes mellitus? *Expert Opin Drug Saf* 2011 10(2):227-238.
 19. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, 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.
 20. Notelowitz M. Sulphonylurea therapy in the treatment of the pregnant diabetic. *S Afr Med J* 1971; 45: 226-9.
 21. Paglia MJ, Coustan DR. The use of oral antidiabetic medications in gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2009. Aug;9(4):287-290.
 22. Pollex EK, Feig DS, Koren G. Oral hypoglycemic therapy: understanding the mechanisms of transplacental transfer. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010 Mar; 23(3):224-8
 23. Ramos GA, Jacobson GF, Kirby RS, et al. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes with markedly elevated oral glucose challenge test and fasting hyperglycemia. *J Perinatol*. 2007; 27:262–267.
 24. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM* 2001; 94:435
 25. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2003-2015.
 26. Silva JC, Fachin DR, Coral ML, Bertini AM. Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med*. 2012 Jan 10; 40(3):225-8.
 27. Tran ND. Oral hypoglycemic agents in pregnancy. *Obst Gynecol Surv* 2004; 59(6):456-63.