

## Artículo de Revisión

**Uso de Hipoglicemiantes orales en el embarazo**

Dra Karina Mora Fuentes\*

**Resumen**

Desde 1971 se está estudiando la posibilidad de utilizar hipoglicemiantes orales como tratamiento para la Diabetes Mellitus en la mujer gestante. A pesar de que el trabajo ha sido exitoso, no se ha establecido aun el uso de tratamiento oral para las pacientes en nuestro país. Adicionalmente, el uso de hipoglicemiantes orales disminuye el costo y aumenta el apego al tratamiento de parte de pacientes.

En este artículo se revisa 5 estudios en que utilizó hipoglicemiantes orales, como único tratamiento en pacientes con diabetes gestacional, y cómo este tratamiento reduce la morbilidad de la madre así como la del feto/recién nacido.

**Introducción**

La diabetes mellitus es una de las complicaciones médicas más comunes del embarazo, en Estados Unidos de América aproximadamente de 135000 a 200000 diabéticas embarazadas se diagnostican por año y de estas el 9 al 12 % son diabéticas tipo II.

La Diabetes Mellitus tipo II y la Diabetes Mellitus Gestacional tienen una fisiopatogenia similar ya que tienen en común hiperinsulinemia y resistencia a la misma. Se puede decir que son la misma enfermedad con dos nombres diferentes (1) Lo que se quiere alcanzar con esta revisión es dar a conocer el uso de hipoglicemiantes orales como alternativa para reducir la morbilidad materna y fetal/neonatal relacionada con Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).

**Materiales y Métodos**

Se revisó 5 artículos con estudios randomizados y retrospectivos, en los que reportó el uso de biguadinas y sulfonil ureas de I y II generación en más de 1300 mujeres embarazadas para tratar la diabetes gestacional, comparando esos resultados con el uso tradicional de insulina.

**Desarrollo:**

Se ha visto que si llevamos la glicemia a valores normales en las diabéticas gestantes, vamos a prevenir complicaciones micro y macrovasculares, alcanzando un mejor estado en la vida de la embarazada y el infante.

**Abstract**

The possibility of using oral hypoglycemic agents as treatment for diabetes mellitus in pregnancy has been studied since 1971. In spite of successful results, oral treatment in our patients has not been established.

Desireable effects of oral hypoglycemic agents (Gliburide-Glibenclamide) have been shown. Their low cost and administration pathway improve compliance by the patients. This article reviews patient in 5 studies using oral hypoglycemic agents as single treatment and how this treatment reduces materna and fetal/neonatal morbidity.

Oded Langer demostró que aquellas mujeres que tenían glicémicas en ayunas menores de 120 mg/dl y posprandiales menores de 140 mg/dl, tenían menor riesgo de malformaciones congénitas que aquellas cuyas glicémicas sobrepasaban estos números. (1)

Al ser la macrosomía fetal la complicación más frecuente en DMG, los estudios demuestran que la glicemia debe estar en ayunas en menos de 90 mg/dl y posprandiales de 110-120 mg/dl para evitar esta complicación. (ver Tabla 1)

**Tabla Nº 1**  
**Rangos terapéuticos sugeridos por Diabetes Control and Complications Trial y American College of Obstetricians and Gynecologists.**

criterio	DCCT	ACOG
Ayunas	70- 120 mg/dl	60- 90 mg/dl
Preprandial	70-120 mg/dl	60-105 mg/dl
Posprandial		
1 Hora	-----	≤ 130-140 mg/dl
2 Horas	-----	≤ 120 mg / dl
90-120 min.	≤ 180 mg/dl	-----
2-6 am	≥ 65 mg/dl	60-90 mg / dl

La introducción de nuevos fármacos para el tratamiento de Diabetes Mellitus ( insulinas e hipoglicemiantes orales) y su uso durante el embarazo, han aportado gran ayuda en el control de la enfermedad. Pero no hay que dejar de lado la educación de la paciente en cuanto a cambios de hábitos en su vida.

\* Médico general. Hospital México. 21 febrero 2008.  
San José Costa Rica

**Dieta :**

Es la base del tratamiento para DMG y de hecho el primero que se le da a la paciente. Consiste en una disminución del consumo de grasas y cambio del consumo de carbohidratos, pasando de simples a complejos.

La cantidad de calorías para una paciente en particular se calcula en base al Índice de Masa Corporal Total Grávida (IMCG) de la paciente (ver tabla 2)

**Tabla N° 2**  
**Requerimientos calóricos por día según**  
**Índice de Masa Corporal Total Grávida**

	<b>IMCG</b>	<b>Dieta / Calorías</b>
IMCG	20-25	30 kcal / kg / día
IMCG	24-34	25 kcal/ kg / día
IMCG	≥ a 34	20 kcal / kg / día

**Ejercicio físico:**

Esto es de gran controversia, sin embargo se ha visto que una mujer embarazada con Diabetes Mellitus, mejora mucho si hay actividad física, esto se debe a que hay mayor equilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético mejorando su peso corporal. Los ejercicios recomendados son de bajo impacto.

**Insulina:**

La insulina es hasta hoy el tratamiento de control para la diabéticas embarazadas de nuestro país. Pero, representa un gran problema por las desventajas que esta tiene: mayor costo, menor tolerancia principalmente en pacientes difíciles y menor disposición de las pacientes al tener que aplicarse con agujas.

**Hipoglicemiantes Orales:**

Hay una gran variedad de hipoglicemiantes orales en el mercado, que se pueden utilizar en el embarazo.

**Tabla N° 3**  
**Hipoglicemiantes orales más usados**  
**en nuestro país**

	<b>Nombre</b>	<b>Acción</b>
Sulfenilurea	Glibenclamida o Gliburida	Aum. secreción y sensibilidad a la insulina Dism. Producción glucógeno hepático.
Antidiabéticos	Meglitimida	Secretagogos de insulina
Biguadinas	Metformina	Dism. Resistencia a insulina
Inhibidor de la Alfa glucosidasa	Acarbosa	Dism. Absorción intestinal de carbohidratos

La mayoría de los hipoglicemiantes orales son sumamente efectivos fuera del embarazo.

Se ha demostrado que la glibenclamida se puede administrar durante el embarazo. Existen reportes de más de 1261 pacientes tratadas con glibenclamida/gliburida como tratamiento alternativo de la diabetes gestacional. Desde hace casi 30 años se están haciendo estudios sobre el uso de hipoglicemiantes orales en el embarazo.

**Notelivitz (1971):**

Estudio randomizado donde utilizó Tolbutamida, Clorpropamida, dieta e insulina.

Resultados: No había diferencia entre los grupos para malformaciones fetales y anomalías congénitas siempre y cuando la glicemia fuera menor 150 mg/ dl. (4)

**ACOG:**

Asociaron malformaciones fetales con el uso de hipoglicemiantes orales. Esto se dio en pacientes con una hemoglobina glicosilada mayor de 8% por lo que no se supo si las malformaciones manifestadas fueron por el uso del medicamento o por las glicemias tan elevadas. (2)

**Coetzee y Jackson:**

Hicieron tres estudios; uno con Glibenclamida y dos con Metformina.

1980 – Estudio retrospectivo, con 148 pacientes, utilizando Glibenclamida. Reducción de la mortalidad perinatal.

1984- Estudio con 171 pacientes, usando Metformina, documentaron seguridad en el primer trimestre, esto mientras las pacientes manejaran glicemias normales, o sea, la morbilidad se debía a la hiperglicemia y no al uso del medicamento.

1986- Estudio realizado con 126 pacientes. Metformina. Mismos resultados que en 1984. (4)

**Pendsey (2002):**

Estudio randomizado con 146 pacientes con DMG, usando repaglidina. Documentó iguales resultados y afecciones fetales a cuando usaba Insulina.(4)

**Oded Langer:**

Se considera como el padre del uso de hipoglicemiantes orales. Oded Langer ha estudiado más de 700 mujeres embarazadas con diabetes, a estas les dio glibenclamida e insulina obteniendo excelentes resultados en las que usaron glibenclamida.

2004- Estudio en 332 pacientes con DMG. Utilizando Glibenclamida e Insulina, en las primeras 8 semanas de edad gestacional. No había relación entre el tratamiento empleado y malformaciones fetales, sin embargo, los problemas eran mayores en pacientes donde sus glicemias no estaban controladas.

2000- Estudio randomizado, con 404 pacientes con DMG, utilizando Glibenclamida versus Insulina. En este estudio encontraron los siguientes resultados:

1. La hipoglicemia materna era menor en el grupo de pacientes que usaron Glibenclamida que en las que usaron Insulina (28% y 63 % respectivamente).
2. La concentración del medicamento en el cordón umbilical era igual en las pacientes con ambos medicamentos.
3. Macrosomía fetal, alteraciones respiratorias y trastornos metabólicos fueron iguales para ambos medicamentos.
4. Trauma de parto o nacimiento por cesárea no cambiaron en uno u otro grupo.

La Glibenclamida no produce alteraciones en la morfología del neonato, ni produce tanta hipoglicemia como la que ocurría en pacientes con Insulina no cuidadosos.

Se demostró que las concentraciones de Glibenclamida en el feto eran mínimas. Esto se hizo midiendo las concentraciones de Glibenclamida en la placenta y en la sangre del cordón umbilical en el postparto inmediato.(3)

La Glibenclamida es menos costosa, con un ahorro por paciente de \$166-\$200, lo cual también es un gran ahorro para las instituciones de seguridad social, si se multiplica por la cantidad de diabéticas embarazadas.

#### Mejor tolerada por el paciente

Mayor disposición de la paciente ya que no hay agujas (agujofobia).

La Glibenclamida es categoría B según la FDA (Food and Drugs Administration). (Ver tabla 4).

**Tabla N°4**

**Categorías de uso para hipoglicemiantes orales en el embarazo según la FDA Langer O, Management of Gestational Diabetes, pharmacologic treatment, MCNA 2006<sup>(1,2,4)</sup>**

Droga	Clase	Categoría	Riesgos
Tolbutamida	Sulfonilurea I generación	C	No documentado
Glibenclamida	Sulfonilurea II generación	B	No hay evidencia por estudios
Metformina	Biguadina	B	No hay evidencia por estudios
Glimepirida	Sulfonilurea	C	Desconocido
Rosiglitazona	Sulfonilurea	C	desconocido

#### Resultados

1. Lo que se concluye con este artículo es, que el primer tratamiento farmacológico que se le debe dar a una paciente con diabetes mellitus gestacional, debe ser Glibenclamida-Gliburida de la siguiente manera:

- Se inician con 2.5 mg en la mañana.
- Si no alcanza la cifra deseada se añadirá 2.5 mg más en la mañana. Aquí damos una prueba terapéutica por 3-4 días.
- Si las cifras no mejoran se dará 5 mg en la noche
- Si aún así no mejora se irá agregando de 5 mg en 5 mg, hasta alcanzar 20 mg por día.
- Si todo falla, se debe de agregar una insulina de acción lenta.

La insulina debe de ser la última alternativa en el tratamiento para diabetes gestacional.

2. Tienen mejor aceptación por la paciente
3. Es inocua para el feto/ neonato, por que no pasa la barrera placentaria
4. Produce mayor apego al tratamiento
5. Categoría B según la FDA

#### REFERENCIAS

1. Langer O, Yogev Y. Insuline and Gliburide therapy, severity level of Gestational Diabetes and pregnancy outcome. American Journal of Obstetrics and Ginecology (2005), 192, 134-9.
2. Langer O, Conway D. A comparison of Gliburide and Insuline in women with Gestational Diabetes. New England Journal of Medicine, vol 343: 1134-1138. October 2000.
3. Kraemer J, Klein J, Lubetsky A. Perfution studies al Gliburide transfer across the human placenta: Implications for fetal safety. American Journal of obstetrics and Ginecology. Vol 195, Number 1, July 2006.
4. Langer Oamd departament of OG. St Luke's Hospital Center. Management of gestational Diabetes: Pharmacologic treatment options and Glicemic control. Endocrinology and Metabolism Clinics of Noth America (2006) 35, 53-78.
5. Langer O. Getational Diabetes and Oral hypoglicemic agents: A frsh look at the safety profile. OB Management (2003), Vol 15, Number 8.