

ANTIDIABÉTICOS ORALES Y DIABETES GESTACIONAL



INTRODUCCIÓN

La prevalencia de diabetes durante el embarazo ha aumentado a nivel mundial¹ en los últimos años, en paralelo con el aumento de la prevalencia de obesidad². La mayoría se debe a Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), el resto de casos los componen mujeres con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y 2 previo a la gestación (Diabetes Mellitus Pregestacional –DMPG–).

DIABETES MELLITUS Y EMBARAZO

El objetivo más importante del control de la diabetes durante la gestación es el mantenimiento de las cifras de glucemia dentro de los niveles normales, ya que un estado hiper o hipoglucémico mantenido puede afectar negativamente a la embriogénesis y asocia un aumento de la morbilidad materno-fetal. Se ha constatado que todos los tipos de diabetes no controladas durante la gestación conllevan un aumento del riesgo de aborto espontáneo, anomalías fetales, preeclampsia, muerte fetal, macrosomía, hipoglucemia e hiperbilirrubinemia neonatales, además de aumentar el riesgo de obesidad y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la descendencia^{3,4}. La DMPG, tanto tipo 1 como tipo 2, confieren un riesgo significativamente mayor que la DMG.

Las mujeres que padecen una diabetes deben recibir asesoramiento pre-concepcional durante toda su edad reproductiva, a fin de planificar la gestación y conseguir un control metabólico óptimo previo a la misma. Cuando concorra un embarazo, se requerirá un control estricto de las cifras de glucemia, a fin de evitar las complicaciones que dicha alteración metabólica puede conllevar en el desarrollo fetal y gestacional⁵. Los estudios muestran mayor riesgo de embriopatía diabética, especialmente anencefalia, microcefalia, cardiopatía congénita y defectos del cierre caudal, en mujeres diabéticas con mal control metabólico. Este riesgo es directamente proporcional a las elevaciones de la HbA1C durante las 10 primeras semanas de embarazo⁶.

Aquellas mujeres que desarrollan una DMG, y que previamente no presentaban esta condición clínica, deben también ser tratadas y controladas estrechamente. Las principales guías recomiendan en estos casos comenzar con medidas no farmacológicas que incluyan, además de los controles estrictos de glucemia capilar, la modificación de los hábitos de vida, dieta y ejercicio. Si pese a ello, no se consiguiera el control glucémico adecuado, un segundo escalón de tratamiento incluirá la utilización de fármacos. En el Infarma: *“Recomendaciones sobre la utilización de tiras reactivas para el autoanálisis de la glucemia capilar”*, se pueden consultar los controles de glucemia capilar a realizar y el número de tiras reactivas adecuado.

En general en todos los casos, el tratamiento farmacológico de primera elección recomendado para el mantenimiento de la euglucemia durante la gestación sigue siendo la insulina, ya que no atraviesa la barrera placentaria, o lo hace en cantidades despreciables, mientras que los antidiabéticos orales (ADOs) pueden llegar al feto. Por otra parte, en el caso de la diabetes tipo 2 los fármacos orales suelen ser insuficientes para superar la resistencia a la insulina propia de la gestación, y son ineficaces en el tratamiento de la diabetes tipo 1⁷.

En los últimos años, se han llevado a cabo estudios clínicos para valorar el tratamiento de la DMG con ADOs (glibenclamida y metformina), y algunas guías clínicas los han empezado a incluir entre sus opciones terapéuticas

en determinados casos muy concretos. Por ello creemos necesario realizar una revisión de la evidencia disponible sobre el tratamiento con ADOs de la diabetes en el periodo gestacional.

ANTIDIABÉTICOS ORALES Y DIABETES GESTACIONAL

Biguanidas (metformina)

En las revisiones sistemáticas, la metformina se ha asociado con un menor riesgo de hipoglucemia neonatal y menor aumento de peso materno que la insulina^{8,9}, aunque puede aumentar ligeramente el riesgo de prematuridad. Atraviesa la barrera placentaria, y los niveles de fármaco en cordón umbilical de los recién nacidos son más elevados que los niveles maternos en sangre medidos simultáneamente^{10,11,12}. Varios estudios han puesto de manifiesto un incremento ponderal a la larga en los hijos de madres con DMG que recibieron metformina, con respecto a aquellas que fueron tratadas con insulina^{13,14}, así como posibles alteraciones en la composición corporal de la descendencia¹⁵. Se requieren estudios adicionales, con seguimiento a largo plazo, para poder valorar los efectos de la metformina.

Sulfonilureas (glibenclamida)

Las sulfonilureas, aunque en menor medida que la metformina, también atraviesan la placenta, y se han asociado con un aumento de la hipoglucemia neonatal. Al medir la concentración de glibenclamida en sangre de cordón umbilical, los niveles son aproximadamente el 70% de los niveles maternos en sangre^{16,17}. En una revisión sistemática realizada en el año 2015¹⁸, la glibenclamida se asoció a una mayor tasa de hipoglucemia neonatal y macrosomía que la insulina y la metformina. Además, no se disponen de datos de seguridad a largo plazo de los posibles efectos en los recién nacidos de madres que hayan recibido sulfonilureas durante la gestación.

EVIDENCIA ACTUAL Y RECOMENDACIONES:

En una revisión Cochrane del año 2017¹⁹ en la que se evalúan los efectos de los tratamientos con ADOs en pacientes con DMG, los autores concluyeron que actualmente no existen estudios de calidad suficiente que permitan recomendar el tratamiento con estos fármacos, ni tampoco que permitan elegir un tipo de principio activo sobre otro.

Según una consulta de Uptodate²⁰ que recoge las últimas evidencias a febrero de 2019, existen dos opciones farmacológicas para pacientes embarazadas que requieren control de la glucemia en sangre, cuando las medidas no farmacológicas hayan fracasado: insulina y ADOs (metformina y glibenclamida). La insulina se considera el tratamiento de elección, siendo los fármacos orales una alternativa para aquellas mujeres en las que hayan fracasado las medidas terapéuticas de primera línea (dieta y modificaciones de los estilos de vida), y que se niegan a utilizar o no pueden cumplir la terapia con insulina. Sin embargo, recalcan el hecho de que ninguno de estos fármacos cuenta con autorización en ficha técnica para este uso y carecen de datos de seguridad a largo plazo²¹.

Según la última guía de la Asociación Americana de Diabetes (ADA 2019), aunque existen ensayos clínicos individuales que apoyan la eficacia de la metformina^{22,23}, y la glibenclamida²⁴ para reducir los niveles de glucemia

en la DMG, los datos son limitados, por lo que **no se recomiendan como primera línea de tratamiento**.

La insulina es el medicamento de elección para el tratamiento de la hiperglucemia en la DMG. Se trata de una recomendación compartida por la mayoría de sociedades científicas en base a la evidencia disponible (National Institute for Health and Care Excellence -NICE-, Grupo Español de Diabetes y Embarazo). Es el fármaco que ha demostrado de forma más consistente la reducción de la morbimortalidad maternofetal cuando se añade al tratamiento nutricional. En aquellas mujeres que debutan con una DMG, cuando las medidas no farmacológicas hayan fracasado para conseguir un control glucémico adecuado, y en las que padecen DMPG, tanto tipo 1 como 2, se recomienda la elección de insulina, incluso en las pacientes con DM tipo 2 que estuviesen previamente en tratamiento con ADOs.

La metformina y la glibenclamida no deben usarse como agentes de primera línea, ya que ambas atraviesan la placenta y llegan al feto. Además, todos los agentes orales, como ya se ha reseñado, carecen de datos de seguridad a largo plazo, y aunque existen estudios que describen resultados perinatales satisfactorios en gestantes con DMG tratadas con estos medicamentos, ninguno de los laboratorios titulares ha solicitado la modificación de las fichas técnicas autorizadas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, por lo que esta agencia recomienda la insulina para el control de la diabetes durante la gestación, limitándose el uso de ADOs a casos muy concretos de la práctica clínica. Uno de estos casos serían las pacientes con DMPG tipo 2 tratadas con metformina. Pese a que la recomendación general es el cambio a insulina, puede contemplarse la continuidad de este fármaco tras valorar el riesgo/beneficio, sobre todo si existen antecedentes personales de abortos de repetición, infertilidad o en aquellas situaciones en las que la mejoría del control glucémico ofrecido por la metformina supere a los riesgos²⁵. Sin embargo, todos los demás ADOs que tome la paciente como parte de su tratamiento, deben ser suspendidos tras la confirmación del embarazo.

Algunas sociedades científicas (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia²⁶, NICE²⁷) en base a la evidencia actual, recomiendan el tra-

tamiento con metformina como alternativa a la insulina en pacientes muy seleccionadas, que presentan los siguientes criterios clínicos:

- Dificultad para el seguimiento de la gestante.
- Rechazo de la embarazada al tratamiento con insulina una vez informada de las ventajas e inconvenientes de dicho tratamiento y de las alternativas.
- Alto riesgo de hipoglucemia.

Sin embargo, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia²⁸, advierte de que todavía no se dispone de experiencia suficiente para recomendar la utilización de ADOs de manera generalizada, por lo que sólo deberían utilizarse en protocolos de ensayos clínicos, o de forma individualizada en casos muy seleccionados.

En cualquier caso, al tratarse de una indicación no autorizada en ficha técnica, es imperativo recordar la necesidad de informar a las pacientes con diabetes durante la gestación, en las que se decida optar por este tratamiento, de lo siguiente:

- El tratamiento farmacológico de elección para el control de la glucemia durante el embarazo sigue siendo la insulina.
- La metformina atraviesa la placenta, y pese a que no se ha demostrado mayor riesgo de efectos adversos sobre el feto, con la información disponible actualmente no existen datos de seguridad a largo plazo.
- El uso de metformina durante la gestación no está recogido en ficha técnica, por lo que al tratarse de una prescripción en condiciones diferentes a las autorizadas²⁹, debe dejarse constancia por escrito en la historia clínica de la paciente de esta situación, y obtener el consentimiento informado por parte de la misma, que debe aceptar los posibles riesgos asociados al tratamiento para poder indicar el fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Informe Mundial sobre la Diabetes. Ginebra: World Health Organization; 2016.
2. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Ginebra: World Health Organization; 2018.
3. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group Optimal glycaemic control, preeclampsia and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the Diabetes and Preeclampsia Intervention Trial. *Diabetes Care* 2011;34:1683-1688
4. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant siblings. *Diabetes* 2000;49:2208-2211
5. Charron-Prochownik D, Downs J. Diabetes and Reproductive Health for Girls. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2016
6. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with pregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1920-1925
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*, January 2019. Volume 42. Supplement 1.
8. Jiang Y-F, Chen X-Y, Ding T. Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2071-2080
9. Camelo Castillo W, Boggess K, Stürmer T. Association of adverse pregnancy outcomes with glyburide vs insulin in women with gestational diabetes. *JAMA Pediatr* 2015;169:452-458
10. Vanky E, Zahlens K, Spigset O. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83:1575-1578
11. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006;28:67-72
12. Hanem LGE. Metformin use in PCOs pregnancies increases the risk of Offspring Overweight at 4 years of age: follow up of 2 RCTs. *JCEM*, vol 103, Issue 4, April 2018
13. Rowan JA, Rush EC, Plank LD. Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6:e000456
14. Hanem LGE, Stridsklev S, Júlíusson PB. Metformin use in PCOS pregnancies increases the risk of offspring overweight at 4 years of age: follow-up of two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1612-1621
15. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2018;41:2279-2284
16. Hebert MF, Ma X, Naraharisetti SB; Obstetric-Fetal Pharmacology Research Unit Network. Are we optimizing

- gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:607-614
17. Malek R, Davis SN. Pharmacokinetics, efficacy and safety of glyburide for treatment of gestational diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:691-699
18. Balsells M, Garcia-Patterson A, Solá I. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h102
19. Brown J, Martis R, Hughes B. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD011967. DOI: 10.1002/14651858.CD011967.pub2
20. Durwald C, Nathan DM, Greene MF, Barss VA. Uptodate- Gestational diabetes mellitus: Glycemic control and maternal prognosis. Diciembre 2018
21. Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;131:e49-e64
22. Rowan JA, Hague WM, Gao W. MiG Trial Investigators. Metformin vs insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-2015
23. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e64585
24. Langer O, Conway DL, Berkus MD. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-1138
25. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in Pregnancy. Clinical Guideline for the NHS by NICE. RCOG Press; 2008.
26. FIGO initiative on Gestational Diabetes Mellitus: A Pragmatic Guide for Diagnosis, Management, and Care. 2015
27. Diabetes in pregnancy (update): guideline consultation. NICE guideline [NG3]. Febrero 2015
28. Documento de Consenso SEGO: Diabetes y Embarazo. Año 2017. Disponible en: <http://adc.cat/wp-content/uploads/2017/06/diabetesembarazo.pdf>
29. BOLCAN Vol.10 N°1 Agosto 2018: Aspectos legales de la prescripción y en el registro de datos de salud. Incidencias más frecuentes.

AUTORES: María Altabás Betancor, Erika Montes Gómez, Ricardo Darías Garzón, Amal Al-Hiraki de la Nuez.

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD. **ISSN:** 1889-0989.
Depósito Legal: GC 1103-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>.



Comité Editorial:

Presidente: Alberto Talavera Déniz (Jefe de Servicio de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).

Vocales: Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación), Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica), María Altabás Betancor (Médico de Familia), Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica), Elena López Muñoz (Farmacéutica), Ángela Martín Morales (Farmacéutica), M^a Elidia Guerra Rodríguez (Farmacéutica), Tatiana Betancort García (Farmacéutica).

Coordinadora: Erika Montes Gómez (Médico de Familia).