DIABETOLOGÍA

FARMACOTERAPIA ORAL PARA EL MANEJO DE DIABETES MELLITUS EN EL EMBARAZO

Vivian Kellermann *

SUMMARY

Diabetes Mellitus is the most common medical complication of pregnancy. The cornerstone of treatment is diet and exercise, but in the circumstances in which pharmacological management is required, insulin therapy has been typically the first choice. Recently, studies have been conducted primarily with Glyburide and Metformin, to help find other treatment options as safe and effective as insulin, with the advantage of achieving better adherence to treatment. The present review intends to analyze the most recent studies on the use of oral pharmacotherapy for the management of diabetes mellitus

during pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es un desorden crónico, metabólico caracterizado por deficiencia absoluta o relativa de insulina, que da como resultado concentraciones elevadas de glucosa en sangre. Constituye la complicación médica más común del embarazo. Diabetes preexistente afecta aproximadamente 1-3 por cada 1000 embarazos, DM Gestacional complica casi 4% de los embarazos y representa 90% de los casos de DM en el embarazo. Clásicamente la insulina ha sido utilizado como el tratamiento de elección para el manejo de Diabetes durante el

embarazo, en aquellas mujeres que no pueden ser controladas únicamente con dieta y ejercicio. Sin embargo las dificultades en su vía de administración, la necesidad de múltiples inyecciones diarias, el riesgo de hipoglicemia y el aumento de peso y apetito hacen difícil la adherencia al tratamiento. Por estas razones, en la última década principalmente, han surgido una serie de estudios con el fin de identificar aquellos fármacos que alternativamente podrían utilizarse en mujeres embarazadas con DM gestacional principalmente.

METABOLISMO DE GLUCOSA Y DM GESTACIONAL

* Médico General.

En una mujer embarazada normal, directa o indirectamente, el crecimiento de la unidad feto-placentaria incrementa una serie de hormonas como el cortisol, hormona de crecimiento, lactógeno placentario, estrógenos, progesterona y prolactina. El incremento de estas sustancias conlleva al desarrollo de hiperinsulinemia, resistencia a insulina, hipoglicemia en ayunas e hiperglicemia postprandial. El embarazo, por tanto, está caracterizado por un aumento en el número de células B del páncreas así como un incremento en su función con el fin de compensar la disminución en la sensibilidad a la insulina y los requerimientos aumentados. De igual manera morfológicamente existe hipertrofia e hiperplasia pancreática. La resistencia a la insulina va aumentando progresivamente durante el embarazo. Está estimado que en el tercer trimestre de una embarazo normal la resistencia a la insulina es de un 40-70%. No se han observado cambios a nivel de los receptores de insulina durante el embarazo, por lo tanto la resistencia a la insulina se cree está relacionada con un defecto postreceptor. Comparado con un embarazo normal, las mujeres con DM Gestacional tienen menor función en las células B del páncreas y menor adaptación celular, lo que resulta en una insuficiente secreción de insulina para mantener una normoglicemia.

TAMIZAJE Y DIAGNOSTICO DM GESTACIONAL

La Diabetes Mellitus Gestacional se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se reconoce por primera vez durante el embarazo. Sin embargo, recientemente la *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG)* recomendó un cambio en la terminología, con el fin de determinar cuales casos representan Diabetes preexistente y cuáles DM Gestacional. Actualmente continúa siendo controversial el método de tamizaje. El método clásico, recomendado por la *ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists)* está conformado por dos pasos, el primer paso es el tamizaje que se debe realizar en la primera consulta a las mujeres con riesgo aumentado de desarrollar DM Gestacional y entre las 24-28 semanas de gestación a las mujeres sin riesgo aumentado, así como también a aquellas mujeres con riesgo que el tamizaje dio negativo en la primera consulta. Para esta primera prueba se administra una carga oral de 50 gramos de glucosa y se mide la glicemia 1 hora posterior a la administración de ésta. De ser positivo el tamizaje (valor superior a 130 mg/dL), se debe realizar una confirmación para hacer el diagnóstico definitivo (segundo paso). Para

esto, se realiza una Curva de Tolerancia a la Glucosa (CTG), se toma una glicemia previa a la administración de 100 gramos de glucosa y posteriormente glicemias a la hora, dos horas y tres horas tras la toma de la glucosa. Dos valores superiores a los predeterminados hacen el diagnóstico de DM Gestacional (utilizando valores de OSullivan o Carpenter). Existen situaciones especiales en el diagnóstico, así como también el método de un paso con carga de 75 gramos de glucosa, sin embargo esto no se discutirá en la presente revisión.

PRINCIPIOS DE FARMACOTERAPIA EN EL MANEJO DE DM EN EL EMBARAZO

Existen varios tratamientos hipoglicemiantes y antihiperglicemiantes con distintos mecanismos de acción, que buscan corregir o mejorar la lesión patológica responsable de la intolerancia a la glucosa, a diferencia de la insulina que copia la secreción fisiológica de insulina endógena. La introducción de cualquier droga durante el embarazo aumenta preocupaciones en cuanto a seguridad materno-fetal se refiere. Antes de administrar un fármaco durante el embarazo es importante responder una serie de preguntas de seguridad y eficacia, que permitan determinar si el beneficio de su uso supera el riesgo.

Preguntas de seguridad

1. ¿El medicamento cruza la placenta?. Si no la cruza el feto se encuentra relativamente protegido, si la cruza, no necesariamente implica contraindicación.
2. ¿Un medicamento que alcanza el compartimiento fetal es neutral, beneficioso o perjudicial para el feto?

Preguntas de eficacia

1. ¿La droga ha demostrado ayudar a la condición por la cual la madre está siendo tratada?
2. ¿El efecto de la droga en la madre será beneficioso y no será perjudicial para el feto?
3. ¿El medicamento cruza la placenta y tiene un beneficio directo en el feto?

Para responder a algunas de estas preguntas se debe hacer un breve análisis de las principales clases de agentes antidiabéticos disponibles.

SECRETAGOGOS DE INSULINA

Sulfonilureas

Se unen a receptores en células B pancreáticas, estimulando la secreción de insulina. El paciente debe tener función residual en las células para que el tratamiento sea efectivo (no es efectivo en pacientes con DM tipo I ni DM tipo II de larga data). Su principal efecto adverso lo constituye la hipoglicemia. Elliott et al. demostró mínimo paso transplacentario de Glyburide (Glibenclamida) y ésta

no fue detectada en sangre del cordón de hijos de madres tratadas con Glyburide (sulfonilurea de segunda generación).

Meglitinidas

Estructuralmente distintas a las sulfonilureas, pero actúan de manera similar. No hay estudios con Meglitinidas durante el embarazo.

SENSIBILIZANTES DE INSULINA

Biguanidas

Estimulan la captación de glucosa en el hígado y tejido periférico. Sólo funcionan cuando hay insulina presente, no estimulan la secreción de insulina y no causan hipoglicemia. La Fenformina fue la primera Biguanida, retirada del mercado en la década de los 60s por reportes de acidosis láctica. Actualmente la Metformina es la única Biguanida disponible en Estados Unidos. Es una molécula pequeña, por lo tanto se sugiere que una cantidad significativa puede cruzar la placenta con concentraciones fetales en el rango de la mitad de concentraciones maternas.

Thiazolidinedionas

Agonistas del *Peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPAR-gamma). La Troglitazona fue la original, sin embargo fue retirada del mercado por hepatotoxicidad. Actualmente existen dos en el mercado, la Rosiglitazona y la Pioglitazona,

menos hepatotóxicas, pero su uso requiere de monitoreo de función hepática. Entre sus principales efectos adversos se encuentra ganancia de peso, retención de líquido y edemas periféricos. No existen estudios controlados de su uso durante el embarazo, sin embargo un estudio reportó que la Rosiglitazona cruzaba la placenta en etapas tempranas del embarazo.

INHIBIDORES DE LA ALFA-GLUCOSIDASA

Enlentece la absorción de azúcares en el tracto gastrointestinal superior. Su principal efecto adverso es malestar gastrointestinal (flatulencia y borborigmos). Estas drogas no requieren de la presencia endógena de insulina. Existen 2 disponibles (Miglitol y Acarbosa). La Acarbosa tiene escasa absorción, por lo tanto en principio sería preferible en el embarazo. Existen pocos estudios con el uso de estos medicamentos, sin embargo constituyen una promesa para el uso en DM Gestacional.

EXENATIDO

Agonista del *Glucagon like peptide -1* (GLP-1). Mimético de las incretinas, potencia la secreción de insulina al inhibir la secreción de glucagón y disminuir el vaciamiento gástrico, además promueve la saciedad. Su vía de administración es subcutánea, lo que constituye una limitante como tratamiento alternativo al uso de

insulina.

INICIO DE FARMACOTERAPIA EN DM GESTACIONAL

Clásicamente, tras un diagnóstico de DM Gestacional, se inicia con dieta, y ejercicio previo a introducir manejo farmacológico. Sin embargo, ¿Cuándo es el momento indicado para iniciar farmacoterapia?. Existe controversia entre grupos acerca del valor corte de glicemia en ayunas (mayor a 95 o 105 mg/dL), sin embargo todos coinciden en que glicemias 2 horas postprandiales superiores a 120 mg/dL o 1 hora postprandial superior a 140 mg/dL constituyen los valores que indican la necesidad de agregar tratamiento farmacológico. Pacientes con glicemia en ayunas inferiores a 95 mg/dL pueden ser candidatas a una prueba de 2-3 semanas de dieta y ejercicio, sin embargo 30% de ellas fallan la prueba.

DISCUSION

En el año 2000, Langer et.al en su estudio *A comparison of Glyburide and Insulin in women with gestational diabetes mellitus*, concluyó que Glyburide es una alternativa a la insulina efectiva en mujeres con diabetes gestacional. Ellos determinaron que si bien las recomendaciones previas se dirigían a no utilizar sulfonilureas durante el embarazo por riesgo potencial de hipoglicemia

y anomalías fetales, estas recomendaciones son basadas principalmente en estudios realizados con sulfonilureas de primera generación. Se estudiaron 404 mujeres con diagnóstico de DM Gestacional, 201 fueron manejadas con Glyburide y 203 con Insulina. No hubo diferencias significativas en resultados perinatales. Posteriormente en el año 2004 Langer et.al publicó un nuevo estudio *Insulin and Glyburide therapy: Dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome*. Este estudio estaba dirigido a responder principalmente 2 preguntas: ¿Es la Glyburide tan efectiva como la insulina en todos los niveles de severidad de la DM Gestacional? y ¿Existe una dosis que tenga menos efecto que la insulina?. Esta vez se dividió el grupo tratado con Glyburide en dos subgrupos, uno correspondiente a bajas dosis de Glyburide (menos de 10 mg/día) y otro de altas dosis (más de 10 mg/día). Se obtuvieron iguales resultados que con el uso de Insulina. Se determinó que lo importante es alcanzar un nivel óptimo de control glicémico, sin importar el método farmacológico para lograrlo; además se encontró una asociación positiva entre el peso materno pregestacional y la dosis de insulina y glyburide necesarias para mantener un adecuado control glicémico. Langer et .al concluye con este estudio que en su experiencia, Glyburide se ha convertido en la droga de elección en DM

Gestacional cuando es necesaria una intervención farmacológica, sin importar el nivel de severidad de la DM. Posterior a estos estudios, surgieron estudios de control de casos y de cohorte utilizando Glyburide (Jacobson et.al, Cunway et.al, Kremer and Duff, Chmait et.al, Fines et.al), de los cuales emergen conclusiones interesantes: la tasa de fallo de Glyburide es de aproximadamente un 20% en la mayoría de las poblaciones estudiadas, siendo más probable en pacientes con glicemias en ayunas superiores a 115 mg/dL. La tasa de hipoglicemia e hiperbilirrubinemia neonatal es posiblemente mayor con el uso de Glyburide comparado con Insulina. Las glicemias en ayunas y postprandiales promedio aparentan ser menores en el grupo de mujeres tratadas con Glyburide (mejor control glicémico).

Se necesitan estudios farmacodinámicos con Glyburide en mujeres embarazadas. Mientras estos estudios se realizan se debe modificar el protocolo de tratamiento para acomodarlo a la evidencia más reciente que indica que dado que el pico de acción de la Glyburide es entre 2-4 horas después de administrada y dado que el pico de glicemia postprandial en mujeres con DM Gestacional es a los 90 minutos, la Glyburide debería administrarse 1 hora antes de la comida para lograr un buen control glicémico. En general se puede iniciar con 2.5 mg en horas de la mañana, si no se alcanza control glicémico

adecuado se va aumentando paulatinamente la dosis hasta un máximo de 20 mg/día; si no se alcanza meta con la dosis máxima, se debe iniciar insulino terapia. En el año 2008, Rowan et.al publicó su trabajo titulado *Metformin versus Insulin for the treatment of Gestational Diabetes*. Concluye que sus hallazgos sugieren que la Metformina utilizada como monoterapia o suplementaria a la insulina, es un tratamiento seguro y efectivo para mujeres con DM Gestacional que cumplen los criterios usuales para insulino terapia y que la Metformina es más aceptada por las mujeres que la insulina. Un estudio posterior, en el 2010 titulado *Metformin compared with Glyburide in Gestational Diabetes*, tenía como objetivo comparar el control glicémico con el uso de Metformina y Glyburide, utilizando una dosis máxima de Glyburide de 20 mg/día y de Metformina de 2 gramos/día. El estudio reportó un fallo en lograr un control glicémico adecuado 2.1 veces mayor en el grupo de Metformina comparado con Glyburide.

CONCLUSION

Todas las recientes *International Workshop Conferences* han recomendado a la Terapia Médica Nutricional como la piedra angular del tratamiento de la DM Gestacional. Terapia Médica Nutricional ha sido definida como un plan de alimentación

controlado de carbohidratos que promueve una nutrición adecuada con un apropiado aumento de peso, normoglicemia y ausencia de cetosis. Actualmente existe una aceptación creciente en el uso de Glyburide para el manejo de DM Gestacional. Tanto Glyburide como Metformina han demostrado ser seguras, efectivas y económicas para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Gestacional. Sin embargo, la insulina continúa siendo el tratamiento de elección en el manejo de DM Gestacional en aquellas pacientes que no logran un adecuado control glicémico con dieta y ejercicio únicamente. Se necesitan más estudios antes que estas drogas puedan ser recomendadas como tratamiento de primera línea para el uso de DM gestacional y pregestacional. Sin embargo, pueden definitivamente ser utilizadas en situaciones en las cuales la administración de insulina no sea posible o no sea aceptada por la paciente.

RESUMEN

La Diabetes Mellitus constituye la complicación médica más común del embarazo. La piedra angular del tratamiento es una adecuada dieta y ejercicio, sin embargo en las circunstancias en las que se necesita de manejo farmacológico, la insulino terapia ha sido clásicamente la primera opción. Recientemente se han realizados estudios principalmente con Glyburide y Metformina con el fin de encontrar opciones

igual de seguras y efectivas que la insulina, con la ventaja de lograr mayor adherencia al tratamiento. La presente revisión tiene como objetivo analizar los estudios más recientes en el uso de farmacoterapia oral para el manejo de Diabetes Mellitus durante el embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becker, K. Diabetes Mellitus and Pregnancy. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism . December 2002. Capítulo 156.
2. Caughey et al., (2011). Obstetrical management of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. Uptodate 15 abril 2011.
3. Coustan, D. Pharmacological Management of Gestational Diabetes. Diabetes Care, Volume 30, supplement 2, July 2007.
4. Coustan et al. , (2011), Screening and diagnosis of diabetes mellitus during pregnancy. Uptodate 25 abril 2011.
5. DeCherney, A. Diabetes mellitus y embarazo. Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos, 9na edición (2007), pp. 323-330.
6. Gabbe, S. Diabetes Mellitus complicating pregnancy. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 5ta edición (2007), Capítulo 37.
7. Guberman et al., (2011). Intrapartum and postpartum management of insulin and blood glucose Uptodate 30 enero 2011.
8. Hawkins, J. Labor and Delivery Management for Women With Diabetes. Obstet Gynecol Clin N Am 34 (2007) 323-334.
9. Langer, O. et.al. A comparison of Glyburide and Insulin in women with Gestational Diabetes Mellitus. NEJM 2000; 343:1134-8.
10. Langer, O. et.al. Insulin and Glyburide therapy: Dosage, severity level of gestational diabetes and pregnancy outcome. American Journal of Obstetrics and Gynecology (2005) 192, 134e9
11. Langer, O. Oral Antidiabetic Drugs in Pregnancy: The other alternative. Diabetes Spectrum, Vol 20, No 2, 2007.

12. Moore, L. et.al. Metformin compared with Glyburide in Gestational Diabetes. *Obstetrics & Gynecology* vol 115, no. 1, January 2010.
13. Moore, Th. Glyburide for the treatment of Gestational Diabetes. *Diabetes Care*, Volume 30, supplement 2, July 2007.
14. Navneet Magon and V. Seshiah. Gestational diabetes mellitus: Non-insulin management. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Oct-Dec; 15(4): 284–293.
15. Pridjian, G. Update on Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol Clin N Am* 37 (2010) 255–267.
16. Rowan, J. et.al. Metformin versus Insulin for the treatment of Gestational Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.