



## METFORMINA EN LA DIABETES GESTACIONAL, DE LA CONTRAINDICACIÓN A LA RECOMENDACIÓN

**Dra. Stephanie Viroga**

El uso de metformina durante el embarazo es una indicación no aprobada, incluso clásicamente contraindicada. Actualmente existe evidencia a favor del uso de metformina en embarazos con diabetes gestacional en los que la dieta no fue suficiente para el control metabólico.

Los primeros reportes de casos a favor de su eficacia surgieron en los años 80 con los estudios de Coetzee, en los que se describían casos de pacientes con diabetes gestacional tratadas con hipoglucemiantes orales, incluida metformina, que concluían que estos fármacos eran seguros y efectivos para lograr un control glicémico durante el embarazo en todos los trimestres. (1-3)

En 2008 se publica un ensayo clínico controlado (ECC) de Rowan y colaboradores, siendo el estudio más grande hasta la fecha y el que representa las tendencias de los meta-análisis posteriores. (4) En este estudio se randomizan 750 pacientes embarazadas de entre 20 y 33 semanas de edad gestacional a recibir insulina o metformina. Se destaca de las características basales de la población una media de índice de masa corporal (IMC) de 35. La variable primaria analizada fue una variable compuesta que reflejaba la exposición fetal a la hiperglicemia materna, que incluía: hipoglicemia, distress, necesidad de fototerapia, trauma al nacimiento, apgar a los 5 minutos menor a 7 y prematuridad. A la limitante de tratarse de una variable compuesta, debe agregarse la distinta importancia clínica y pronóstica de estas subvariables. Para esta variable compuesta no se evidenciaron diferencias entre ambos grupos (RR 0,99, IC 95% 0,80-1,23;  $p=0,95$ ). En el análisis de las diferentes variables que integraron esta variable compuesta, se registraron algunas diferencias en el grupo de metformina: menor riesgo de hipoglicemia neonatal (RR 0,41, IC 95% 0,21-0,78;  $p=0,008$ ) y mayor riesgo de prematuridad (RR 1,60 IC 95% 1,02-2,52  $p=0,04$ ). En el grupo de pacientes aleatorizadas a recibir metformina, si no se lograba el control glicémico con esta se agregaba insulino-terapia, lo que fue requerido en 46,3% de las pacientes. Cuando se comparó estas pacientes con aquellas que culminaron su embarazo solo con metformina no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la variable primaria. Se destaca que este grupo de pacientes presentaba al inicio del ECC mayor IMC y glicemias previas más altas.

Un meta análisis del año 2013 comparó metformina versus insulina en el manejo de la diabetes gestacional, incluyó 5 estudios con un total de pacientes de aproximadamente 1200 (el de mayor número de pacientes fue el estudio de Rowan analizado previamente) (5) No evidenció diferencias significativas en las glicemias de ayuno ni postprandiales si bien la tendencia era a menores cifras en el grupo de metformina. Otra variable aportada por este estudio fue la menor ganancia de peso en el grupo de metformina

Sin embargo hay que considerar para la interpretación de estos resultados la heterogeneidad de los estudios incluidos; por ejemplo, el estudio de Rowan es un estudio de superioridad mientras que el de Tertti (el segundo en tamaño muestral) es un estudio de no inferioridad, evidenciándose también diferencias en los criterios diagnósticos de diabetes gestacional y de inicio de tratamiento farmacológico. Un ECC brasileiro de 94 pacientes, no evidenció diferencias significativas en los resultados neonatales, salvo la tasa de hipoglucemia neonatal que fue mayor en el grupo de insulina, sin diferencias en la tasa de prematuridad. (6) En cuanto a los resultados maternos se vieron mayores glicemias postprandiales en el grupo de insulina ( $p=0,02$ ) sin diferencia en el porcentaje de pacientes que lograban el control glicémico en la primera semana de tratamiento. Lo novedoso de este estudio es que determinó los factores predictores de necesidad de insulina, evidenciando que a mayores niveles de glicemias previas y cuanto antes el diagnóstico de diabetes gestacional, mayor sería la necesidad de agregar insulina.

La última evidencia disponible surge de 3 metaanálisis publicados en 2015 y 2016, que incluyen básicamente los mismos estudios, donde el estudio de Rowan sigue siendo el de mayor número de pacientes. Persiste el sesgo en los diferentes criterios diagnósticos utilizados por diferentes estudios incluidos, lo que además de disminuir su validez interna dificulta su extrapolación a nuestra población. Estos estudios confirman la menor ganancia de peso materno, con el menor riesgo de hipoglucemia neonatal sin diferencias en la tasa de prematuridad. (7-9)

De la evidencia analizada es posible concluir que existen resultados consistentes a favor del uso de metformina para el tratamiento de la diabetes gestacional como el buen control glicémico materno con buenos resultados neonatales, incluso con tendencias a menores hipoglucemias neonatales y mejores resultados maternos como la menor ganancia de peso. En la evidencia analizada en torno a la seguridad fetoneonatal, no hay reporte de reacciones adversas severas ni mayor teratogenicidad. Sin embargo existen algunas inconsistencias como en la tasa de prematuridad, que como evidenció Rowan fue mayor en el grupo de insulina (12% versus 7%) mientras que otros estudios muestran una relación inversa; o en la tasa de necesidad de agregado de insulina, que varía entre 10 % y 46% en el estudio de Rowan. Las posibles explicaciones para esta última diferencia son las distintas razas incluídas y las variaciones del IMC, siendo del estudio de Rowan el que presenta el mayor IMC basal.

Es importante resaltar un hecho poco frecuente y es la posibilidad de contar con ECC en este grupo de pacientes, sabiendo que para la mayoría de las indicaciones en el embarazo no existen y que se suele extrapolar resultados de población no embarazada.

A pesar de ello, son estudios que presentan, como se ha analizado, algunas limitantes: son ECC abiertos (dado las distintas vías de administración de los medicamentos en comparación), uso de diferentes criterios diagnósticos y de inicio de tratamiento en las poblaciones, las muestras pequeñas de pacientes y el corto período de seguimiento de los hijos de madres con diabetes gestacional.

Esta evidencia analizada ha sido tomada en cuenta por las asociaciones internacionales como la Asociación Canadiense de Diabetes (10) y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (11) que recomiendan dentro del tratamiento médico de la diabetes gestacional insulina e hipoglucemiantes orales como metformina.

Por tanto, tomando en cuenta los criterios de selección de medicamentos (eficacia, seguridad, conveniencia y costo) es posible concluir que: en eficacia es evidente que ambos tratamientos logran buen control metabólico con buenos resultados neonatales incluso con algunas ventajas del tratamiento con metformina como la menor ganancia de peso; en cuanto a la seguridad, desde el punto de vista feto neonatal no se evidenció mayor teratogenicidad con el uso de metformina, con menor riesgo de hipoglucemia neonatal, si bien se desconoce la seguridad a

largo plazo, y desde el punto de vista materno si bien no se describe en la literatura la incidencia de hipoglicemia, por el perfil farmacológico de metformina dado que se trata de un fármaco antihiperlipemizante y no hipoglucemizante, el riesgo es despreciable. Considerando la conveniencia se destaca la posibilidad de la administración vía oral de metformina frente a la parenteral de insulina, que requiere entrenamiento y educación, si bien es cierto que también permite mayor flexibilidad de la dosis. Por último para analizar el costo, si bien no hay disponible un análisis de costo efectividad, de la comparación de precios de ambos fármacos es menor el del tratamiento con metformina.

Metformina constituye entonces una alternativa válida en el tratamiento de la diabetes gestacional, sobre todo en aquellas mujeres con sobrepeso. No obstante es necesario continuar conociendo el perfil de seguridad a largo plazo sobre todo para los recién nacidos.

## Referencias.

1. Coetzee EJ, Jackson WP. Metformin in management of pregnant insulin-independent diabetics. *Diabetologia*. 1979; 16(4):241-5
2. Coetzee EJ, Jackson WP. Pregnancy in established non-insulin-dependent diabetics. A five-and-a-half year study at Groote Schuur Hospital. *S Afr Med J*. 1980; 15; 58(20):795-802.
3. Coetzee EJ, Jackson WP. Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcome. *S Afr Med J*. 1984. 65(16):635-7.
4. Rowan J., William CH., Hague M., GAO W., Battin M., Moore P., et al. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2003-15.
5. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013; 8(5) e64585. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064585>
6. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, et al. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 34.e1-7
7. Feng Y & Yang H. Metformin—a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis, *The Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine* 2017; 30 (15):1874-1881
8. Zhu B, Zhang L, Fan Y, Wang L, Li X, Liu T et al. Metformin versus insulin in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ir J Med Sci* 2016; 185:371–381
9. P Kitwitee , S Limwattananon ,C Limwattananon , O Waleekachonlert, T Ratanachotpanich , M Phimphilai et al. Metformin for the treatment of gestational diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice* 2015; 109: 521 – 532
10. Thompson D., Berger H., Feig D., Gagnon R., Kader T., Keely E., et al. Clinical Practice Guidelines Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes* 2013 37: S168eS183.
11. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin. Gestational Diabetes Mellitus. *ACOG* 2013; 137(122): 406-16