



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

*“ Diabetes Gestacional : Resultados perinatales en pacientes tratadas con
insulina vs hipoglucemiantes orales.
Revisión Sistemática y Metaanálisis. “*

Tesis

Que para obtener el título de especialista en:
Medicina Materno Fetal

PRESENTA

Dra. Alejandra Celeste Macías Gil

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA MATERNO
FETAL Y DIRECTOR DE TESIS.

DR. JOSÉ ANTONIO RAMÍREZ CALVO
ASESOR METODOLÓGICO



México, D.F. Febrero 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

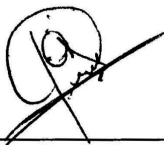
AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO DE TESIS

“Diabetes Gestacional : Resultados perinatales en pacientes tratadas con insulina vs hipoglucemiantes orales. Revisión Sistemática y Metaanálisis. “



Dr. Rodrigo Ayala Yañez
Director de Enseñanza.
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dra. Sandra Acevedo Gallegos
Profesor Titular del curso de Especialización Médica en Medicina Materno Fetal y Director de Tesis.
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.



Dr. Jose Antonio Ramirez Calvo
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.
Asesor metodológico.

Índice

Marco Teórico	4
Justificación	12
Objetivos	14
Metodología	15
Criterios de Inclusión	15
Criterios de Exclusión	15
Tipo de Participantes	15
Tipo de Resultados	16
Estrategia de Búsqueda	16
Métodos de Revisión	16
Calidad Metodológica	17
Resultados	18
Discusión	27
Conclusiones	31
Tablas	33
Figuras	44
Extracción de datos	50
Bibliografía	69

Palabras clave : Diabetes gestacional; tratamiento farmacológico : hipoglucemiantes orales, insulina ; resultados perinatales.

Marco Teórico

La Diabetes Gestacional (DG) se define como la intolerancia a los carbohidratos de severidad variable, que comienza o se diagnostica por primera vez durante el embarazo^[1,2,3] Por lo regular este trastorno desaparece después del parto y por ello se considera un periodo de anormalidad condicionado por el estrés metabólico que implica la gestación

Su prevalencia global se sitúa entre 1 – 3 %. Estudios recientes sugieren que esta es cada vez mayor. En México, dependiendo de la prueba, los criterios diagnósticos utilizados y de la población estudiada se ha reportado entre 3% a 19.6% ^[4] . Más de 90% de los casos de diabetes que complican un embarazo corresponden a diabetes gestacional.

El impacto de la diabetes gestacional en la salud materna y fetal ha sido cada vez más reconocido. Sin embargo, aun no existe un consenso universal sobre los métodos de diagnóstico y de los umbrales a considerar. Las guías publicadas difieren considerablemente entre sí, desde el tamizaje agresivo hasta el evitar este de forma rutinaria. Como resultado, el diagnóstico de diabetes gestacional es igual de variado en la práctica clínica real. ^[5,6]

La crítica principal de los criterios diagnósticos de DG es que no son específicos para la gestación (OMS), o fueron derivados de criterios de normalidad estadística y se validaron por la evolución materna a DM (O'Sullivan y transformaciones posteriores). Dado que el principal objetivo del diagnóstico y el tratamiento de la DG es la prevención de la morbilidad perinatal, se diseñó el estudio Hyperglycemia and Pregnancy Outcome (HAPO) para definir qué grado de intolerancia a la glucosa tenía que ser diagnóstico de DG en función de la morbilidad perinatal. Al mismo tiempo, el estudio HAPO también se proponía que los criterios fueran universales, y por este motivo tuvo carácter multicéntrico y multiétnico. ^[7]

En la práctica clínica real, son los factores de riesgo (*Tabla 1*) para Diabetes Gestacional, los que marcan la pauta sobre las estrategias de tamizaje a emplear.

Siendo importante señalar, que esta falta de uniformidad en los criterios de tamizaje y diagnóstico de diabetes gestacional (*Tabla 2*), se verá reflejada en la variedad de técnicas empleadas en los estudios incluidos en este trabajo, sin poder ser controlado por los autores.

El estudio HAPO demostró que el riesgo de resultados perinatales adversos muestra un incremento lineal conforme aumentan los niveles séricos de glucosa materna.^[10] El nivel de glucosa sérica es el factor más importante en las pacientes diabéticas para determinar el resultado obstétrico. A menor nivel de Hb A1c y niveles séricos de glucosa (dentro de los rangos de normalidad) mejor será el resultado y viceversa.^[8,9]

Respecto a los resultados adversos con asociación demostrada a la diabetes gestacional (*Tabla 3*), se describen: muerte fetal intrauterina y muerte neonatal, macrosomía, distocia de hombros, trauma al nacimiento, hipoglucemia e hiperbilirrubinemia neonatal, síndrome de dificultad respiratoria, policitemia, mayor riesgo materno de preeclampsia, desgarro perineal, cesárea, y desarrollo de diabetes tipo 2 posterior al embarazo.^[11]

☞ Muerte Fetal

La mortalidad perinatal sigue siendo el estándar de oro para medir resultados perinatales adversos. Diversos estudios han mostrado que la hiperglucemia materna se asocia a un mayor número de muertes fetales. O'Sullivan et al reportan una tasa cuatro veces mayor de mortalidad perinatal en mujeres con DG no tratadas, comparado con mujeres con tolerancia normal a la glucosa en el mismo periodo de tiempo (64 vs 15 por cada 1000).

Se ha demostrado un aumento lineal en la mortalidad perinatal directamente proporcional al nivel de glucosa y mediante la definición de normalidad correlacionada mediante la identificación de un umbral por encima del cual la mortalidad perinatal será más alta que en la población general.

Pettit y colaboradores en 1980, reporta tasas similares de mortalidad perinatal en pacientes con diabetes gestacional comparadas con aquellas con diabetes preexistente (43 versus 59 : 1000 nacidos vivos, respectivamente). La mayoría de las pérdidas fetales las reporta en los fetos grandes para la edad gestacional, sugiriendo que la muerte es

secundaria a acidosis metabólica. Esta teoría se apoya en el hecho de que pocas pérdidas fetales ocurrieron en el segundo trimestre, el cual corresponde a un periodo de hiperinsulinemia no significativa, a diferencia del tercer trimestre, donde sin tratamiento, predomina la hiperglucemia materna que origina hiperinsulinemia fetal y la consecuente acidemia sin evidencia de hipoxia fetal. ^[12]

Posteriormente, Karlsson y Kjellmer, en un estudio de 179 mujeres con diabetes preexistente, evaluaron la relación entre el grado de control glicémico (expresada como el valor medio diario de glucosa en sangre) y la mortalidad perinatal. Los pacientes se dividieron en 3 grupos de acuerdo al control glicémico : < 100 mg/ dl , 100- 150 mg / dl y > 150 mg/ dl. La mortalidad perinatal fue de 3,8%, 16% y 24%, respectivamente, reflejando un incremento lineal de la mortalidad perinatal . ^[10]

Hoy en día, especialmente en las naciones industrializadas, la muerte fetal es un resultado poco común (Hasta 1.4 por 1000 nacidos vivos) . Esta reducción en la tasa de muerte fetal se ha atribuido al tratamiento (insulina, hipoglucemiantes orales) , seguimiento más estrecho e interrupción de la gestación de considerarse necesario.

En el estudio HAPO, sólo 130 mujeres (0,56%) de las 25, 000 participantes presentaron una muerte perinatal, 89 de los cuales sucedieron durante la etapa fetal y 41 en la etapa neonatal. Esta cifra no fue lo suficientemente grande o representativa para evaluar su asociación con los niveles de glucosa en la prueba de tolerancia oral. En este trabajo, la muerte fetal que pretende evaluarse es aquella que pudiera presentarse como resultado del tratamiento establecido.

⌘ Hipoglucemia Neonatal

La principal fuente de energía para el feto es la glucosa, su concentración en sangre fetal corresponde al 60-80% de los niveles séricos de la madre. Normalmente varia entre 60-90 mg/ dl . Los embarazos complicados con hiperglucemia materna , y por consiguiente , hiperglucemia fetal; tienen como resultado el desarrollo de hiperinsulinemia fetal, así como una mayor secreción de otros factores de crecimiento (IGF 1 y 2) que dan lugar a una transferencia excesiva de nutrientes desde la madre hacia el feto, estimulando el crecimiento somático y aumentando el riesgo de hipoxia fetal crónica. ^[13]

Dentro de los resultados perinatales adversos observados en los embarazos complicados con diabetes, la hipoglucemia neonatal ha recibido gran atención, sin embargo su definición es aun controversial, pudiendo atribuirse a 3 factores principales : los métodos empleados para cuantificación, su presentación clínica (sintomática o asintomática) y sus consecuencias neonatales a largo plazo. ^[13]

Hipoglucemia bioquímica. Frecuentemente referida como hipoglucemia neonatal asintomática, su definición se basa en datos epidemiológicos como sigue: valores de glucosa menores al percentil 5 o 2 desviaciones estándar por debajo de la media para recién nacidos sanos. ^[13]

Hipoglucemia sintomática : episodios de cianosis, apnea, hipotonía, letargia, alteraciones de termorregulación, temblores, debilidad, irritabilidad, pobre reflejo de succión , taquipnea, convulsiones, coma. Todos inespecíficos y compatibles con otras alteraciones neonatales , tales como : hipoxia, isquemia, sepsis. La mayoría de los recién nacidos con hipoglucemia sintomática presentan niveles de glucosa sérica entre 21 – 30 mg / dl. ^[13]

La falta de evidencia concluyente en la literatura respecto al punto de corte que debería definir “hipoglucemia neonatal”, ha dado lugar al desarrollo de una definición operacional, “ aquel nivel de glucosa en el que debe ser considerada una intervención clínica”, que corresponden a 30- 36 mg / dl de glucosa plasmática en recién nacidos de termino, sanos , durante las primeras 24 horas después del nacimiento y < 39-50 mg / dl de glucosa plasmática más allá de las primeras 24 horas de vida. ^[14]

En cuanto a las complicaciones a largo plazo de la hipoglucemia , se ha sugerido una asociación con daño neurológico evidente en etapas posteriores de la vida, sin embargo , los estudios publicados cuentan con deficiencias metodológicas importantes : muestra insuficiente, grupo control inadecuado, sin control de variables confusoras, etc. Sin poder publicarse hasta el momento evidencia suficiente que valide un punto de corte (hipoglucemia) por debajo del cual se logre predecir de forma infalible daño neurológico menor o mayor. No hay duda de que mientras mas temprano se desarrolle el estado de hiperinsulinemia; mas profundo y duradero será tanto el grado de hipoglucemia neonatal (secundario a una regulación pancreática anómala de la secreción de insulina), y mayor el riesgo de disfunción cerebral y secuelas neurológicas a largo plazo. ^[14]

En el estudio HAPO, se tomaron como criterios diagnósticos de hipoglucemia : dentro de las primeras 24 horas de vida niveles de glucosa plasmática igual o menor a 30.6 mg/ dl. Después de este periodo , glucosa plasmática igual o menor a 45 mg/dl o la necesidad de administrar una infusión intravenosa de glucosa en recién nacidos sintomáticos. Con estos criterios, sólo 480 de las 25 000 mujeres (2,1%) tuvieron recién nacidos con hipoglucemia clínica En este estudio, tras el control de variables confusoras, la hipoglucemia infantil estuvo asociada con la glucosa plasmática materna postprandial de 1 hora (OR ajustado 1,13, IC 95%: 01.03 a 01.26), mostrando asociación débil con la glucosa plasmática materna postprandial de 2 horas (OR ajustada = 1,10, IC 95%: 1,00 a 1,12) ,y sin asociación con la glucosa plasmática materna en ayuno. ^[6]

En el estudio ACHOIS, la prevalencia de hipoglucemia clínica fue de 7% en los hijos de pacientes diabéticas gestacionales bajo tratamiento y 5% en las que no tratadas. De manera similar, en un ensayo multicéntrico aleatorizado en los EE.UU , la prevalencia hipoglucemia neonatal clínica fue similar en el grupo de intervención y de control (5,3% y 6,8%, respectivamente).Esto sugiere que la hipoglucemia neonatal no es necesariamente agravada por el tratamiento farmacológico a menudo administrado a la madre.

∞ Macrosomía Fetal

La macrosomía fetal es la complicación con la asociación mas franca a la hiperglucemia materna. Tampoco existe un consenso para la definición de esta. Algunos autores consideran macrosomía como un peso al nacimiento mayor de 4000 g, 4500 g , 5000 g , o un peso al nacimiento mayor al percentil 90 para la edad gestacional (grandes para la edad gestacional) . El colegio americano de gineco –obstetras (ACOG por sus siglas en inglés) la define como un peso al nacimiento mayor de 4500g independientemente de la edad gestacional. Su prevalencia, varia del 0.5 a 15 % dependiendo del criterio empleado para su determinación . ^[15]

Los cambios en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos durante el embarazo, tiene como objetivo proporcionar al feto los nutrientes necesarios. Estos cambios incluyen alteraciones en la sensibilidad y secreción de insulina, siendo progresivos y mas marcados en pacientes que desarrollan diabetes gestacional. Durante la segunda mitad de la gestación, los islotes pancreáticos hipertróficos responden a la hiperglucemia con un

incremento en la producción de insulina. Esta combinación de hiperinsulinemia (la principal hormona anabólica) e hiperglicemia (el combustible anabólico mas potente), genera una cascada de eventos durante el tercer trimestre cuyo resultado es un notable incremento del deposito de grasa. La mayor ganancia ponderal ocurre después de las 32 sdg, momento en el que también se hacen evidentes : hepatomegalia, esplenomegalia, cardiomiopatía (asociada a hipertrofia del septo intraventricular). Característicamente , la circunferencia cefálica no incrementa. ^[15]

El mayor predictor de macrosomía fetal es el grado de hiperglucemia materna postprandial de 1 hora, debiendo considerar que el tratamiento en la gestante deberá estar diseñado para disminuir esta cifra y aminorar así las complicaciones asociadas. ^[14]

Las complicaciones maternas asociadas a macrosomía fetal son : trabajo de parto prolongado, hemorragia, infección, desgarron perineal de tercer y cuarto grado, eventos tromboembolicos. Asociandose tambien a una elevada mortalidad perinatal y morbilidad neonatal. ^[14]

∞ Policitemia e Hiperbilirrubinemia neonatal

El estado de hiperglicemia e hiperinsulinemia fetal crónico, afecta la tasa de metabolismo basal del feto , con efectos secundarios en su oxigenación y eritropoyesis. La combinación de hiperglicemia e hiperinsulinemia fetal, incrementan el consumo de oxígeno , cercano al 30%. Sin embargo la placenta tiene una capacidad limitada para aumentar la liberación de oxígeno hacia el feto, cuyo resultado es el desarrollo de un ambiente de hipoxemia fetal relativa, que el feto trata de compensar con un incremento en los niveles de eritropoyetina y policitemia en consecuencia. En los fetos humanos, se ha confirmado que la severidad de la policitemia, esta directamente relacionada al control glicemico de la madre durante la gestación. ^[16]

∞ Hipertensión gestacional / Preeclampsia

Las pacientes con DG muestran mayor incidencia de hipertensión gestacional, hipertensión crónica, preeclampsia y eclampsia. En el estudio HAPO se reportan 2.5% hipertensas crónicas, 5.9 % hipertensas gestacionales y 4.8% pacientes desarrollaron preeclampsia.

Cifras similares a las reportadas en el estudio MiG realizado en mujeres diabéticas gestacionales, donde encontraron 5% hipertensión gestacional y 6.3% preeclampsia. Hasta la fecha se desconoce si la asociación de DG con trastornos hipertensivos refleja la existencia de una vía causal común, pues ambos se ha comprobado están relacionados con resistencia a la insulina, procesos inflamatorio y patrones de depósito de grasa. [6]

☞ Tratamiento

En su estudio clásico, O'Sullivan propuso que la morbilidad y mortalidad asociada con la diabetes gestacional podrían prevenirse mediante el diagnóstico y tratamiento oportunos; esto se ha comprobado en varias ocasiones, un estudio clínico aleatorizado reciente, el Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) comprobó que el tratamiento estándar de la DG disminuyó la morbilidad y la mortalidad perinatales, al hacer la comparación con un grupo control sin intervención terapéutica. [15]

Tradicionalmente, el abordaje terapéutico de la diabetes gestacional (no descompensada), es escalonado, iniciando con un régimen dietético personalizado considerando talla, índice de masa corporal, edad gestacional e incremento de ponderal recomendado (*Tabla 4*).

Reservando así, el tratamiento farmacológico para aquellas pacientes en las que las modificaciones nutricionales no fueron suficientes para alcanzar las metas de control glicémico (*Tabla 5*), cuya definición en los artículos publicados muestra variaciones tan frecuentes y arbitrarias como las reportadas en las estrategias de tamizaje y diagnóstico de diabetes gestacional.

Durante décadas, la insulinoterapia ha sido considerada como el tratamiento farmacológico de primera elección (*Tabla 6*), sin embargo, conlleva inconvenientes para la paciente, tales como: esquemas con múltiples inyecciones al día, riesgo de hipoglucemia, incremento ponderal, por citar algunos. Los hipoglucemiantes orales resultan entonces una alternativa terapéutica atractiva, el más estudiado hasta ahora durante la gestación es la metformina, esta mejora la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos, disminuye la gluconeogénesis hepática, su administración no se asocia con hipoglucemia ni incremento ponderal. La dosis inicial de insulina recomendada se basa en el peso materno, pudiendo calcularse a 0.7 U / kg de peso actual durante el primer trimestre; 1 U / kg de peso actual en el segundo trimestre y 1.2 U / kg de peso actual en el tercer trimestre.

Una vez calculada la dosis total de insulina en 24 horas, 2/3 se administraran antes del desayuno (2/3 de esta de insulina NPH y 1/3 de insulina rápida). 1/3 antes de la cena (la mitad de insulina NPH y la otra mitad de insulina regular).

Todos los regímenes requieren monitorización estrecha y ajustes basados en los niveles de glucosa, alimentos consumidos y nivel de actividad física.

Aunque la metformina cruza la barrera placentaria, su empleo durante el segundo y tercer trimestre parece ser seguro. Los estudios publicados hasta ahora no han demostrado un mayor riesgo de malformaciones fetales mayores. La dosis inicial de metformina puede ser de 500 mg / día, hasta un máximo de 2000 mg/ día. El segundo hipoglucemiante valorado con mayor frecuencia en los estudios de pacientes diabéticas gestacionales es la gliburida , siendo una dosis inicial apropiada 1.25 a 2.5 mg / día, pudiendo incrementarse de forma gradual hasta un máximo de 10 mg / día.

Algunos factores asociados a falla terapéutica de los hipoglucemiantes orales en pacientes diabéticas gestacionales son : diagnostico temprano de diabetes gestacional, edad materna mayor de 35 años, multiparidad, niveles de glucosa en ayuno significativamente elevados. Se ha reportado también , que la falla terapéutica es mas común con metformina comparada con gliburida (25 – 46% respectivamente) . La literatura disponible hasta este momento, no ha podido establecer diferencias substanciales en los resultados maternos o neonatales de los grupos tratados con insulina versus hipoglucemiantes orales.

Justificación

Por mucho tiempo se ha establecido la asociación entre hiperglicemia y resultados perinatales adversos. El riesgo también se incrementa para la gestante, con una mayor incidencia de diabetes posparto, intolerancia a los carbohidratos, así como alteración en el metabolismo lipídico, especialmente si requirieron tratamiento con insulina durante la gestación.

Existe también, una fuerte asociación entre DG y la mortalidad perinatal (incluyendo muertes fetales y neonatales). Todas, complicaciones potencialmente evitables con un adecuado control glicémico. En aquellos casos en los que las modificaciones dietéticas no han sido suficientes para alcanzar las metas de control glicémico, la insulino terapia ha sido la modalidad terapéutica de primera línea. Sin embargo, el reto que implica para nuestras pacientes la modificación de un estilo de vida establecido décadas atrás (tratamiento dietético) ; los inconvenientes y barreras de la insulino terapia (requerir adiestramiento, costos adicionales como por ejemplo, jeringas especiales, el riesgo potencial de hipoglucemia, rechazo a múltiples inyecciones, aumento de peso, lipodistrofia y necesidad de rotar el sitio de administración) justifican la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas que favorezcan el apego de nuestras pacientes, disminuyan los costos, sin sacrificar su eficacia para alcanzar un adecuado control metabólico, pero especialmente sin incrementar el riesgo de resultados perinatales adversos.

Por otra parte, el uso de hipoglucemiantes orales en el tratamiento de la DG refractaria al manejo dietético, ha sido históricamente rechazado por la comunidad médica, sobre la base de pocos estudios de tipo observacional con serias deficiencias metodológicas.

Como ejemplo, en Estados Unidos de Norteamérica , el uso de HGO en el tratamiento de la DMG fue contraindicado, sobre la base de tres premisas que hoy en día no tienen evidencia científica que las respalde:

1. Mayor frecuencia de malformaciones congénitas
2. Probable inducción de macrosomía fetal, secundaria a la estimulación directa del páncreas fetal con la consecuente hiperinsulinemia

3. Mayor frecuencia de hipoglicemias neonatales secundarias a hiperinsulinemia fetal.

Se ha demostrado que la DMG y la diabetes mellitus tipo 2 comparten una fisiopatología similar, con aumento de la resistencia a la insulina, mal control de la gluconeogénesis hepática y una respuesta de las células beta pancreáticas disminuida, es posible plantear que los hipoglucemiantes orales (gliburida o metformina) serían una terapia segura, efectiva, de bajo costo y de fácil uso ambulatorio en gestantes con DG que no respondan a régimen dietético.

Estas controversias justifican la elaboración de este trabajo, cuya finalidad es evaluar la mejor evidencia disponible en la literatura respecto a si existen diferencias en el control glicémico y resultados perinatales en las pacientes diabéticas gestacionales tratadas con insulina versus hipoglucemiantes orales.

Otro aspecto relevante de este trabajo que pudiera resultar útil en nuestra práctica clínica, es el tratar de definir un perfil (criterios de elegibilidad) para cada opción terapéutica (hipoglucemiantes / insulina) basado en el hecho de que la literatura consultada reporta que alrededor del 20% de las pacientes diabéticas gestacionales tratadas solo con hipoglucemiantes orales, no alcanzan las metas de control glicémico, siendo necesario administrar insulina en monoterapia o combinada con los hipoglucemiantes orales en promedio 2-3 semanas después de iniciado el tratamiento farmacológico, lo que supone un mayor tiempo de exposición fetal a un ambiente de hiperinsulinemia-hiperglucemia.

La definición de este perfil, nos permitiría identificar de forma oportuna aquellas pacientes que se beneficiarían de una terapia más agresiva, mejorando el efecto del tratamiento farmacológico sobre el control glicémico y por tanto sobre los resultados perinatales, evitando la pérdida de tiempo valioso (2-3 semanas) cuando se trata de prevención de resultados perinatales adversos.

Objetivos

Mediante una revisión extensa de la literatura disponible, con la mejor calidad metodológica, se pretende resolver las siguientes preguntas:

1. ¿ Existe alguna diferencia en el control glicémico alcanzado en pacientes con diabetes gestacional tratadas con Insulina versus hipoglucemiantes orales ?
2. ¿ Son diferentes los resultados perinatales en pacientes diabéticas gestacionales tratadas con insulina versus hipoglucemiantes orales ?
3. ¿ Cuáles son los efectos secundarios mas frecuentes en las pacientes con diabetes gestacional tratadas con hipoglucemiantes orales que afectan el apego al tratamiento?
4. ¿ Cuáles son los efectos secundarios mas frecuentes en las pacientes con diabetes gestacional tratadas con insulina que afectan el apego al tratamiento?
5. ¿ Es posible definir un perfil (criterios de elegibilidad) para cada opción terapéutica (hipoglucemiantes / insulina) ?

Metodología

∞ Criterios de inclusión

- Estudios clínicos aleatorizados de pacientes con feto único y diagnóstico de diabetes gestacional en los cuales, la intervención a comparar sea , el tratamiento con insulina vs hipoglucemiantes orales.
- Evaluar al menos uno de los siguientes resultados: Muerte fetal intrauterina , muerte neonatal temprana, hipoglicemia neonatal sintomática y asintomática, hiperbilirrubinemia neonatal, peso al nacimiento, macrosomía, trauma obstétrico. Admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales. Control glicémico materno. Hipoglicemia materna. Cetoacidosis. Complicaciones hipertensivas. Tasa de cesáreas.

∞ Criterios de exclusión

- Resultados en animales y no en humanos.
- Cohortes retrospectivas
- Menos del 90% de la muestra diagnosticada como Diabetes gestacional
- Pérdida de más del 10% de la muestra durante el seguimiento.
- Estudio del desenlace en diabéticas pregestacionales.
- Estrategia de tamizaje y/o diagnóstico diferente a CTOG con carga de 75 o 100 g o en su defecto, no descrita de forma detallada en la metodología.

∞ Tipo de participantes

Mujeres embarazadas con feto único, diagnóstico de diabetes gestacional con CTOG con carga de 75 o 100 g cuyo tratamiento dietético no fue suficiente para alcanzar las metas de control metabólico establecidas por los autores.

☞ Tipo de Resultados

Tabla 7. Tipo de Resultados a evaluar.

PRIMARIOS		SECUNDARIOS	
MATERNO	FETAL / NEONATAL	MATERNO	FETAL
Control glicémico	Muerte fetal Muerte Neonatal Hipoglucemia Hiperbilirrubinemia Macrosomia	Complicaciones hipertensivas Tasa de cesáreas Características de las pacientes que requirieron tratamiento metformina+insulina	Peso al nacimiento Admisión a UCIN

☞ Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas, en las bases de datos Medline, EMBASE, y Cochrane para citas relevantes, combinando los términos : I(Gestational diabetes) AND (drug therapy) AND clinical trial ; IComparing AND hypoglycaemic agents" OR "hypoglycemic agents " AND OR "insulin" AND OR "management" AND OR " diabetes, gestacional" MeSH Gestational diabetes and oral diabetes agents or insulin. Perinatal outcome.(Figura 1)

☞ Método de Revisión

Se encontraron un total de 216 artículos, aplicando los términos ya descritos. Basados en la información disponible en el título y abstract, se realizó una preselección 30 artículos; de los cuales 18 se emplearon para la redacción del de marco teórico, antecedentes y justificación. De los 12 artículos restantes se excluyeron para este trabajo 4 por no cumplir con los criterios de inclusión, solo 8 artículos cumplieron con los criterios establecidos para ser considerados dentro de nuestra revisión (Tabla 8). La tabla 9 muestra los criterios diagnósticos y los puntos de corte considerados para iniciar tratamiento farmacológico.

☞ Calidad Metodológica

Los estudios incluidos en esta revisión serán valorados en cuanto a su calidad metodológica (*Tabla 10.*) y catalogados de acuerdo a los establecido por North of England Evidence Based Guideline Development Project, 1996 como sigue:

Categorización de la Evidencia

I: Ensayos clínicos controlados aleatorizados, metaanálisis o revisiones sistemáticas bien diseñados.

II: Estudios controlados no aleatorizados bien diseñados (cohortes, casos y controles).

III: Estudios no controlados o consenso.

Fuerza de las recomendaciones

A Basadas directamente en evidencia de categoría I.

B Basadas directamente en evidencia de categoría II, o extrapoladas a partir de evidencia de categoría I.

C Basadas directamente en evidencia de categoría III, o extrapoladas a partir de evidencia de categoría I o II.

Resultados

Este trabajo, comprende la revisión de 8 ensayos clínicos aleatorizados incluyendo un total de 1972 pacientes diagnosticadas con diabetes gestacional, en 472 pacientes se compara el tratamiento con gliburida versus insulina (233 asignadas a gliburida y 239 a insulina); en 1739 pacientes la intervención evaluada fue el tratamiento con metformina (752) versus insulina (987).

I. Resultados Obstétricos

I.I Resultados Maternos

✎ Primario : Control glicémico

El control glicémico fue evaluado en 5 de los estudios incluidos, en cuanto a los niveles de glucosa en ayuno, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento (*Figura 2*). ($P_{\text{heterogeneidad}} = 0.76$, $n = 1458$, $P = 0.03$, $SMD = 0.12$, $95\%CI [0.01 \text{ to } 0.22]$).

No hubo diferencia significativa en el control glicémico postprandial (*Figura 3*) entre las pacientes tratadas con hipoglucemiantes orales e insulina ($P_{\text{heterogeneidad}} = 0.02$, $n = 1458$, $P = 0.005$, $SMD = -0.15$, $95\%CI [-0.25 \text{ to } -0.05]$).

Solo 4 estudios reportaron niveles de Hb_{A1c} (*Figura 4*), no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento, ($P_{\text{heterogeneidad}} = 0.00001$, $n=1390$, $P=0.38$, $SMD= -0.05$, $95\%CI [-0.16 \text{ to } 0.06]$).

Respecto a la proporción de pacientes que alcanzaron las metas control glicémico en monoterapia con hipoglucemiantes orales, los resultados reportados son variables. En los estudios realizados por Langer, Silva y Tertti en promedio el 80% de las pacientes alcanzaron estas metas. El estudio realizado por Rowan reporta la proporción mas alta de monoterapia insuficiente con un 46.3% de pacientes asignadas al grupo tratado con metformina que requirieron tratamiento suplementario con insulina, seguido por Ijäs con un 31.9% y Spaulonci con un 26.08%; mientras que en el estudio realizado por Niromanesh

solo el 14 % requirió tratamiento suplementario.

☞ Secundario : Trastornos hipertensivos

Este desenlace se evalúa solo en 4 de los estudios incluidos en este trabajo (Rowan , Niromanesh, Terti, Spaulonci) .Se consideraron 2 variantes de presentación clínica : Hipertensión gestacional y preeclampsia. La incidencia de estas complicaciones entre ambos grupos de tratamiento , no mostró diferencias estadísticamente significativas . Hipertensión gestacional , $P_{\text{heterogeneidad}}=0.56$, 3 estudios, $n=1111$, $P=0.01$, $OR= 0.49$, 95% CI [0.28 to 0.86]); (*Figura 5*) ; Preeclampsia ($P_{\text{heterogeneidad}}=0.45$, 4 estudios, $n=1203$, $P=0.24$, $OR=0.77$, 95%CI [0.50 to 1.19]); (*Figura 6*). Sin embargo , resulta importante señalar que los estudios a partir de los cuales se obtienen estos resultados compararon metformina versus insulina. Es decir, estos resultados no pueden generalizarse a las pacientes tratadas con gliburida.

☞ Secundario : Vía de nacimiento (Cesárea).

5 de los estudios incluidos reportaron la vía de nacimiento, nuestro análisis no encontró diferencia significativa en la incidencia de cesáreas entre las pacientes tratadas con hipoglucemiantes comparado con insulina, ($P_{\text{heterogeneity}}=0.13$, 5 estudios, $n=635$, $P=0.24$, $OR=0.76$, 95%CI [0.67 to 1.34]); (*Figura 7*).

I.II Resultados Fetales - Neonatales

☞ Primario : Muerte fetal intrauterina y neonatales

En 4 de los estudios considerados en este trabajo este desenlace no fue evaluado ni reportado (Silva, Ijäs, Niromanesh, Spaulonci). En el estudio realizado por Langer y colaboradores se reporta 1 muerte neonatal y fetal en cada grupo de tratamiento (sin especificar la causa de esta), y al comparar ambos grupos no se encontró diferencia respecto a la incidencia de muertes fetales intrauterinas ($OR, 1.01$; 95% CI, 0.06–16.26) y neonatales ($OR, 1.01$; 95% CI, 0.06–16.26). (*Figura 8 y 9*).

En el estudio realizado por Rowan se reporta solo 1 muerte fetal a las 29 sdg en una paciente reclutada a las 20 sdg con HbA1c de 10.2% asignada al grupo de tratamiento con insulina y cuya examinación postmortem concluyó que se trataba de un síndrome de Budd Chiari. Por último, en el estudio realizado por Terti, se reporta una muerte fetal a las 39

sdg en el grupo asignado a metformina, con un peso al nacimiento de 4260 g , considerada en el estudio como secundaria a accidente de cordón (circular de cordón apretada a cuello y cuerpo). Estos datos no fueron considerados para el análisis estadístico de este desenlace, pues lo reportado en los ensayos clínicos , no permite identificar una relación causal entre las intervenciones terapéuticas comparadas y la mortalidad fetal / neonatal.

☞ **Primario : Hipoglucemia neonatal.**

En cuanto a este desenlace, tal y como se describe en el marco teórico, los criterios para definir hipoglucemia neonatal y su severidad son heterogéneos entre los estudios revisados, para el análisis de esta variable consideramos 2 formas de presentación : hipoglucemia leve (aquella que no ameritó la administración parenteral de glucosa para su tratamiento) y severa (los casos que requirieron la administración parenteral de glucosa u otra maniobra para su reversión). La incidencia de hipoglucemia (leve y severa) en el grupo tratado con hipoglucemiantes fue discretamente menor en las pacientes a las que se administró metformina y ligeramente mayor en las pacientes en las que se utilizó gliburida al compararse con las pacientes tratadas con insulina, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa entre los ambos grupos de tratamiento para las 2 formas de presentación consideradas . Hipoglicemia leve. ($P_{\text{heterogeneidad}}=0.08$, 5 estudios, n=1519, $P=0.55$, OR=0.92, 95%CI [0.69 to 1.23]) *Figura 10* ; Hipoglicemia severa. ($P_{\text{heterogeneidad}}=0.08$, 5 estudios, n=1519, $P=0.23$, OR=0.81, 95%CI [0.57 to 1.15]) *Figura 11*.

☞ **Primario: Hiperbilirrubinemia**

Similar a lo que sucede con la hipoglucemia neonatal, los criterios para definir hiperbilirrubinemia y su severidad son heterogéneos. Este desenlace fue evaluado en 7 de los 8 estudios incluidos, para el análisis de esta variable consideramos 2 formas de presentación : Hiperbilirrubinemia que no amerita fototerapia e hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia para su manejo. Para la incidencia de ambas formas de presentación no se encontró diferencia significativa entre los 2 grupos de tratamiento. Hiperbilirrubinemia sin ameritar fototerapia ($P_{\text{heterogeneidad}}=0.06$, 4 estudios, n=857, $P=0.97$, OR=0.99, 95%CI [0.60 to 1.63]); (*Figura 12*); Hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia ($P_{\text{heterogeneidad}}=0.71$, 4 estudios, n=1208, $P=0.67$, OR=0.92, 95%CI [0.62 to 1.35]); (*Figura 13*).

☞ **Primario: Macrosomía**

Todos los estudios incluidos en nuestro trabajo evaluaron este desenlace. Para cualquiera de los criterios empleados para definir macrosomía en estos estudios (peso al nacimiento de 4000 g o más , mayor de 4500g, o superior al percentil 90 para la edad gestacional) , no se encontró una diferencia significativa en la incidencia entre ambos grupos de tratamiento. ($P_{\text{heterogeneidad}}=0.06$, 8 estudios, $n=1972$, $P=0.98$, $OR=1$, $95\%CI [0.76 \text{ to } 1.31]$); (*Figura 14*); aunque clínicamente, parece haber una mayor incidencia de este resultado en las pacientes tratadas con gliburida.

☞ **Secundario : Peso al nacimiento.**

Todos los estudios incluidos evaluaron este resultado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento, (*Figura 15*). ($P_{\text{heterogeneity}} < 0.00001$, $n = 1968$, $P = 0.40$, $SMD = 0.04$, $95\%CI [-0.05 \text{ to } 0.13]$)

☞ **Secundario : Admisión a UCIN**

Los estudios realizados por Langer, Ijäs, Niromanesh, Mesdaghinia y Tertti (5) evaluaron este desenlace. Únicamente en el estudio realizado por Mesdaghinia la diferencia fue estadísticamente significativa, con 13 neonatos del grupo tratado con insulina admitidos en la unidad de cuidados intensivos, comparado con 4 neonatos del grupo tratado con metformina, siendo las principales indicaciones en orden de frecuencia: hiperbilirrubinemia que amerita fototerapia, dificultad respiratoria e hipoglucemia. Nuestro análisis estadístico no reveló una diferencia significativa en la incidencia de neonatos trasladados a la unidad de cuidados intensivos entre ambos grupos de tratamiento, ($P_{\text{heterogeneidad}} = 0.16$, 5 estudios, $n=1079$, $P=0.02$, $OR=0.65$, $95\%CI [0.46 \text{ to } 0.92]$), (*Figura 16*).

II. Efectos Secundarios.

☞ **Efectos secundarios más frecuentes en las pacientes con diabetes gestacional tratadas con hipoglucemiantes orales que afectan el apego al tratamiento .**

Estos efectos se reportan en 6 estudios (Langer, Rowan, Ijäs, Niromanesh, Tertti y Spaulonci) su incidencia varia entre 0.27 y 45.65 % , (Tabla 11). En el estudio realizado por

Langer (gliburida vs insulina) , el único con resultados para gliburida en cuanto a este desenlace se refiere, se reporta una menor incidencia de hipoglucemia materna del (1.9%) respecto al grupo tratado con insulina, siendo estadísticamente significativo, con un valor de $P= 0.003$

En el resto de los estudios que evalúan este desenlace en pacientes tratadas con metformina vs insulina (Rowan, Ijäs, Niromanesh, Tertti, Spaulonci) los efectos secundarios que ameritaron reducir la dosis en mg/ día administrados o incluso suspender el tratamiento con metformina y sustituirlo por insulina , fueron los síntomas gastrointestinales (diarrea, náusea y vómito) . Spaulonci reporta la mayor incidencia de efectos secundarios en pacientes tratadas con metformina (45.65%), distribuidos de la siguiente manera : 38% náusea, 33% incremento de la frecuencia de movimientos peristálticos, 14.28% triada clásica : náusea, vómito e incremento de la frecuencia de movimientos peristálticos; solo 1 paciente (4.76%) solicitó suspender la administración de metformina para iniciar insulino terapia por presentar epigastralgia y constipación . En 2 casos (Rowan e Ijäs) este fármaco tuvo que ser suspendido por encontrar elevación de enzimas hepáticas no atribuible a otras causas.

Quizá los datos mas relevantes y con mayor reflejo de la realidad de nuestra práctica clínica son los reportados por Rowan y colaboradores, donde no solo los efectos secundarios tuvieron repercusión sobre el apego al tratamiento. Pudiendo observar que la falta de actualización de los profesionales o difusión de la mejor evidencia disponible en cuanto a la seguridad y eficacia de las nuevas estrategias terapéuticas para este problema de salud pública (diabetes gestacional) da lugar a recomendaciones que desalientan el apego al tratamiento. Y , por supuesto , si los profesionales a cargo de estas pacientes no somos capaces de llegar a un consenso o unificar criterios, resulta obvio que las pacientes asignadas a una determinada modalidad terapéutica relativamente “nueva”(como es el caso de la metformina) duden de la seguridad y eficacia de sus efectos sobre la paciente, pero especialmente sobre el feto, optando entonces por la suspensión del tratamiento

☞ Efectos secundarios más frecuentes en las pacientes con diabetes gestacional tratadas con insulina que afectan el apego al tratamiento

Tal como describimos en el apartado anterior, en el estudio realizado por Langer (gliburida vs insulina) , la incidencia de hipoglucemia materna fue mayor en el grupo tratado con insulina 20.1% (41 pacientes) comparado con gliburida (1.9%) que corresponde a solo 4

pacientes. En el resto de los estudios incluidos (Tabla 12), no se reportan efectos secundarios relacionados con la insulino terapia. Sin embargo, cabe señalar , que en el estudio realizado por Tertti, 3 pacientes aleatorizadas a tratamiento con insulina , se rehusaron a iniciar este, por lo que fueron excluidas del estudio; estos datos apoyan los antecedentes descritos en este trabajo sobre las desventajas y barreras de la insulino terapia que repercuten sobre el apego al tratamiento.

∞ Apego al tratamiento.

En el estudio publicado por Rowan y colaboradores se evaluó la aceptabilidad del tratamiento de ambas modalidades terapéuticas (metformina vs insulina) mediante un cuestionario aplicado en el periodo post-parto (durante la visita para reclasificación con CTOG 75g , 6 a 8 semanas después del nacimiento).

En el grupo tratado con metformina el 76.6% de las pacientes elegirían este fármaco para el tratamiento de la diabetes gestacional en un embarazo subsecuente, comparado con el 27.2% de las pacientes tratadas con insulina, con un valor de $p < 0.001$.

Una mayor proporción de pacientes tratadas con metformina (59%) aseguró que la administración del fármaco fue la parte mas sencilla del tratamiento, a diferencia del 35.3% en el grupo tratado con insulina , para este ítem el valor de $p = < 0.001$.

Tan solo una pequeña proporción de pacientes asignadas a tratamiento con metformina respondieron que la parte mas difícil del tratamiento fue la administración del fármaco (10.2%) , a diferencia de lo encontrado en las pacientes con insulino terapia (27.2%), $p < 0.001$.

Todos los ítems evaluados a este respecto resultaron estadísticamente significativos, reflejando claramente la preferencia de las pacientes hacia la metformina, por ser un tratamiento simplificado, cómodo y de menor costo, comparado con la insulina.

∞ Perfil (criterios de elegibilidad) para cada opción terapéutica (Hipoglucemiantes orales / insulina) .

En los estudios realizados por Langer, Silva y Tertti en promedio el 80% de las pacientes alcanzaron las metas de control glicémico bajo monoterapia con hipoglucemiantes orales . Sin embargo, el estudio realizado por Rowan reporta la proporción mas alta de monoterapia insuficiente con un 46.3% de pacientes asignadas al grupo de tratado con

metformina que requirieron tratamiento suplementario con insulina , estas pacientes presentaron un IMC y niveles de glucosa basales mayores respecto al grupo tratado solo con metformina, aunque no se reporta si fueron estadísticamente significativos. En cuanto a resultados perinatales, este estudio no encontró diferencia entre ambos grupos (monoterapia con metformina versus tratamiento combinado) con un valor de $p= 0.33$.

Ijäs y colaboradores reportan que el 31.9% de las pacientes aleatorizadas a metformina requirieron tratamiento suplementario con insulina, estas pacientes presentaron un mayor IMC, concentraciones séricas de glucosa en ayuno también mayores y requirieron tratamiento farmacológico en etapas más tempranas de la gestación, comparado con las pacientes que alcanzaron las metas de control glicémico bajo monoterapia con metformina, sugiriendo que el nivel de resistencia a la insulina en este subgrupo fue superior y de desarrollo temprano durante la gestación o muy probablemente represente un descontrol metabólico crónico (pregestacional) que se exacerba con el estrés orgánico que implica la gestación. En estas pacientes se encontró también una incidencia mas elevada de macrosomía (27.6%) . Estos datos probablemente no fueron estadísticamente significativos por el tamaño limitado de la muestra.

Spaulonci en su estudio reporta que el 26.08% de las pacientes aleatorizadas a tratamiento con metformina requirieron tratamiento suplementario con insulina. Al analizar este subgrupo, los autores encontraron 2 variables estadísticamente significativas; el diagnostico de diabetes gestacional se llevó a cabo en etapas mas tempranas del embarazo (27.55 ± 5.25 sdg) comparado con las pacientes bajo monoterapia con metformina (31.4 ± 2.36 sdg) y $p= 0.030$. A su vez, las concentraciones medias de glucosa una semana antes de iniciar el tratamiento de base (monoterapia con metformina), también fueron mayores respecto a las pacientes tratadas solo con metformina , con un valor de $p < 0.001$. Estos autores realizaron también una análisis de regresión logística, observando que la edad gestacional al momento del diagnóstico (OR 0.71; IC 95% 0.52-0.97; $p= 0.032$), así como la concentración media de glucosa pretratamiento fueron factores predictores de la necesidad de tratamiento suplementario con insulina en pacientes diabéticas gestacionales tratadas inicialmente con metformina.

A diferencia de lo reportado por Rowan, Spaulonci y colaboradores determinaron que el IMC (pregestacional y al inicio del tratamiento farmacológico), así como los niveles de hemoglobina glicada al momento de la inclusión en el estudio y glicemia en ayuno fueron similares en ambos grupos (metformina vs metformina + insulina)

En el estudio realizado por Niromanesh solo el 14 % requirió tratamiento suplementario.

Con el objetivo de definir los criterios de elegibilidad para cada modalidad terapéutica (1. hipoglucemiantes orales, 2. Insulina y 3. tratamiento combinado : hipoglucemiantes orales + insulina), se evaluaron las siguientes características : Edad, índice de masa corporal, etnia, paridad, antecedente personal de diabetes gestacional, antecedente de macrosomía (descendencia), semanas de gestación a las que se realizó el diagnóstico de diabetes gestacional, glucosa sérica en ayuno y 2 horas postcarga en la prueba diagnóstica (curva de tolerancia con carga de 75 o 100g) , Hemoglobina glicada (Hb_{A1c}) al momento del diagnóstico, semanas de gestación a las que se inició el tratamiento farmacológico, incremento ponderal materno durante la gestación y dosis media del fármaco empleado durante el tratamiento. Los resultados se exponen en las *tablas 13 -15*.

En los estudios publicados por Tertti y Spaulonci encontramos la información mas relevante en cuanto a la definición de criterios de elegibilidad para el tratamiento combinado (hipoglucemiantes orales + metformina) basados en criterios estadísticos.

Tertti encontró que las pacientes bajo esta modalidad de tratamiento , la edad materna fue mayor : 33.8 ± 4.9 años comparado con el grupo asignado a metformina (31.4 ± 5 años) con un valor de $p= 0.04$. El diagnóstico de diabetes gestacional se realizó en etapas mas tempranas de la gestación : 25.7 ± 3.2 semanas (monoterapia con metformina : 27.1 ± 2.3 semanas), y como es de esperarse, el inicio del tratamiento farmacológico fue necesario también a una edad gestacional mas precoz : 29.3 ± 2.2 semanas (monoterapia con metformina : 30.6 ± 1.8 semanas) $p= 0.004$; niveles basales de glucosa superiores, inferidos a partir de una mayor concentración de hemoglobina glicada al momento de la aleatorización : 5.6 ± 0.24 % (metformina: 5.44 ± 0.35 %) $p= 0.01$.

Otro dato interesante reportado en este estudio es el análisis de las concentraciones de fructosamina , definida por la OMS como : proteínas plasmáticas (principalmente albúmina e inmunoglobulinas) en su forma cetoamina, como resultado de su glucosilación. Su determinación, refleja los niveles de glucosa plasmática en las últimas 2-3 semanas, siendo este periodo el que determina su utilidad durante la gestación, en la cual, los cambios hormonales modifican la tolerancia a la glucosa de una forma relativamente rápida.

Los resultados de Tertti y colaboradores a este respecto, sugieren que las concentraciones de fructosamina podrían ser de mayor utilidad , comparado con la hemoglobina glicada, para predecir que pacientes ameritarán tratamiento suplementario con insulina.

Las pacientes diabéticas gestacionales con niveles de fructosamina superiores a la media, tienen 4.6 veces mayor probabilidad de necesitar tratamiento combinado comparada con las pacientes con niveles de fructosamina por debajo de la media. Los autores proponen como punto de corte útil en la practica clínica $217\mu\text{mol/l}$, con el cual detectaron el 47% de las pacientes en las que fue necesario implementar el tratamiento combinado. Resultado estadísticamente significativo, con un valor de $p= 0.006$.

Sin embargo este hallazgo no resuelve de todo el problema de la identificación de las pacientes candidatas a tratamiento combinado, pues hasta un 8% de las pacientes en las que fue necesario implementar esta modalidad terapéutica , los niveles de fructosamina fueron inferiores a la media.

Spaulonci y colaboradores encontraron que en las pacientes bajo esta modalidad terapéutica , el diagnóstico de diabetes gestacional se realizó en etapas mas tempranas de la gestación : 27.55 ± 5.25 sdg (monoterapia con metformina : 31.4 ± 2.36 semanas), siendo estadísticamente significativo, $p= 0.030$; las concentraciones medias de glucosa una semana antes de iniciar el tratamiento de base (monoterapia con metformina), también fueron mayores respecto a las pacientes tratadas solo con metformina , con un valor de $p < 0.001$. El análisis de regresión logística implementado en este estudio, mostró que estas 2 variables fueron los factores predictores de tratamiento suplementario en las pacientes inicialmente asignadas a tratamiento con metformina. No encontraron diferencias significativas en cuanto a IMC (pregestacional y al inicio del tratamiento farmacológico), niveles de hemoglobina glicada al momento de la inclusión en el estudio y glicemia en ayuno , siendo similares para ambos grupos (metformina vs metformina + insulina)

Discusión

Nuestros resultados muestran que el grado de control glicémico fue similar en las pacientes tratadas con hipoglucemiantes orales comparado con insulina, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a niveles de glucosa en ayuno, postprandial y hemoglobina glucosilada se refiere.

La incidencia de resultados fetales o neonatales adversos no muestra diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento, especialmente cierto cuando se emplea metformina. Estos resultados deberán interpretarse con cautela en el caso del tratamiento con gliburida, pues una debilidad importante de los estudios que evaluaron su efecto en el tratamiento de la diabetes gestacional es su tamaño muestral limitado (32 pacientes asignadas a tratamiento con gliburida y 36 pacientes aleatorizadas a tratamiento con insulina), aunado a que las perdidas durante el seguimiento , no fueron analizadas por intención a tratar.

Nuestra revisión no encontró ninguna diferencia significativa entre ambos grupos de tratamiento en lo que respecta a la incidencia de complicaciones maternas o nacimiento por cesárea .

Dado que la seguridad y eficacia fueron similares entre ambos grupos de tratamiento (metformina vs insulina), y considerando que existe una vía fisiopatológica común entre diabetes gestacional y la diabetes mellitus tipo 2 (aumento de la resistencia a la insulina, gluconeogénesis hepática anormal y una respuesta disminuida de las células beta pancreáticas), lo que podría inclinar la balanza hacia la elección de una modalidad terapéutica determinada, sería el tomar en cuenta los factores que favorecen el apego al tratamiento.

El único efecto secundario reportado en el tratamiento con gliburida fue hipoglucemia materna asintomática o acompañada de sintomatología leve, siendo la paciente capaz de tomar las medidas pertinentes para su corrección (sin ameritar la asistencia de terceras personas o intrahospitalaria), la incidencia reportada es del 1.9%, considerablemente menor comparado con el grupo bajo monoterapia con insulina (20.1%)

Los efectos secundarios encontrados en el tratamiento con metformina tienen una incidencia variable 0.27 a 45.65%, los mas frecuentes fueron los síntomas

gastrointestinales (diarrea, náusea, vómito). La mayor incidencia de efectos secundarios es la publicada por Spaulonci y colaboradores (45.65% que corresponde a 21 pacientes de los 46 asignados a tratamiento con metformina), distribuidos de la siguiente manera : 38% náusea, 33% incremento de la frecuencia de movimientos peristálticos, 14.28% triada clásica : náusea, vómito e incremento de la frecuencia de movimientos peristálticos; solo 1 paciente (4.76%) solicitó suspender la administración de metformina para iniciar insulino terapia por presentar epigastralgia y constipación. Sin embargo, resulta importante señalar que el resto de ensayos clínicos incluidos muestran una diferencia considerable respecto a la incidencia de efectos secundarios en pacientes tratadas con metformina como sigue: Langer (1.9%), Rowan (8.8%), Ijäs (6.3%) Niromanesh (7.5%), Terti (1.8%). Dada esta notable variación entre lo reportado por los diferentes estudios, resulta imperativo el corroborar los datos publicados por Spaulonci con ensayos clínicos posteriores.

Solo encontramos 1 efecto secundario de la insulino terapia , reportado en el estudio realizado por Langer (gliburida vs insulina) , este corresponde a hipoglucemia materna con una incidencia de 20.1% (10 veces mas frecuente, comparado con gliburida , con tan solo 1.9%). En el estudio realizado por Terti, 3 pacientes aleatorizadas a tratamiento con insulina , se rehusaron a iniciar este.

El cuestionario aplicado por Rowan y colaboradores evaluando la aceptabilidad del tratamiento de ambas modalidades terapéuticas (metformina vs insulina) encontró que las pacientes prefieren el tratamiento hipoglucemiante como primera opción, lo identifican como de sencilla administración , seguro (menor riesgo de hipoglucemia materna), económico y el 76.6 % de las pacientes evaluadas elegirían este fármaco para el tratamiento de diabetes gestacional en un embarazo subsecuente. Todos los ítems evaluados en el cuestionario fueron estadísticamente significativos, reflejando claramente esta preferencia.

Los criterios de elegibilidad para cada modalidad terapéutica (1. hipoglucemiantes orales; 2. Insulina ; 3. tratamiento combinado : hipoglucemiantes orales + insulina), de acuerdo a la información disponible en los artículos incluidos son:

1. Pacientes que podrían beneficiarse de la monoterapia con metformina como tratamiento de primera elección : Entre 29 y 31 años de edad, con grado de insulino-resistencia leve, determinado por un IMC pregestacional normal o menor de 31.5, hemoglobina glucosilada

entre 5.48 – 5.9 % al momento del diagnóstico, niveles de fructosamina sérica menores a $217\mu\text{mol/l}$, glucosa sérica en ayuno 97- 104.4 mg/ dl , glucosa sérica 2 horas postcarga 147.6 – 174.6 mg/ dl (ambas en la curva de tolerancia a la glucosa); diagnóstico de diabetes gestacional entre las 23-26 sdg, inicio de tratamiento farmacológico a las 31 ± 3.1 sdg ; metas con control glicémico alcanzadas con una dosis media diaria de 1500 mg e incremento ponderal durante la gestación entre 8.2 – 11.3 kg .

2. Las candidatas monoterapia con insulina como primera elección corresponderían a pacientes entre 30-34 años de edad, con grado de resistencia a la insulina moderado o superior, determinado por un IMC pregestacional entre 30-34 , hemoglobina glucosilada 5.5 a 6.3 % al momento del diagnóstico, glucosa sérica en ayuno entre 97-107 mg/ dl , glucosa sérica 2 horas postcarga entre 142 - 174 mg/ dl (ambas en la curva de tolerancia a la glucosa); diagnóstico de diabetes gestacional entre 23-26 sdg, inicio de tratamiento farmacológico a las 30 ± 4 sdg y metas con control glicémico alcanzadas con una dosis diaria de insulina entre 10-85 UI; incremento ponderal durante la gestación de 7.9-13-7 kg.

3. Criterios de elegibilidad para el tratamiento combinado (metformina + insulina) Edad mayor de 33 años, con grado de insulino-resistencia moderado, determinado por un IMC pregestacional entre 28 - 35.7 o mayor, hemoglobina glucosilada mayor 5.6 ± 0.24 % , niveles de fructosamina sérica mayores a $217\mu\text{mol/l}$ (ambas al momento del diagnóstico) , glucosa sérica en ayuno 102- 109 mg/ dl o mayor, glucosa sérica 2 horas postcarga 142- 156 mg/dl o mayor (ambas en la curva de tolerancia a la glucosa); diagnóstico de diabetes gestacional a las 25 sdg o antes, inicio de tratamiento farmacológico entre 28-29 sdg y metas con control glicémico NO alcanzadas con una dosis media diaria de metformina de 1500 mg.

Es necesario realizar mas ensayos clínicos multiétnicos comparando las 3 modalidades terapéuticas (1. hipoglucemiantes orales; 2. Insulina ; 3. tratamiento combinado : hipoglucemiantes orales + insulina) para determinar la confiabilidad del perfil de pacientes que se beneficiara de cada una de ellas.

Los datos encontrados en los artículos incluidos resultaron insuficientes para definir los criterios de elegibilidad , pues los valores de las variables consideradas no resultan excluyentes y se traslapan entre ellos. Lo que si debe resaltarse , es que existe una clara tendencia , donde a MAYOR :

- Edad en años

- Grado de resistencia a la insulina, (determinado por un mayor IMC pregestacional, hemoglobina glucosilada , glucosa sérica en ayuno, glucosa 2 horas postcarga)
- Diagnostico de diabetes gestacional en etapas mas tempranas de la gestación

Resulta mas probable que la paciente no alcance las metas de control glicémico en monoterapia con metformina, obteniendo un mayor beneficio de la insulino terapia como primera opción , o el tratamiento combinado (metformina + insulina)

Ahora bien, los datos obtenidos mediante el análisis de regresión logística realizado por Spaulonci y colaboradores, donde las 2 variables que demostraron ser factores predictores de ameritar tratamiento suplementario en las pacientes inicialmente asignadas a tratamiento con metformina (diagnóstico de diabetes gestacional en etapas mas tempranas del embarazo : 27.55 ± 5.25 sdg y concentraciones de glucosa por arriba de la media una semana antes de iniciar el tratamiento de base), pueden considerarse en la práctica clínica como aspectos relevantes a identificar en las pacientes diabéticas gestacionales que no alcanzaron las metas de control glicémico y a las que se iniciará tratamiento farmacológico. Donde , de cumplir con estos 2 criterios, las pacientes serían candidatas a iniciar tratamiento farmacológico combinado , o iniciar una prueba terapéutica breve con metformina como monoterapia, teniendo en mente que esta población tiene una mayor probabilidad de falla terapéutica bajo monoterapia, y considerando entonces no demorar el inicio del tratamiento combinado con el fin de mejorar los resultados perinatales, alcanzando las metas de control glicémico de forma oportuna. Es necesario corroborar la fiabilidad de estos hallazgos con ensayos clínicos adicionales.

Las diferencias observadas respecto a : la proporción de pacientes que ameritaron tratamiento combinado (hipoglucemiantes + insulina) por no alcanzar las metas de control glicémico bajo monoterapia con hipoglucemiantes, y la incidencia variable entre los distintos estudios, podrían estar asociadas a las características étnicas de la población estudiada, donde las variantes genéticas a nivel molecular podrían determinar la respuesta o sensibilidad al fármaco empleado.

Conclusiones

Los resultados en cuanto a control glicémico y desenlaces perinatales fueron similares en ambos grupos de tratamiento, lo que nos permite concluir que los hipoglucemiantes orales, específicamente la metformina, es una alternativa terapéutica segura y con eficacia similar a la observada con insulina en el tratamiento de la diabetes gestacional.

En cuanto a los resultados encontrados en las pacientes tratadas con gliburida, concluimos que parece ser un tratamiento seguro y con resultados perinatales similares a los de las pacientes tratadas con insulina. Sin embargo, la muestra resulta insuficiente para aplicar estos resultados a la población general. Deberán realizarse más estudios clínicos aleatorizados para corroborar estos resultados.

Los efectos secundarios encontrados en este estudio en las pacientes tratadas con metformina tienen una incidencia muy variable 0.27 a 45.65%, 5 de los 6 artículos que evaluaron esta variable reportan una incidencia entre 0.27 y 8.8%. Son los datos reportados por Spauloncin los que muestran la mayor discrepancia, debiendo ser corroborados mediante ensayos clínicos ulteriores.

Los síntomas referidos con mayor frecuencia corresponden a gastrointestinales (diarrea, náusea, vómito, incremento de la frecuencia de movimientos intestinales peristálticos). Sugerimos iniciar el tratamiento con una dosis menor a 1000 mg/ día, e incrementar esta de forma gradual hasta alcanzar la mínima dosis efectiva, la mayoría tolerará satisfactoriamente una dosis de 1000 mg/ día. Muy pocas requerirán la suspensión del fármaco. Resulta imperativo el mantener una vigilancia estrecha de la función renal y hepática en las pacientes antes y durante el tratamiento con metformina.

Para definir los criterios de elegibilidad de cada modalidad terapéutica deberán realizarse ensayos clínicos aleatorizados, dirigidos a establecer puntos de corte excluyentes en las variables que han mostrado significancia estadística en la predicción de falla en pacientes bajo monoterapia con metformina (Edad, IMC pregestacional, Hemoglobina glucosilada al momento del diagnóstico, edad gestacional al momento del diagnóstico).

Mientras tanto, para los clínicos puede resultar útil tener en mente que a mayor grado de resistencia a la insulina, menor probabilidad de alcanzar las metas de control glicémico en

pacientes tratadas solo con metformina. Así como los factores predictores de ameritar tratamiento suplementario en las pacientes inicialmente asignadas a tratamiento con metformina propuestos por Spauloncin (diagnóstico de diabetes gestacional en etapas mas tempranas del embarazo : 27.55 ± 5.25 sdg y concentraciones de glucosa por arriba de la media una semana antes de iniciar el tratamiento de base), de los cuales también deberá corroborarse su utilidad clínica con estudios aleatorizados ulteriores.

Tablas

Tabla 1 . Factores de Riesgo para diabetes gestacional

Factores de Riesgo	OR
Sobrepeso	2
Obesidad	3.7
Antecedente personal de DG	23
Hijo previo macrosómico	3.3
Edad Materna > 25 años	1.4
Edad Materna > 35 años	2.3
Gestación múltiple	2.2
Hispanos	2.4
Síndrome de ovarios poliquísticos	2.9
Padres con diabetes	3.2
Bajo peso al nacimiento (madre)	1.9

Pridjian, Gabriella , Benjamin T. Update on Gestational Diabetes. Obstet Gynecol Clin N Am 37 (2010) 255–267 [8]

Tabla 2. Pruebas de tolerancia a la glucosa utilizadas en el tamizaje y diagnóstico de Diabetes Gestacional.

Nombre	Carga de glucosa (g)	Ayuno necesario	Mediciones	Punto de corte	Numero de resultados anormales para prueba positiva
O'Sullivan	50	No	1 hora	> 140 ó > 130	1
IADPSG	75	Si	Ayuno 1 hora 2 horas	> 92 > 180 > 153	1
OMS	75	Si	Ayuno 2 horas	> 126 > 140	1
ADA	100	Si	Ayuno 1 hora 2 horas 3 horas	> 105 > 190 > 165 > 145	2
Carpenter / Coustan	100	Si	Ayuno 1 hora 2 horas 3 horas	> 95 > 180 > 155 > 140	2

Tabla 3. Complicaciones maternas, fetales y neonatales de la Diabetes Gestacional.

Maternas	Fetales	Neonatales
Hipertensión gestacional y Preeclampsia	Macrosomía - Distocia de hombros - Lesión de plexo braquial - Trauma al nacimiento - Parto prolongado - Aspiración de meconio	Hipoglucemia Hiperbilirrubinemia Hipocalcemia Policitemia
Parto pretermino	Polihidramnios	Dificultad respiratoria e inmadurez pulmonar
Mayor tasa de inducción del trabajo de parto - Hemorragia - Inducción fallida	Parto pretermino	Incremento del riesgo de desarrollar diabetes mellitus , obesidad y síndrome
Cesárea	cardiomiopatía	metabólico en etapas
Parto operatorio : - fórceps - Desgarro perineal grado 3 y 4	Muerte fetal intrauterina	posteriores

Evensen Ann E. Update on Gestational Diabetes Mellitus. Prim Care Clin Office Pract 39 (2012) 83–94 [9]

Tabla 4. Incremento ponderal recomendado de acuerdo a IMC materno

Estado nutricional previo	gannancia ponderal recomendada
Bajo peso IMC < 19.8	12.5 a 18 kg
Peso normal IMC 19.9 – 24.8	11 a 12.5 kg
Sobrepeso IMC 24.9 a 29.9	7 kg
Obesidad IMC > 30	7 kg

Consenso Latinoamericano de Diabetes y Embarazo.

Tabla 5. Metas de control glicémico en pacientes con Diabetes Gestacional

Criterio	mg/ dl
Glucosa en ayuno	< 96 mg/dl < 95 mg/ dl < 92 mg / dl
Postprandial de 1 hora	< 140 mg/ dl < 130 mg/ dl
Postprandial de 2 horas	< 120 mg/ dl
Hemoglucolest - Automonitoreo -	> 20% de valores anormales en 2 ocasiones > 50% de valores anormales.

Niromanesh S. et al. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial.

Diabetes research and clinical practice 98 (2012) 422–429 ^[18]

Tabla 6. Agentes farmacológicos empleados en el tratamiento de Diabetes Gestacional

	INSULINA	GLIBURIDA	METFORMINA
Mecanismo de acción	Captación de glucosa Mediada por receptor Otras acciones	Estimula la liberación de insulina a partir de los islotes pancreáticos	Sensibilidad a insulina Estimula la captación de glucosa inducida por insulina
Inicio del efecto	Varía	1 hr aproximadamente	1 hr aproximadamente
Pico	Varía	4 horas	2-4 hrs
Dosis	Varía	2.5 mg (AM) o cada 12 hrs Incremento semanal de 2.5 mg Hasta maximo 10 mg cada 12 hrs	500 mg (AM) o cada 12 hrs hasta maximo 1000 mg cada 12 hrs
Transporte placentario	Mínimo Solo la fracción unida a anticuerpos	Mínimo a ninguno (Estudios reportan información contradictoria)	si
Categoría FDA	B ^a	C	B
Experiencia (uso durante la gestación)	substantial	Modesta ^o	Limitada
Tasa de falla terapéutica (Necesidad de insulina)	--	20 %	35 %

FDA. Food and Drug Administration.

- ciertos análogos relativamente nuevos en el mercado se consideran categoría C y no se recomienda su utilización durante la gestación .
- Mínima experiencia con su utilización en embarazos menores de 11 sdg. Información disponible hasta el momento insuficiente para determinar el riesgo neonatal.

Pridjian, Gabriella , Benjamin T. Update on Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol Clin N Am* 37 (2010) 255–267 [8]

Tabla 7. Tipo de Resultados a evaluar.

PRIMARIOS		SECUNDARIOS	
MATERNO	FETAL / NEONATAL	MATERNO	FETAL
Control glicémico	Muerte fetal Muerte Neonatal Hipoglucemia Hiperbilirrubinemia Macrosomia	Complicaciones hipertensivas Tasa de cesáreas Características de las pacientes que requieron tratamiento metformina+insulina	Peso al nacimiento Admisión a UCIN

Tabla 8. Características de los estudios incluidos.

Autor	País	Intervención	Pacientes con HGO	Pacientes con insulina	Tratamiento HGO que requirieron insulina	Dosis de Insulina (UI)	Dosis de HGO (mg)	Efectos colaterales HGO	Perdidas en el seguimiento
Lanquer et al (2000)	USA	Gliburida vs Insulina	201	203	8	85-48	9-6	0	0
Silva et al (2007)	Brasil	Gliburida vs Insulina	32	36	6 (18.75%)	NR	NR	0	0
Rowan et al (2008)	Australia	Metformina vs Insulina	363	370	168 (46.3%)	30-90 (50)	1750 - 2500	39	0
Ijäs et al (2010)	Finlandia	Metformina vs Insulina	47	50	15 (31.9%)	30	750 - 2250	5	0
Niromanesh (2012)	Irán	Metformina vs Insulina	86	75	11 (14%)	NR	1000-2500 (1500)	6	12
Mesdaghinia et al (2012)	Irán	Metformina vs Insulina	100	100	22 (22%)	NR	NR	NR	0
Tertti et al (2013)	Finlandia	Metformina vs Insulina	110	107	23 (20.9%)	2-42	500 - 2000	2	4
Spaulonci et al (2013)	Brasil	Metformina vs Insulina	46	46	12 (26.08%)	NR	NR	21	0
Pacientes (n)			985	987					

NR : No reportado.

Tabla 9. Criterios diagnósticos de DG. Criterios para iniciar tratamiento farmacológico

Autor	Criterios diagnósticos DMG					Criterios para iniciar tratamiento farmacológico	
	Carga (g)	Ayuno (mg/dl)	1 hr (mg/dl)	2 hr (mg/dl)	3 hr (mg/dl)	Ayuno (mg/dl)	Postprandial 2hr (mg/dl)
Langer et al (2000)	100	95	180	155	140	95	120
Silva et al (2007)	75	110	-	140	-	90	100
Rowan et al (2008)	75	99	-	144	-	97.2	120.6
Ijäs et al (2010)	75	95.4	198	172.8	-	95.4	120.6
Niromanesh (2012)	100	95	180	155	140	95	120
Mesdaqhina et al (2012)	100	95	180	155	140	95	120
Terti et al (2013)	75	95.4	180	154.8	-	99	140.4 (1 hr)
Spaulonci et al (2013)	75 100	95	180	155	140	95	120

Tabla 10. Calidad Metodológica de los estudios incluidos.

Autor	Aleatorización	Criterios de selección	Intervención	Grupos comparables	Resultados analizados por intención a tratar	Perdidas en el seguimiento	Nivel de evidencia
Langer et al (2000)	Si	Inclusión : Si Exclusión : No	Gliburida vs Insulina	Si	Si	0	IA
Silva et al (2007)	Si	Inclusión : Si Exclusión : Si	Gliburida vs Insulina	Si	No	0	IA
Rowan et al (2008)	Si	Inclusión : Si Exclusión : Si	Metformina vs Insulina	Si	Si	0	IA
Iläs et al (2010)	Si	Inclusión : Si Exclusión : Si	Metformina vs Insulina	Si	Si	0	IA
Niromanesh (2012)	Si	Inclusión : Si Exclusión : Si	Metformina vs Insulina	Si	Si	12 (7.4%)	IA
Mesdaghinia et al (2012)	Si	Inclusión : Si Exclusión : Si	Metformina vs Insulina	Si	No	0	IA
Terti et al (2013)	Si	Inclusión : Si Exclusión : Si	Metformina vs Insulina	Si	Si	4 (1.8%)	IA
Spaulonci et al (2013)	Si	Inclusión : Si Exclusión : Si	Metformina vs Insulina	Si	Si	0	IA

Tabla 11. Efectos secundarios mas frecuentes en las pacientes diabéticas gestacionales tratadas con hipoglucemiantes orales

Autor	Pacientes n (%)	Efecto	Observaciones
Langer et al (2000) Gliburida vs insulina	4 (1.9)	Presentaron concentraciones séricas de glucosa < 40 mg / dl	Ninguna reportó síntomas severos como : confusión, incoordinación, visión doble, cefalea o inestabilidad para tratar sus síntomas por sí mismas. En todas las pacientes, estos niveles de glucosa sérica se encontraron en menos del 6% de todas las determinaciones durante el seguimiento.
Silva et al (2007) Gliburida vs insulina	NR	NR	NR
Rowan et al (2008) Metformina vs insulina	1 (0.27)	--	Tratamiento con metformina suspendido de acuerdo al diseño del estudio por presentar sepsis
	9 (2.46)	---	Tratamiento con metformina suspendido de acuerdo al diseño del estudio por presentar deterioro de la función renal o restricción del crecimiento intrauterino (no se especifica la causa)
	1 (0.27)	Elevación de enzimas hepáticas	Tratamiento con metformina suspendido
	7 (1.9%)	"efectos gastrointestinales"	Tratamiento con metformina suspendido
	5 (1.37)	---	Decidieron suspender el tratamiento con metformina
	4 (1.09)	---	Suspendieron el tratamiento con metformina por indicación de un médico ajeno al ensayo clínico
	32 (8.8%)	"efectos gastrointestinales"	Fue necesario disminuir la dosis diaria de metformina hasta al menos 1000 mg/ día, estrategia tolerada por 31 pacientes. En el caso restante fue necesario suspender la administración de metformina y sustituirla por insulina
Ijäs et al (2010) Metformina vs insulina	1 (2.12)	Diarrea	fue necesario disminuir la dosis de metformina a 1500 mg / día
	1 (2.12)	Elevación de enzimas hepáticas	Tratamiento con metformina suspendido
	3 (6.3)	"Gastrointestinales"	Pacientes bajo tratamiento con metformina + insulina, en las que fue necesario suspender la administración de metformina, continuando en monoterapia con insulina
Niromanesh (2012) Metformina vs insulina	6 (7.5)	Nausea, vómito, diarrea	Todas pudieron tolerar una dosis de al menos 1000 mg / día, sin ameritar añadir insulina a la estrategia terapéutica, alcanzando las metas de control glicémico con mejor apego al tratamiento dietético y ejercicio
Mesdaghinia et al (2012) Metformina vs insulina	NE	NE	NE
Terti et al (2013) Metformina vs insulina	1 (0.9)	Ninguno	Suspendió la administración de metformina por alcanzar las metas de control glicémico con un mejor apego al tratamiento dietético
	2 (1.8)	"Gastrointestinales"	Pacientes en tratamiento con metformina + insulina necesitaron suspender la administración de metformina por efectos gastrointestinales continuando en monoterapia con insulina
Spaulonci (2013) Metformina vs insulina	8 (38)	Náusea	Solo 1 paciente con epigastralgia y constipación decidió suspender la administración de metformina e iniciar tratamiento con insulina
	7 (33)	Incremento de la frecuencia de movimientos peristálticos	
	3 (14.28)	Triada : Náusea, vómito e incremento de la frecuencia de movimientos peristálticos	

NR: No reportado; NE: no evaluado

Tabla 12. Efectos secundarios mas frecuentes en las pacientes diabéticas gestacionales tratadas con insulina

Autor	Pacientes n (%)	Efecto	Observaciones
Langer et al (2000) Gliburida vs insulina	41 (20.1)	Presentaron concentraciones séricas de glucosa < 40 mg / dl	Ninguna reportó síntomas severos como : confusión, incoordinación, visión doble, cefalea o inestabilidad para tratar sus síntomas por sí mismas. En todas las pacientes, estos niveles de glucosa sérica se encontraron en menos del 6% de todas las determinaciones durante el seguimiento.
Silva et al (2007) Gliburida vs insulina	NR	NR	NR
Rowan et al (2008) Metformina vs insulina	NR	NR	NR
Ijäs et al (2010) Metformina vs insulina	NR	NR	NR
Niromanesh (2012) Metformina vs insulina	NR	NR	NR
Mesdaghinia et al (2012) Metformina vs insulina	NE	NE	NE
Terti et al (2013) Metformina vs insulina	3	Ninguno	Se rehusaron a iniciar el tratamiento con insulina una vez aleatorizadas. Fueron excluidas del estudio.
Spaulonci (2013) Metformina vs insulina	NE	NE	NE

NR: No reportado; NE: No evaluado

Tabla 13. Características de las pacientes tratadas con hipoglucemiantes orales

	Hipoglucemiantes orales							
	Langer	Silva	Rowan	Ijäs	Niromanesh	Mesdaqhinia	Tertti	Spaulonci
Edad	29± 7	31.6± 4.1	33.5±5.4	32.3± 5.6	30.7± 5.5	29.6 ± 5.3	31.9±5	31.93± 6.02
IMC	> 27.3 (70%)	27.53± 5.11	35.1± 8.3	31.5± 6.5	28.1±4	27.6	29.4±5.9	28.68± 5.6
Pais/ Etnia	EEUU NEs	Brasil NEs	Australia Blanca / europea 48.2% Polinesia 20.1% India 10.5% Asiática 13.5% Otra/mixta 7.7%	Irán NEs	Asiática Nes	Irán NEs	Finlandia NEs	Brasil NEs
Paridad	Gesta 1 (28%)	2.77± 1.01	Gesta 1 (31.7%)	Gesta 1 38.3%)	Gesta 2 o mas (15%)	NE	Gesta 1(38.2%)	2 (Media)
Antecedente personal de DMG	12%	NR	25.9%	NR	7.5%	NE	NE	NE
Antecedente de hijo macrosómico	18%	NR	22.9%	NR	2.5%	NE	NE	NE
Edad gestacional al momento del diagnóstico	NR	NR	NR	23± 5.7	26 ± 3.5	NR	26 ± 2.5	30.40 ± 3.71
CTOG GSA (mg/dl)	97 ± 14	NR	102.6 ± 21.6	100.8 ± 16.2	104.4 ± 8.6	NR	99 ± 9	NR
CTOG 2 Hr postcarga	174±31	NR	174.6 ±37.8	147.6± 34.2	164.6 ± 28.6	NR	149.4 ±32.4	NR
Hb _{A1c}	5.7 ± 1.3	NR	5.7 ± 0.6	5.9 ± 0.4	5.6 ± 0.6	6.2 ± 1.6	5.48 ±0.34	5.90 ± 0.75
Edad gestacional al inicio del tratamiento farmacológico (SDG)	NR	NR	NR	31 ±3.1	NR	27.9 ± 3.22	NR	32.18 ± 3.70
Incremento ponderal durante la gestación	9.5 ± 7.7	NR	NR	NR	11.3 ± 3.8	NE	8.2 ± 5.3	NR
Dosis media diaria del fármaco	9± 6	NR	2500	NR	1500	NR	1500	NR

NEs: no especificado, NR: no reportado; NE: no evaluado. DG: diabetes gestacional, GSA: glucosa sérica en ayuno; Hb_{A1c}: hemoglobina glucosilada; SDG: semanas de gestación.

Tabla 14. Características de las pacientes tratadas con Insulina

	Insulina							
	Langer	Silva	Rowan	Ijäs	Niromanesh	Mesdaghinia	Tertti	Spaulonci
Edad	30± 6	29.9± 6.02	33 ±5.1	31.7 ± 6.1	31.8 ± 5.1	30.2 ± 5.9	32.1 ±5.4	32.76 ± 4.66
IMC	> 27.3 (65%)	27.94 ± 6.81	34.6 ± 7.2	30.8 ± 5.4	27.1 ±2.1	28.46	28.9 ±4.7	27.99 ± 5.86
País/ Etnia	EEUU NEs	Brasil NEs	Australia Blanca / europea 48.2% Polinesia 20.1% India 10.5% Asiática 13.5% Otra/mixta 7.7%	Irán NEs	Asiática Nes	Irán NEs	Finlandia NEs	Brasil NEs
Paridad	Gesta 1 (29%)	3.12 ± 2.16	Gesta 1 (31.9%)	Gesta 1 (32 %)	Gesta 2 o mas (20%)	NE	Gesta 1 (44.1%)	3 (Media)
Antecedente personal de DMG	11%	NR	21.9%	NR	13.8%	NE	NE	NE
Antecedente de hijo macrosómico	22%	NR	21.4%	NR	6.3 %	NE	NE	NE
Edad gestacional al momento del diagnóstico	NR	NR	NR	23± 5.4	26 ± 3.7	NR	26 ± 2.5	30.63 ± 2.5
CTOG	98± 16	NR	102.6±	97.2±	107.1	NR	97.2	NR
GSA (mg/dl)			21.6	10.8	± 9.2		± 7.2	
CTOG 2 Hr postcarga	174 ±29	NR	169.2 ±37.8	145.8± 32.4	172.5 ± 30	NR	142.2 ±30.6	NR
Hb _{A1c}	5.6 ± 1.2	NR	5.8 ± 0.7	5.9 ± 0.4	5.6 ± 0.7	6.3 ± 1.1	5.51 ±0.34	5.93 ± 0.80
Edad gestacional al inicio del tratamiento farmacológico (SDG)	NR	NR	NR	30 ±4	NR	28.9 ± 3.8	NR	32.05 ± 3.5
Incremento ponderal durante la gestación	9.5 ± 6.8	NR	NR	NR	13.7 ± 3.1	NE	7.9 ± 5.3	NR
Dosis media diaria del fármaco	85 ± 48	NR	50	NR	NR	NR	10 (2-42)	NR

NEs: no especificado, NR: no reportado; NE: no evaluado. DG: diabetes gestacional, GSA: glucosa sérica en ayuno; Hb_{A1c}: hemoglobina glicada; SDG: semanas de gestación. UI: unidades internacionales

**Tabla 15. Características de las pacientes bajo tratamiento combinado
(Hipoglucemiantes orales + insulina)**

	Hipoalucemiantes orales + Sustitución o suplemento con Insulina							
	Langer	Silva	Rowan	Ijäs	Niromanesh	Mesdaghinia	Tertti	Spaulonci
Edad	NR	NR	NR	NR	NR	NE	33.8 ±4.9 p = 0.004	NR
IMC	NR	NR	NR	35.7 ± 5.1	NR	NE	28.2 ±5.8 p= 0.37	27.73 ± 5.35 p= 0.502
País/ Etnia	EEUU NEs	Brasil NEs	Australia Blanca / europea 48.2% Polinesia 20.1% India 10.5% Asiática 13.5% Otra/mixta 7.7%	Irán NEs	Asiática Nes	Irán NEs	Finlandia NEs	Brasil NEs
Paridad	NR	NR	NR	NR	NR	NE	Gesta 1 (34.8%) p=0.77	NR
Antecedente personal de DMG	NR	NR	NR	NR	NR	NE	NE	NE
Antecedente de hijo macrosómico	NR	NR	NR	NR	NR	NE	NE	NE
Edad gestacional al momento del diagnóstico	NR	NR	NR	NR	NR	NE	25.7 ± 3.2 p= 0.004	27.55 ± 5.25 p= 0.03
CTOG GSA (mg/dl)	NR	NR	NR	109.8 ± 19.8	NR	NE	102.6 ± 12.6	NR
CTOG 2 Hr postcarga	NR	NR	NR	156.6 ±39.6	NR	NE	142.2 ± 30.6	NR
Hb _{A1c}	NR	NR	NR	NR	NR	NE	5.6 ±0.24 p= 0.01	6.11 ± 1.17 p= 0.428
Edad gestacional al inicio del tratamiento farmacológico (SDG)	NR	NR	20.4	26 ±5.9	NR	NE	28 (30-36)	NR
Incremento ponderal durante la gestación	NR	NR	NR	NR	NR	NE	NR	NR
Dosis media diaria del fármaco	NR	NR	42	NR	NR	NE	NR	NR

(*) Valores estadísticamente significativos comparados con el grupo asignado a monoterapia con metformina .
NEs: no especificado, NR: no reportado; NE: no evaluado. DG: diabetes gestacional, GSA: glucosa sérica en ayuno; Hb_{A1c}: hemoglobina glicada; SDG: semanas de gestación. UI: unidades internacionales

Figuras

Figura 1. Estrategia de búsqueda.

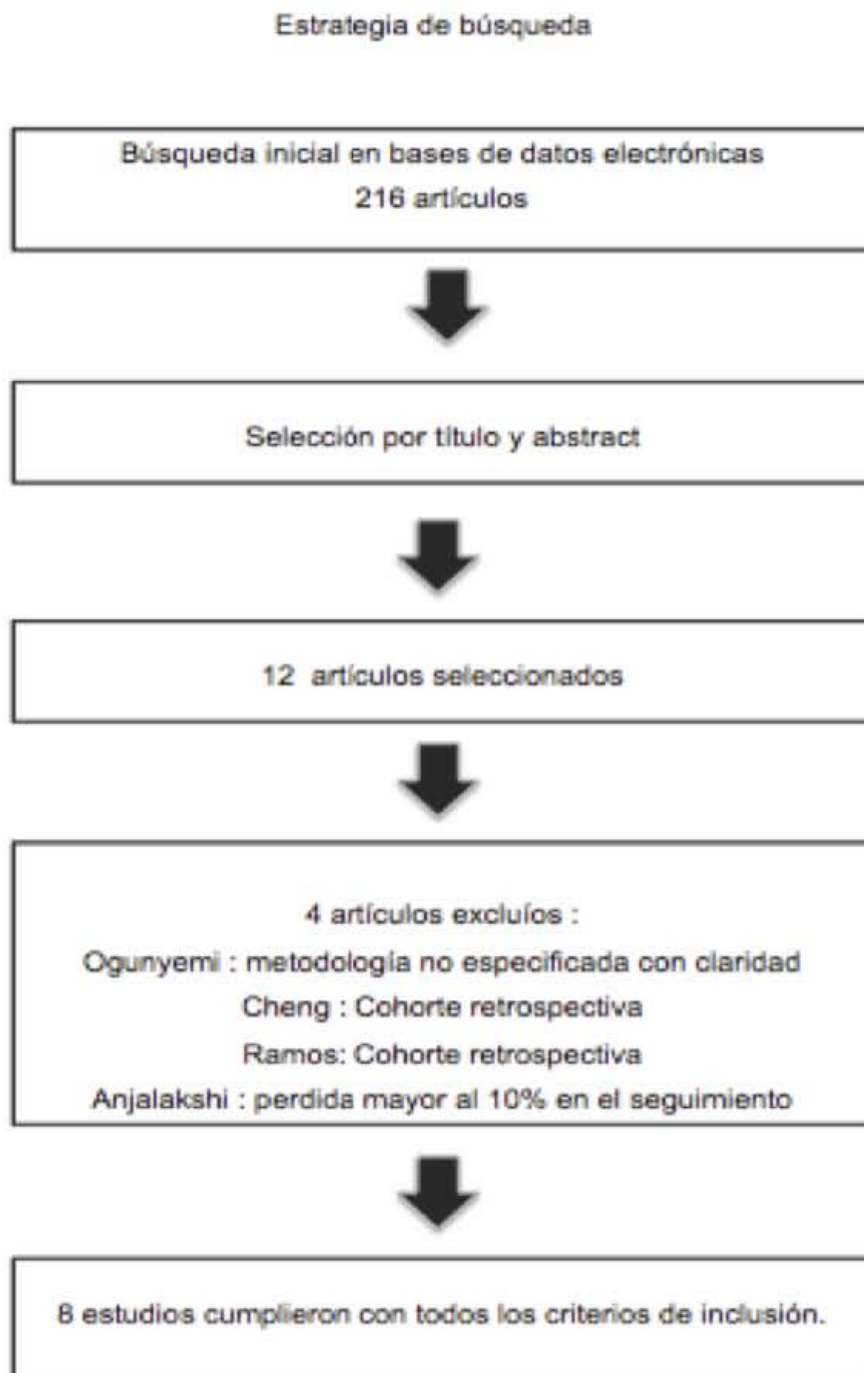


Figura 2. Glicemia en ayuno

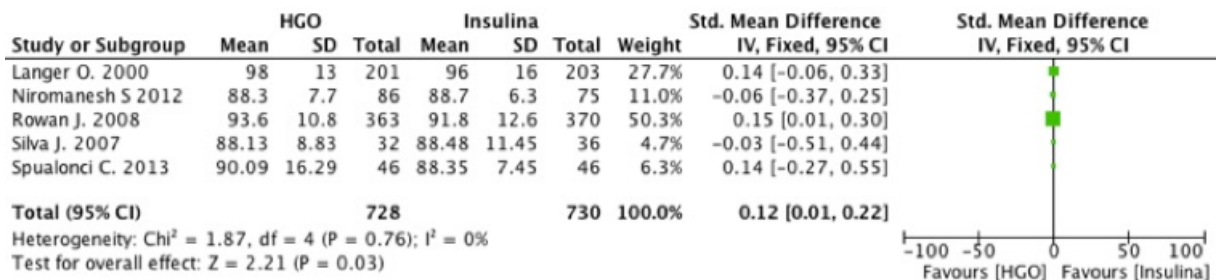


Figura 3. Glicemia postprandial

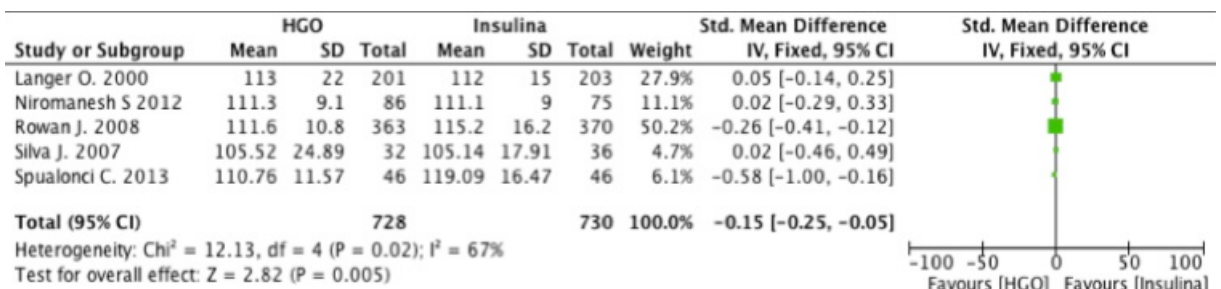


Figura 4. Niveles Hb_{A1c}

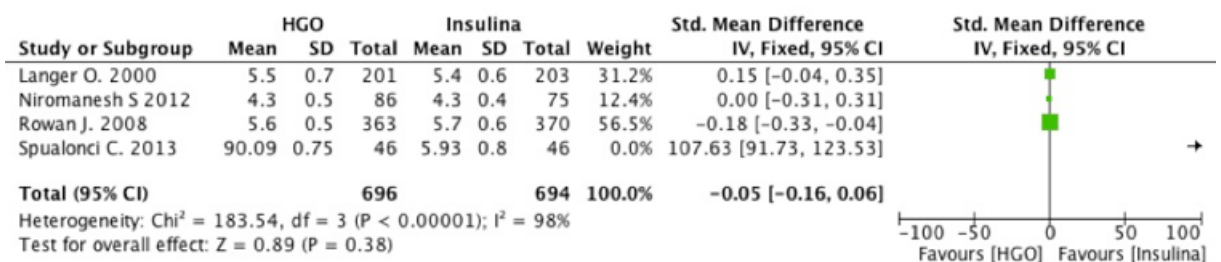


Figura 5. Hipertensión gestacional

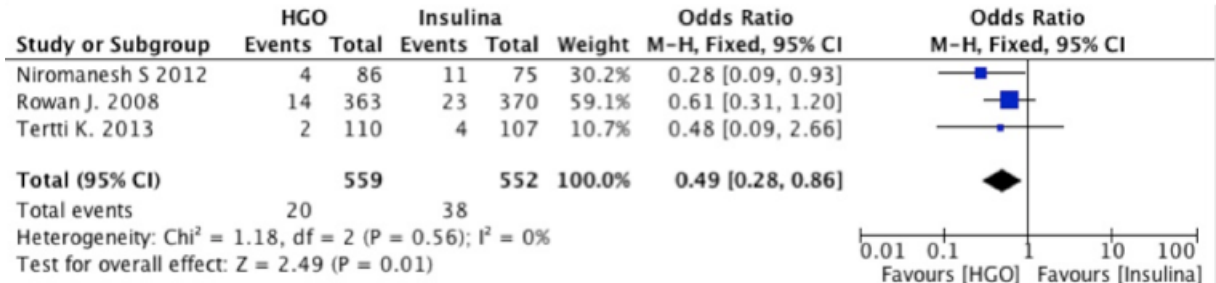


Figura 6. Preeclampsia

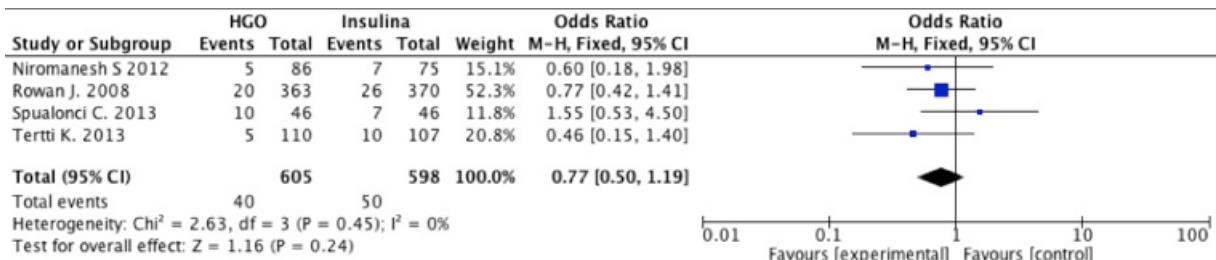


Figura 7. Cesárea

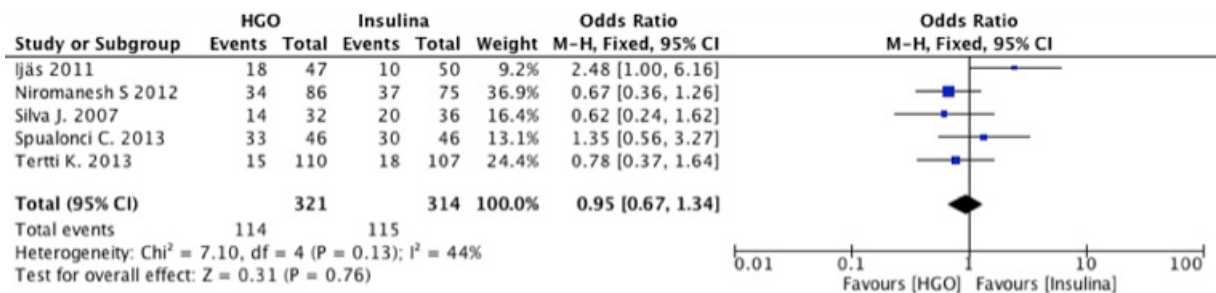


Figura 8. Muerte fetal intrauterina

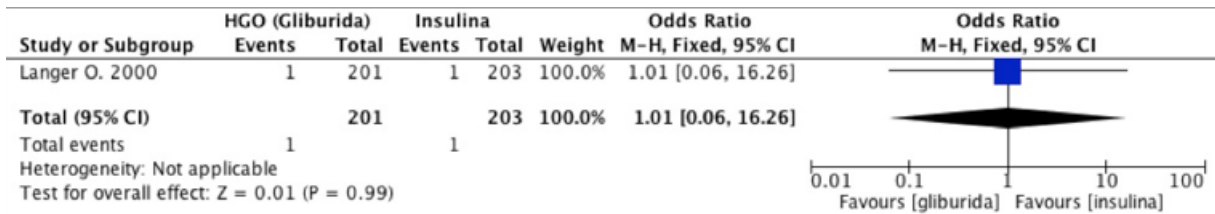


Figura 9. Muerte neonatal

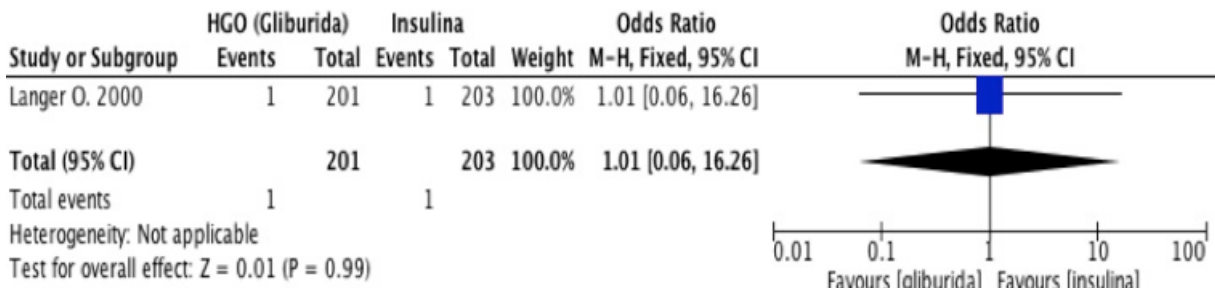


Figura 10. Hipoglucemia leve

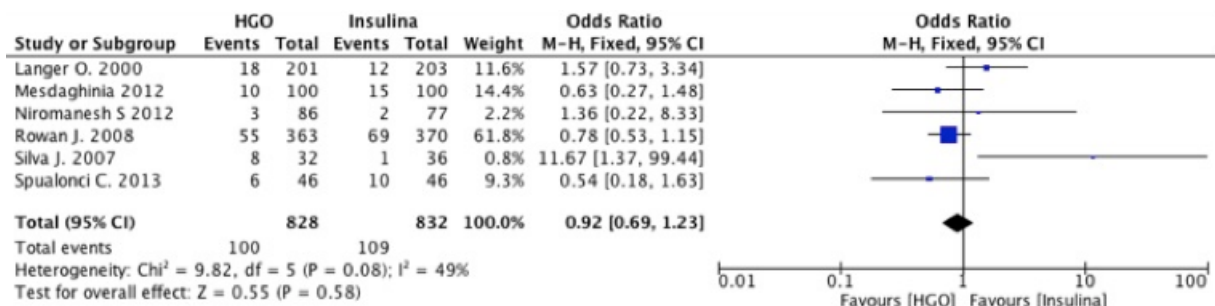


Figura 11. Hipoglucemia severa

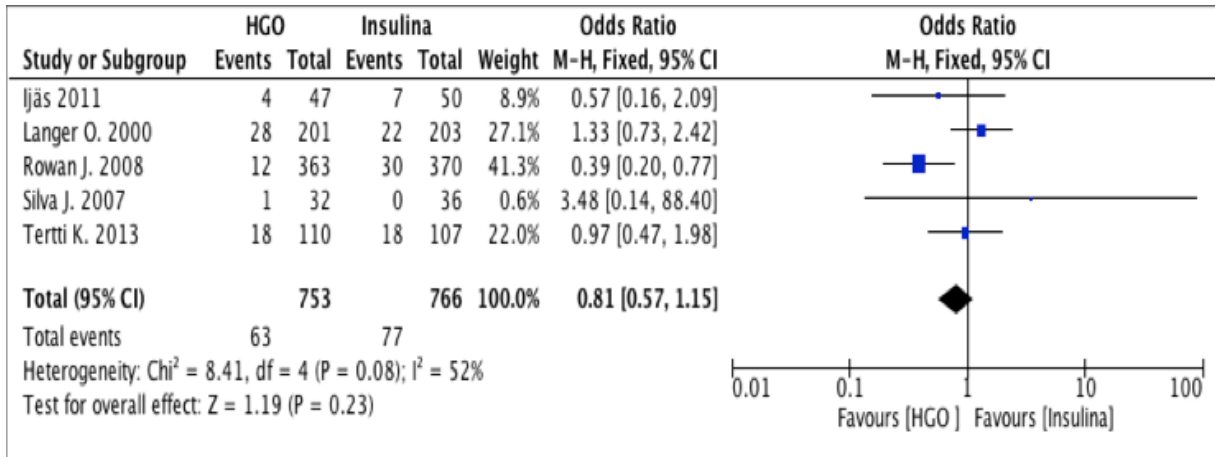


Figura 12. Hiperbilirrubinemia sin ameritar fototerapia

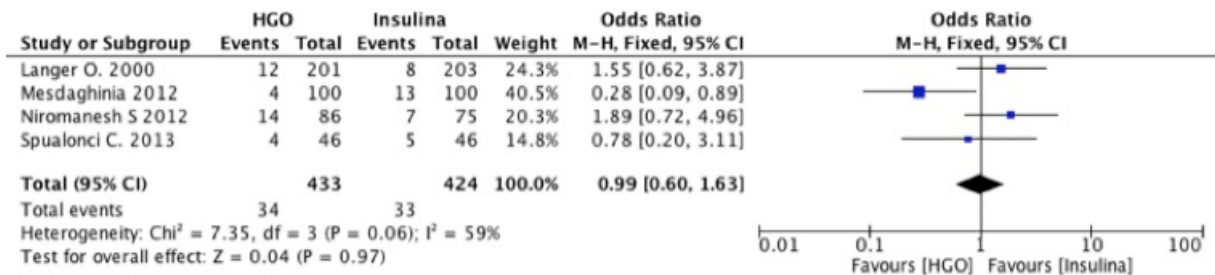


Figura 13. Hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia

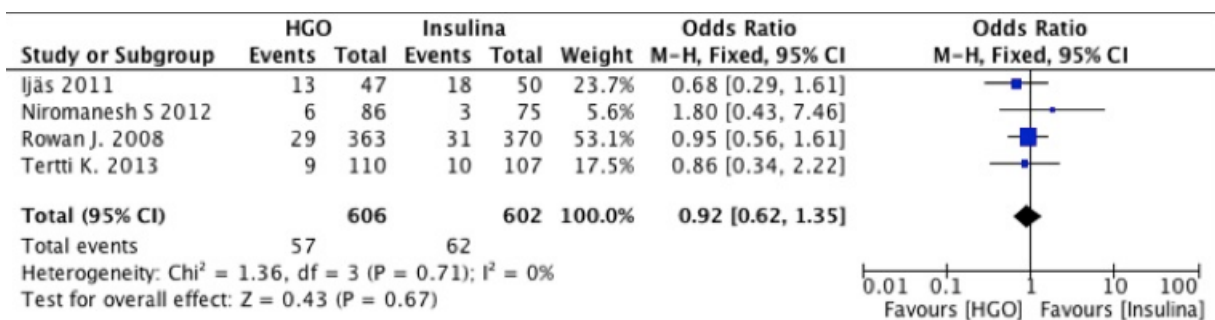


Figura 14. Macrosomía

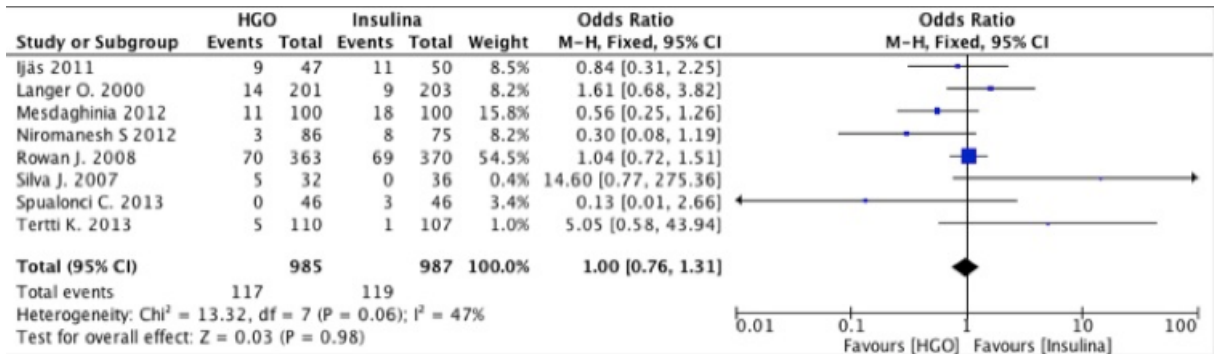


Figura 15. Peso al nacimiento

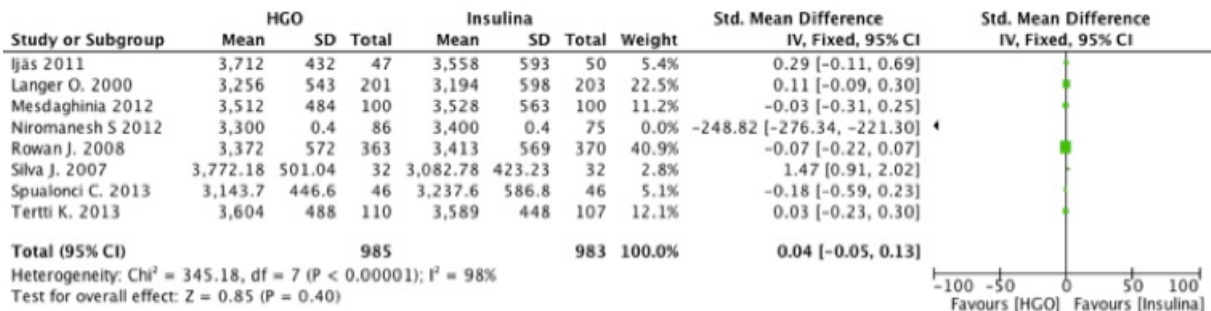
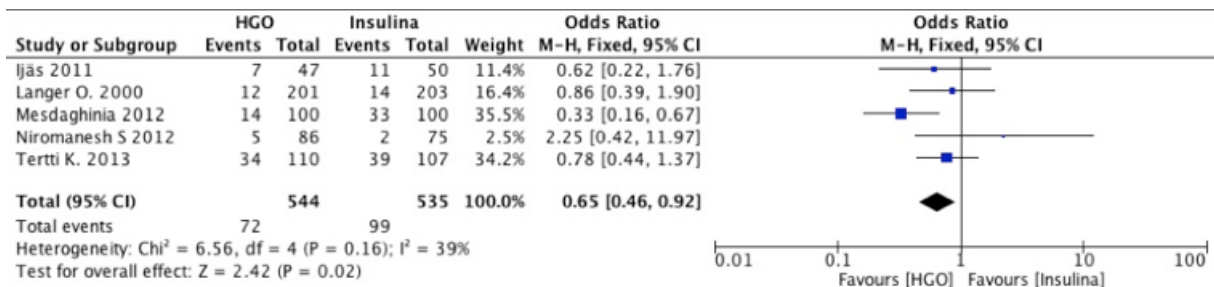


Figura 16. Admisión a UCIN



Apéndice : Extracción de datos

Langer Oded, Conway L. Berkus D. Et al. A comparison of glyburide and insulina in women with gestacional diabetes mellitus. ^[18]	
Diseño del estudio	Aleatorizado abierto
Procedencia	Sn. Antonio Texas. USA
Nivel de evidencia	IA
Objetivos	Establecer información sobre la eficacia de gliburida cuando se emplea en el tratamiento de la diabetes gestacional.
Población	<p>404 pacientes embarazadas con feto único entre 11 y 33 SDG con diagnóstico de DG</p> <ol style="list-style-type: none"> a. prueba de tamizaje con 50 glucosa, positiva (> 130 mg/dl 1 hr postcarga) b. CTOG 100g positiva (2 o mas valores alterados, Carpenter, Coustan) c. En las cuales el tratamiento dietético fue insuficiente para alcanzar las metas de control glicémico (Ayuno < 95 mg/ dl postprandial < 120 mg/ dl) <p>201 gliburida 203 insulina</p> <p>83% hispanos (México – americanos) 12 blancos no hispanos 5 % Negro</p>
Método	<ul style="list-style-type: none"> ✎ Tratamiento asignado de forma aleatoria de acuerdo a una lista generada por computadora para recibir gliburida o insulina ✎ Los detalles sociodemográficos e historia clínica se obtuvieron durante la primera visita ✎ Se indico un régimen dietético de 3 comidas y 4 colaciones diarias. Aporte calórico de 25 Kcal. /Kg. para mujeres obesas y 35 Kcal. / Kg. para mujeres no obesas. De estos 40 -45 % corresponderían a carbohidratos ✎ Adherencia al régimen dicitico evaluado semanalmente en casa consulta ✎ Insulina : dosis inicial de 0.7 U /kg 2 veces al dia, de ser necesario ajuste de dosis semanal. ✎ Gliburida: dosis inicial de 2.5 mg. En caso necesario, incremento de 2.5 mg la siguiente semana y posteriormente 5 mg semanales. Dosis máxima 20 mg ✎ Adiestramiento para monitorización de glucosa ambulatoria 7 veces / dia comenzando 1 semana antes de iniciar el tratamiento. Hb A1c y péptidos C también fueron medidos en ese momento. Con una nueva determinación de Hb A1c en el tercer trimestre.
Estadística	<p>Análisis por intención: tratamiento</p> <p>Chi cuadrada (χ^2) utilizada para comprar diferencias entre los grupos de tratamiento</p> <p>T student para comparar datos numéricos.</p>
Resultados	<p>Maternos :</p> <p>Las concentraciones de glucosa diarias y los valores de hemoglobina glucosilada fueron similares en los dos grupos antes y durante el tratamiento</p> <p>La concentración media (\pm DE) de glucosa plasmática durante las visitas clínicas fue de 102 ± 24 mg /dl en el grupo de glibenclamida y 99 ± 22 mg /dl en el grupo de insulina.</p> <p>8 pacientes tratadas con la dosis máxima de gliburida no logró un control metabólico adecuado por lo que fueron cambiadas al grupo de tratamiento con insulina.</p> <p>4 pacientes del grupo tratado con gliburida y 41 pacientes tratadas con insulina tuvieron concentraciones menores a 40 mg/dl (P = 0.03) En ninguna de las pacientes esta cifra represento mas del 6 % de los valores monitorizados.</p>

Langer Oded, Conway L. Berkus D. Et al. A comparison of glyburide and insulina in women with gestacional diabetes mellitus. ^[18]	
Resultados	<p>Ninguna de las pacientes reporto síntomas severos como : confusión, coordinación pobre, visión doble, cefalea, irritabilidad para ser atendidos.</p> <p>La incidencia de Preeclampsia fue similar en ambos grupos. (6% en ambos grupos)</p> <p>La incidencia de cesárea fue similar en ambos grupos (23% en gliburida vs. 24% en insulina)</p> <p>Resultados neonatales No hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Macrosomía : 11% en el grupo tratado con gliburida , 10% en las pacientes tratadas con insulina No se detectaron niveles de gliburida en las muestras de sangre de cordón , tomadas y procesadas en promedio 8 +/- 4 horas tras la ultima dosis administrada a la madre.</p> <p>DISCUSIÓN El grado de control glucémico y los resultados perinatales fueron esencialmente los mismos para ambos grupos. La falta de diferencias entre los niños nacidos de madres en los dos grupos de tratamiento corroboró los resultados en las madres.</p> <p>La glibenclamida no fue detectada en el suero del cordón umbilical</p> <p>Las mujeres en nuestro estudio fueron tratadas con gliburida y después de la embriogénesis, y las tasas de anomalías fueron similares en ambos grupos</p> <p>la gliburida es una alternativa efectiva en mujeres con diabetes gestacional.</p>
Conclusiones	<p>gliburida es tan eficaz como la insulina en el control glucémico</p> <p>la gliburida es una alternativa efectiva en mujeres con diabetes gestacional.</p>
Comentarios	Seguimiento 100%

SILVA, J. et al. Glibenclamide in the treatment for gestational diabetes mellitus in a compared study to insulin. <i>Arq Bras Endocrinol Metab</i> [online]. 2007, vol.51, n.4 ^[19]	
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado.
Procedencia	Brasil
Nivel de evidencia	IA
Objetivos	evaluar la eficacia de la glibenclamida en el tratamiento de la diabetes gestacional en el control de la glucemia materna en comparación con la monoterapia con insulina, y observar el impacto de su uso sobre el peso y la glucemia neonatal.
Población	<p>72 pacientes con embarazo único entre 11 y 33 sgd, fetos sin defectos estructurales y madres sin otras enfermedades que pudieran repercutir en los resultados</p> <p>Inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes mayores de 18 años • Diagnóstico de DG establecido por CTOG 75 g, según las directrices del Ministerio de Salud <ul style="list-style-type: none"> ◦ en ayuno > 110 mg/ dl y a las 2 horas postcarga >140 mg/dl • A pesar del tratamiento dietético y modificaciones en el estilo de vida muestren glucemia capilar en ayuno >90 mg/ dl o 2 horas postprandial > 100 mg/ dl en 2 o mas ocasiones. <p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que no desearan participar en el estudio • Identificación durante el curso del estudio de patología concomitante que pudiera interferir con la terapia hipoglucemiante • Resolución del embarazo en otra institución <p>4 excluidas: 1 por nacimiento en otra institución, 1 parto domiciliario, 1 solicito su exclusión del estudio y 1 presento un cuadro asmático que ameritó la administración de corticoesteroides.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 32 pacientes tratadas con gliburida • 36 pacientes tratadas con insulina
Método	<p>La aleatorización se realizo con sobre cerrado</p> <p>Los objetivos fueron: Las metas de control glicemico fueron : Ayuno 90 mg / dl Postprandial desayuno 100 mg / dl Postprandial comida 100 mg/ dl Postprandial cena 100 mg/ dl</p> <p>Glibenclamida Las pacientes asignadas a este grupo iniciaron su tratamiento de forma ambulatoria La dosis inicial fue de 5 mg con incrementos semanales entre 2,5 - 5 mg hasta alcanzar las metras de control glicemico o la dosis máxima de 20 mg / día. Si los objetivos no fueron alcanzados se agregó insulina.</p> <p>Las pacientes asignadas a este grupo se hospitalizaron durante 24 horas para recibir adiestramiento respecto a la administración , datos de alarma y complicaciones de la insulina La dosis inicial de insulina se calculó de acuerdo al peso y edad gestacional (determinada por la ecografía obstétrica mas temprana disponible, vinculada a la fecha de la última menstruación)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,7 UI / kg en el primer trimestre, • 0,8 UI / kg en el segundo trimestre • 0,9 UI / kg en el tercer trimestre <p>Se utilizó insulina de acción rápida (regular) e insulina de acción intermedia (NPH)</p> <p>VARIABLES MATERNAS edad materna, paridad, índice de masa corporal previo al embarazo, incremento ponderal durante la gestación, los valores de la prueba de diagnóstico (CTOG 75 g), la edad gestacional al inicio del tratamiento, dosis del fármaco utilizadas , niveles de glucosa sérica en ayuno y postprandial siete días después del inicio del tratamiento y durante el seguimiento , la edad gestacional al nacimiento y vía de resolución.</p>
Método	<p>VARIABLES NEONATALES Estancia intrahospitalaria tras el nacimiento, edad gestacional determinada por Capurro, peso al nacer, puntuación de Apgar 1 y 5 minutos y niveles de glucosa en sangre capilar Se consideró como recién nacido macrosómico aquel con peso al nacimiento mayor de 4000g. RN grande para la edad gestacional aquellos con peso al nacimiento mayor a al percentil 90 de la curva de crecimiento. La glucosa capilar se determino en todos los RN a 1 , 3 y 6 horas después del nacimiento. Se definió hipoglucemia una glucosa capilar < 40 mg/ dl.</p>

SILVA, J. et al. Glibenclamide in the treatment for gestational diabetes mellitus in a compared study to insulin. <i>Arq Bras Endocrinol Metab</i> [online]. 2007, vol.51, n.4¹⁹	
Método	Variables neonatales En RN asintomáticos con glicemia capilar < 20 mg/dl y aquellos con hipoglucemia refractaria recibieron glucosa IV.
Estadística	<p> ✕ El tamaño de la muestra se basó en la glucemia materna, el peso y glicemia capilar en RN para una potencia de 90% y 5% de significación. Los cálculos estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS versión 11.0. </p> <p> Inicialmente, todas las variables se analizaron descriptivamente. Para las variables cuantitativas, el análisis se realizó mediante la observación de los valores mínimos y máximos, cálculo de los promedios y desviaciones estándar. Para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas. Para analizar la hipótesis de igualdad entre las medias de los dos grupos, se utilizó la prueba t de Student. Cuando se rechazó la suposición de normalidad de los datos, se utilizó el test no paramétrico de Mann-Whitney. Para la comparación de proporciones entre los dos grupos se utilizó chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo $P = 0.05$ </p>
Resultados	<p> ✕ 72 pacientes seleccionadas 4 excluidas <ul style="list-style-type: none"> • 2 resolución fuera de la institución • 1 solicitó su exclusión del estudio • 1 Diagnóstico de asma leve persistente que requirió tratamiento con corticoides. </p> <p> ✕ Se requirió suplementar con insulina a 6 (18,75%) mujeres del grupo tratado con glibenclamida </p> <p> ✕ No se reportaron efectos colaterales que ameritaran la suspensión o disminución de dosis de glibenclamida </p> <p> ✕ Las características generales de los grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas <ul style="list-style-type: none"> • edad : 29.94 (insulina) vs 31.62 (glibenclamida) ($p = 0,18$) • número de embarazos previos : 3.17 (insulina) vs 2.77 (glibenclamida) ($p = 0,55$), • IMC previo al embarazo : 27.94 (insulina) vs 27.53 (glibenclamida) ($p = 0,78$), • incremento ponderal durante la gestación : 10.89 (insulina) vs 9.56 (glibenclamida) ($p = 0,16$) • edad gestacional al momento de ser incluidas en el estudio 25.61 (insulina) vs 26.62 (glibenclamida) ($p = 0,41$) • vía de resolución (cesarea) : 20 (insulina) vs 14 (glibenclamida) ($p = 0,33$) • edad gestacional al nacimiento ($p = 0,24$) </p> <p> ✕ Desenlace primaria: control glicémico materno, peso al nacimiento y glucosa capilar en RN Los niveles de glucosa sérica en ayuno y postprandial a los 7 días de iniciado el tratamiento y durante el seguimiento ambulatorio, no mostraron diferencias estadísticamente significativas <ul style="list-style-type: none"> • GSA (media) : 88.48 mg/dl (insulina) vs 88.13 mg/dl (glibenclamida) ($p = 0,89$) • Glucosa posprandial (media) : 105.14 mg/dl (insulina) vs 105.52 mg/dl (glibenclamida) ($p = 0,62$) </p> <p> ✕ La glucosa capilar de los RN (primera hora, tercera hora y 6 horas después del nacimiento), mostró diferencias entre los promedios sólo en la sexta hora ($p = 0,03$). </p>

SILVA, J. et al. Glibenclamide in the treatment for gestational diabetes mellitus in a compared study to insulin. <i>Arq Bras Endocrinol Metab</i> [online]. 2007, vol.51, n.4 ^[19]	
Resultados	<p>La Hipoglucemia fue más frecuente en los RN del grupo tratado con glibenclamida (p = 0,01).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 presentaron glucosa capilar < 30 mg/dl (2 a la tercera hora y 1 a las 6 horas tras el nacimiento) • solo 1 requirió administración IV de glucosa. El resto remitió con la administración de suplementos de leche materna <p>No hubo ningún caso de hipoglucemia neonatal en los recién nacidos pretérmino.</p> <p>Nacimiento Pretérmino</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 en el grupo tratado con insulina • 3 en el grupo tratado con glibenclamida <p>⊠ El peso al nacimiento de los RN fue mayor en el grupo asignado a glibenclamida : 3082 g (insulina) vs 3372.18 g (glibenclamida) (p = 0,012) No hubo diferencias en la incidencia de RN grandes para la edad gestacional : 1 (insulina) vs 6 (glibenclamida) (p = 0,10), pero a través de análisis mediante la prueba exacta de Fisher hubo diferencias en la incidencia de macrosomía siendo mayor el grupo asignado a glibenclamida : 0 (insulina) VS 5 (glibenclamida) (p = 0,02)</p> <p>No se reportaron muertes fetales / neonatales</p>
Conclusiones	<p>La eficacia de la gliburida sobre el control glucémico puede ser evaluada con los niveles de glucosa serica en ayuno y postprandial, los cuales mostraron resultados similares a los del grupo tratado con insulina. En este estudio, se logró el control glucémico con gliburida en el 81,25% de las pacientes asignadas a este fármaco.</p> <p>El control glucémico es de particular importancia para la reducción de las complicaciones perinatales . El tratamiento farmacológico resulta una opción mas barata , con mejor apego y menor complejidad.</p> <p>El peso medio de los recién nacidos fue mayor (p = 0,012) en el grupo de gliburida (3384 +/-70 g) respecto al grupo asignado a insulina (3082, +/- 78 g), tanto adecuado.</p> <p>No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de RN grandes para la edad gestacional , 12,78% en el grupo de gliburida y 18,75% en el grupo de insulina (p = 0,10). Hallazgos que coinciden con lo reportado en otros estudios</p> <p>La hipoglucemia neonatal fue mas frecuente en el grupo tratado con gliburida (25%) (p = 0,01), resultado similar a lo reportado por otros autores.</p> <p>Finalmente, con los resultados clínicos obtenidos en este estudio, se concluye que la gliburida se perfila como una opción segura y eficaz para el tratamiento de la diabetes gestacional en nuestra población, y que si bien aun no es posible recomendarla como la primera opción terapéutica, una proporción significativa de pacientes se beneficiaría de su uso. Se necesitan más estudios para identificar las características epidemiológicas y clínicas del grupo de pacientes grupos que se beneficiarían con esta opción terapéutica, con mejores resultados y menores tasas de complicaciones neonatales.</p>
Comentarios	<p>Una debilidad de este estudio es que las pacientes excluidas no fueron analizadas por intención a tratar.</p>

A. Rowan JA , Hague WM, Gao W, Battin MR. Moore MP. Metformin versus insulina for the treatment of gestational diabetes. N Eng J Med 2008;358:2003-15 ^[20]	
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado. Abierto.
Procedencia	Hospitales obstetricos urbanos Nueva Zelanda, Australia
Nivel de evidencia	IA
Objetivos	descartar un aumento del 33% (del 30% al 40%) en los resultados adversos en recién nacidos de mujeres tratadas con metformina en comparación con aquellos tratados con insulina.
Población	751 embarazadas con feto unico y diagnostico de diabetes gestacional entre 20 – 33 SDG criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> - entre 18 a 45 años de edad - diagnostico de diabetes gestacional de acuerdo a los criterios de la sociedad australiana de diabetes en el embarazo (ADIPS) con CTOG con 75 g, en ayuno > 5.5 mmol /L y a las 2 horas postcarga >8 mmol /L - A pesar del tratamiento dietético y modificaciones en el estilo de vida muestren glicemia capilar en ayuno >5.4 mmol/L (97.2 mg/dl) o 2 horas postprandial > 6.7 mmol/L (120.6 mg/dl) en 2 o mas ocasiones. Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> - diabetes pregestacional - contraindicación para el tx con metformina - defectos fetales - preeclampsia - RCIU - RPM
Método	La aleatorización se realizo en bloques de 4 y se estratificaron de acuerdo a edad gestacional Los objetivos fueron: <ul style="list-style-type: none"> - glucosa en ayuno < 97.2 mg / dl - glucosa postprandial <120.6 mg / dL Metformina: se inició a 500 mg al día con los alimentos, incremento de dosis cada 1-2 semanas hasta una dosis máxima de 2500 mg. Si los objetivos no fueron alcanzados se agregó insulina. La insulina se prescribió de acuerdo a la practica medica habitual Como resultado primario se consideraron una serie de eventos adversos neonatales reflejo del efecto adverso de la exposición fetal a la hiperglucemia materna , susceptibles de ser modificados por el tratamiento e influenciados por el paso transplacentario de metformina. Los cuales fueron: <ul style="list-style-type: none"> - hipoglucemia neonatal: 2 o mas valores de glucosa < 48.6 mg/dl. Medición de glucosa sérica durante las primeras 2 horas posteriores al nacimiento - dificultad respiratoria : requerir al menos 4 horas de soporte con oxigeno suplementario, presión positiva continua o intermitente o ventilación positiva durante las primeras 24 horas de vida - Hiperbilirrubinemia que amerite fototerapia - trauma al nacimiento (lesiones leves entendidas como contusiones o abrasiones resueltas antes de las 6 semanas postparto ; y serias si persistieron mas allá de este intervalo) - Apgar a los 5 minutos menor de 7 - Nacimiento pretermino (< 37 semanas de gestación). Los neonatos fueron Los resultados secundarios fueron : control glicemico materno, complicaciones hipertensivas maternas. Medidas antropométricas de recién nacidos. Ingreso a unidad de cuidados intensivos (neonatal y de adultos) así como la duración de su estancia ahí. Tolerancia a la glucosa materna 6 a 8 semanas postparto, así como la aceptabilidad del tratamiento (valorada con un cuestionario al indicar el egreso hospitalario de la madre).
Estadística	<ul style="list-style-type: none"> ☒ Para el 80% de potencia y un nivel de significación del 5%, se requirieron 375 pacientes en cada grupo. ☒ Las diferencias entre los grupos de tratamiento se compararon mediante la prueba de chi cuadrado (χ^2) o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas ☒ t-test o Mann-Whitney para variables continuas.

A. Rowan JA , Hague WM, Gao W, Battin MR. Moore MP. Metformin versus insulina for the treatment of gestacional diabetes. N Eng J Med 2008;358:2003-15 [20]	
Estadística	<ul style="list-style-type: none"> ⊠ Las pacientes tratadas con metformina e insulina se analizaron por separado, reconociendo que este subgrupo no fue asignado al azar. ⊠ Los análisis se realizaron con SAS software, la versión 9.1 para Windows. ⊠ Los riesgos relativos se presentan con intervalos de confianza del 95%. ⊠ Los valores de P fueron ajustados por el método de Peto-Haybittle. ⊠ Se notificaría a los investigadores en caso de encontrar una diferencia en el desenlace primario de tres o mas desviaciones estándar entre los 2 grupos. (Metformina vs. Insulina)
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ⊠ Se requirió suplementar con insulina a 168 (46.3 %) mujeres del grupo tratado con metformina ⊠ El tratamiento con metformina se suspendió en 27 mujeres (7,4%) antes del parto <ul style="list-style-type: none"> 9 por complicaciones obstétricas <ul style="list-style-type: none"> 1 sepsis 1 elevación de enzimas hepáticas 7 efectos gastrointestinales 5 por otras razones (no especificadas) 4 por indicación de otro medico (ajeno al estudio) ⊠ 32 mujeres (8,8%), necesitaron reducir la dosis de metformina debido a los efectos secundarios gastrointestinales, de estas 31 mantuvieron una dosis de al menos 1000 mg /dia La mediana de la dosis diaria de metformina fue de 2500 mg ⊠ En las pacientes que requirieron insulina suplementaria, la mediana de la dosis máxima diaria de insulina fue de 42 U(rango intercuartil, 22 a 81), siendo inferior a la dosis máxima diaria en lolas pacientes tratadas solo con insulina (50 unidades, rango intercuartil, 30 a 90) (p = 0,002). ⊠ La insulina suplmentaria se inicio con una mediana de 20,4 días (rango interquar de azulejos, 12,4 a 27,5) después de la asignación al azar al tratamiento con metformina. ⊠ El resultado primario no fue significativamente diferente entre los grupos (32,0% en el grupo tratado con metformina y 32,2% en el grupo tratado con insulina, p = 0,95) ⊠ hipoglucemia grave fue menos frecuente en el grupo de metformina (p = 0,008) ⊠ Hubo una diferencia estadísticamente significativa pero clínicamente pequeña en el promedio de edad gestacional al momento del parto entre el grupo de metformina (38,3 semanas) y el grupo de insulina (38,5 semanas, p = 0,02). ⊠ El nacimiento pretermino fue más frecuente en el grupo de metformina grupo (p = 0,04). La frecuencia de los partos prematuros iatrogénicos fue similar en ambos grupos de tratamiento ⊠ En cada grupo de tratamiento se presentó un nacimiento antes de las 32 semanas . Sin embargo en el grupo tratado con insulina esta fue por muerte fetal intrauterina a las 29 sdg, la necropsia reportó Síndrome de Budd-Chiari. <p>Resultados secundarios: Control glicemico: la concentración media de glucosa postprandial de 2 horas fue ligeramente menor en el grupo tratado con metformina 2 semanas antes del nacimiento, sin embargo no fue estadísticamente significativo</p> <p>No se encontraron diferencias significativas en las medidas antropométricas de los recién nacidos de ambos grupos de tratamiento.</p> <p>La tasa de complicaciones hipertensivas ni difirió significativamente en ambos grupos.</p> <p>Tamizaje postparto. 552 mujeres , CTOG 75 g</p> <ul style="list-style-type: none"> - 62 / 270 (23%) del grupo tratado con metformina - 58 / 282 (20.6%) del grupo tratado con insulina. - Fueron diagnosticadas como diabéticas o intolerantes a los carbohidratos. <p>Aceptabilidad</p> <ul style="list-style-type: none"> - 76.6 % de las pacientes tratadas con metformina, la elegirían como tratamiento en un embarazo subsecuente - 27.2% de las pacientes tratadas con insulina elegirán este tratamiento en un embarazo subsecuente. <p>Pacientes tratadas con metformina e insulina.</p> <ul style="list-style-type: none"> - se encontró un mayor IMC respecto a los 2 grupos monoterapia - niveles mayores de glucosa basal - desenlace primario similar a los grupos de monoterapia.

. Rowan JA , Hague WM, Gao W, Battin MR. Moore MP. Metformin versus insulina for the treatment of gestacional diabetes. N Eng J Med 2008;358:2003-15 ^[20]	
Conclusiones	No se encontró un incremento significativo en los resultados adversos en recién nacidos de mujeres tratadas con metformina en comparación con aquellos hijos de pacientes diabéticas gestacionales tratadas con insulina.
Comentarios	Las fortalezas de este estudio son que se llevó a cabo en la práctica clínica de rutina e incluye el espectro de pacientes con diabetes gestacional Una debilidad es que el estudio no fue cegado para el tratamiento, ya que no se consideró práctico o ético.

Ijäs H. et al Metformin should be considered in the treatment of gestacional diabetes : A prospective randomised study ^[21]	
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado , controlado, abierto
Procedencia	Finlandia
Nivel de evidencia	IA
Objetivos	Examinar si la metformina es tan efectiva como la insulina para prevenir macrosomía en embarazos complicados con diabetes gestacional
Población	<p>100 embarazadas con feto único, diagnosticadas como diabéticas gestaciones entre las 12 – 34 sdg</p> <p>a. CTOG 75 g 0-60 – 120 (1 valor alterado)</p> <p>b. En las cuales el tratamiento dietético fue insuficiente para alcanzar las metas de control glicémico (Ayuno < 95 mg/ dl postprandial < 120 mg/ dl). En al menos 2 determinaciones</p> <p>Criterios de exclusión: Preeclampsia, Hipertensión crónica, Restricción del crecimiento intrauterino</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50 tratadas con metformina - 50 tratadas con insulina de acción prolongada para control de glicemia en ayuno + insulina rápida para control de glicemia postprandial
Método	<ul style="list-style-type: none"> ⌘ Tratamiento asignado de forma aleatoria mediante sobres opacos, sellados conteniendo un código aleatorio en bloques de 10 No cegado ⌘ Se indicó un régimen dietético . Monitorización ambulatoria 2 veces a la semana con 4 a 6 mediciones diarias, alternando preprandial y 1.5 horas después de los alimentos. Las metas fueron glucosa en ayuno < 95 mg/dl , postprandial < 120 mg / dl. Reportando sus resultados a enfermería en intervalos de 2 a 4 semanas. Si la glicemia en ayuno o postrandial excedieron los niveles de las metas terapéuticas al menos en 2 ocasiones, se indicó tratamiento farmacológico. ⌘ Metformina. 750 mg de liberación prolongada indicada como sigue <ul style="list-style-type: none"> - 1 vez al día la primera semana de tratamiento - 2 veces al día en la segunda semana de tratamiento - 3 veces al día en la tercera semana de tratamiento y en adelante - Suspendiendo su administración en caso de presentar efectos colaterales : diarrea - De no conseguir la normoglicemia con la dosis diaria máxima de metformina en 1 a 2 semanas, se agregó insulina ⌘ Insulina. Tratamiento establecido de acuerdo a guías intrahospitalarias. <ul style="list-style-type: none"> - Insulina de acción prolongada (Protaphan) para normalizar la glucosa en ayuno - Insulina de acción rápida (Humalog) para normalizar la glucosa postprandial ⌘ Se dio seguimiento en consulta externa como sigue: <ul style="list-style-type: none"> - 12 a 32 sdg en intervalos de 4 semanas - 32-36 sdg en intervalos de 2 semanas - después de las 36 sdg en 1 a 2 veces por semana - En cada valoración se registró : ganancia ponderal materna, crecimiento fetal (ecografía) - HbA1c fue medida al momento de la aleatorización, 2 semanas después de iniciado el tratamiento, posteriormente de forma mensual - Valoración 6-8 semanas postparto <p>El Hipótesis: La metformina es menos efectiva que la insulina para prevenir macrosomía fetal</p>
Método	<p>El desenlaces primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Macrosomía (peso al nacimiento mayor de 4000 g) - Grande para edad gestacional : peso al nacimiento mayor de 2 desviaciones estándar

Ijäs H. et al Metformin should be considered in the treatment of gestacional diabetes : A prospective randomised study ^[21]	
Método	Resultados secundarios : - Complicaciones neonatales : admisión a UCIN, hipoglicemia que requirió administración de glucosa intravenosa, hiperbilirrubinemia tratada con fototerapia, lesiones : fractura clavicular, lesión del plexo braquial.
Estadística	Análisis con programa SPSS v16. Comparación entre grupos realizada con la prueba de t student y prueba de Mann-Whitney para variables continuas. La prueba de exactitud de Fisher's o Chi cuadrada para variables categóricas. Se analizaron ambos grupos. P estadísticamente significativa <0.05
Resultados	<p>Del grupo asignado a metformina 2 pacientes abandonaron el protocolo antes de iniciar el tratamiento farmacológico. Una paciente fue excluida después de la aleatorización por alteración en las pruebas de función hepática., dejando 47 pacientes en el grupo de metformina.</p> <p>Neonatales : La edad gestacional media no difirió entre ambos grupos. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos respecto a</p> <ul style="list-style-type: none"> - peso al nacimiento de los recién nacidos - Macrosomía : 19% metformina vs 22% insulina - incidencia de grandes para edad gestacional : 8.5 % metformina VS 10.0% en insulina - complicaciones neonatales : hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, admisión a UCIN, ligeramente mayor en el grupo de insulina, sin alcanzar significancia estadística <p>Se reportaron 2 fracturas de clavícula secundarias a distocia de hombros en el grupo de insulina</p> <p>No se reportaron muertes perinatales en este estudio</p> <p>Maternas La ganancia ponderal no difirió entre el grupo de insulina (9.2 +/- 5.5 kg) y metformina (8.6 +/- 3.3 kg) P=0.5 La incidencia de complicaciones no difirió entre ambos grupos _</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 mujeres en ambos grupos desarrollaron preeclampsia leve - 3 partos prematuros espontaneos a las 31, 33 y 36 sdg en el grupo de insulina, y 1 a las 36 sdg en el grupo de metformina. - Las proporciones de inducción de trabajo de parto fueron similares. - La extracción con vacuum y cesárea fueron significativamente mas altos en el grupo de metformina comparado con insulina P = 0.04 <p>El tratamiento con metformina fue sustituido por insulina en 1 paciente tras 3 semanas de tratamiento por elevación de enzimas hepáticas, mientras que en una paciente la dosis de metformina se redujo a 1500 mg / día por presentar diarrea. Ambas pacientes se analizaron en el grupo de metformina.</p> <p>15 pacientes de las 47 (31.9%) asignadas al grupo de metformina no alcanzaron las metas terapéuticas de normoglicemia siendo necesario agregar insulina. Tras iniciar la suplementación con insulina 3 pacientes suspendieron el tratamiento con metformina por efectos gastrointestinales</p> <p>Las pacientes que ameritaron adición de insulina al tratamiento tuvieron mayor IMC, niveles de glicemia en ayuno y ameritaron tratamiento farmacológico en etapas mas tempranas de la gestación. La media de peso al nacimiento de sus recién nacidos también fue mayor</p>

Ijäs H. et al	Metformin should be considered in the treatment of gestacional diabetes : A prospective randomised study ^[21]
Resultados	<p>La dosis media de insulina al final de la gestación en el grupo asignado a insulina fue de 30 UI y 43 UI en el grupo de pacientes asignadas a metformina que requirieron insulina suplementaria. Los recién nacidos de estas pacientes tuvieron mayor peso al nacimiento, sin alcanzar significancia estadística, probablemente por el tamaño de la muestra</p> <ul style="list-style-type: none"> - grandes para edad gestacional 3% metformina VS 20% metformina + insulina - Macrosómicos 15.6% metformina VS 26.7% metformina+ insulina <p>Discusión. Este estudio controlado aleatorizado muestra que la metformina es una alternativa médica clínicamente relevante para el tratamiento de diabetes gestacional.</p> <p>La media de peso al nacimiento no tuvo una diferencia significativa entre ambos grupos.</p> <p>La incidencia de resultados perinatales adversos no incrementa en mujeres tratadas con metformina respecto a las tratadas con insulina. Incluso, el tratamiento con metformina puede disminuir el riesgo de hipoglucemia neonatal comparada con insulina.</p> <p>Se encontró que la metformina es especialmente adecuado para pacientes delgadas o con sobrepeso moderado con hiperglicemia postprandial en la segunda mitad del embarazo.</p>
Conclusiones	<p>Metformina parece ser una alternativa segura y efectiva para el tratamiento de la Diabetes gestacional y es especialmente adecuada para mujeres con diabetes gestacional moderada.</p> <p>En los casos de mayor severidad, determinado por : diagnostico temprano, hiperglicemia en ayuno y obesidad, el iniciar tratamiento oportuno con insulina para ser la mejor opción</p>
Comentarios	--

Niromanesh S. et al. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. <i>Diabetes research and clinical practice</i> 98 (2012) 422–429 ^[22]	
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado , controlado, cegado
Procedencia	Tehran, Iran
Nivel de evidencia	IA
Objetivos	Evaluar el efecto de metformina e insulina en el control glicémico y comparar los resultados perinatales en mujeres con diabetes gestacional.
Población	<p>172 embarazadas 18- 40 años con feto único, 20-34 sdg , aleatorizadas.</p> <ol style="list-style-type: none"> prueba de tamizaje con 50 glucosa, positiva (> 130 mg/dl 1 hr postcarga) CTOG 100g positiva (2 o mas valores alterados Carpenter, Coustan) En las cuales el tratamiento dietético fue insuficiente para alcanzar las metas de control glicemico (Ayuno < 95 mg/ dl postprandial 2 hrs < 120 mg/ dl) <p>Criterios de exclusión: Patología sistémica subyacente : cardiovascular, renal , hepática o autoinmune. Abuso de sustancias ilegales. Diabetes pregestacional. Malformación estructural mayor en el feto.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 86 tratadas con metformina - 75 tratadas con insulina
Método	<ul style="list-style-type: none"> ⊠ Tratamiento asignado de forma aleatoria de acuerdo a una lista generada por computadora para igual numero de participantes en ambos brazos del estudio supervisado por una persona ajena al protocolo. ⊠ Se indico un régimen dietético con aporte calórico de 25 Kcal /kg para mujeres obesas y 30 Kcal / kg para mujeres no obesas. De estos 40 % corresponderían a carbohidratos, 20% proteínas, 30 – 40% grasas. Distribuidas 10% en el desayuno, 20-30% comida y cena, 30% colaciones. ⊠ Recibieron adiestramiento respecto al uso de glucómetro. La monitorización de la glicemia capilar se correlaciono con los valores de glucosa sérica en cada trimestre , con una variación esperada del 10% La monitorización se indico en ayuno y 2 horas después de cada alimento ⊠ Metformina : se indico una dosis inicial de 500 mg dos veces al dia , incrementando 500 – 1000 mg en 1 a 2 semanas hasta alcanzar las metas de control glicemico establecidas o hasta alcanzar una dosis maxima de 2500 mg . De no alcanzar las metas de control a pesar de la dosis maxima de metformina, se indico tratamiento con insulina. ⊠ Insulina : en las pacientes con glucosa en ayuno elevada se indicó insulina NPH con una dosis inicial de 0.2 U /kg. antes de dormir. Mientras que en las pacientes con glucosa postprandial elevada se administro insulina regular, antes de los alimentos de acuerdo al nivel de hiperglicemia detectado (1U por cada 10 mg sobre la meta de control glicemico establecido). En las pacientes con ambos valores alterados (ayuno y postprandial) se calculo la dosis total de insulina a 0.7 U/kg, 2/3 de NPH y 1/3 de regular , tal como se indica de forma habitual. ⊠ El nacimiento se planeo a las 38.5 SDG, mediante inducción o cesárea. <p>El desenlace primario fue el control glicemico, y el peso al nacimiento. Resultados secundarios : preeclampsia, hipertensión inducida por el embarazo, desprendimiento de placenta, ruptura prematura de membranas, distocia de hombros, vía de nacimiento. Admisión a UCIN, muerte perinatal, días de estancia intrahospitalaria, pH arteria umbilical, Apgar, hiperbilirrubinemia, fototerapia, síndrome de dificultad respiratoria, defectos estructurales menores al nacimiento.</p>
Estadística	Datos analizados con SPSS version 13. La normalidad de variables continuas fue verificada con la prueba One-Sample Kolmogorov–Smirnov

Niromanesh S. et al. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. Diabetes research and clinical practice 98 (2012) 422–429 ^[22]	
Estadística	<p>Prueba T fue utilizada para comparar variables continuas entre ambos grupos. Las variables categóricas se compararon con Chi cuadrada y la prueba de exactitud de Fisher Riesgo relativo con IC 95%</p> <p>Correlación de Pearson se utilizó para validar la correlación lineal entre los niveles de glicemia y las medidas antropométricas neonatales. Un análisis de regresión lineal binaria se realizó para detectar factores predictores independientes de RN grandes para edad gestacional con una P significativa de $P < 0.05$</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ✘ No se encontró diferencia estadística en ambos grupos en cuanto a edad, etnia, peso, IMC, y edad gestacional durante la aleatorización. ✘ Los 2 grupos fueron comparables respecto a los niveles de glucosa en ayuno y postprandial, desde la aleatorización hasta el final del embarazo ($P = 0.457$) <ul style="list-style-type: none"> - grupo de insulina. Glucosa en ayuno < 95 mg/ dl en el 79% de los casos - grupo de metformina. Glucosa en ayuno < 95 mg/ dl en el 74% - Alrededor del 81% de las pacientes de cada intervención alcanzó las metas de control postprandial, < 120 mg/ dl. ✘ El grupo de insulina muestra un incremento ponderal mayor y estadísticamente significativo respecto al grupo de metformina, (13.7 versus 11.3 kg respectivamente, $P < 0.001$) ✘ En este estudio no se presentaron casos de muerte perinatal. ✘ 3 neonatos (3.8%) del grupo de metformina fueron macrosómicos (Peso al nacimiento > 4000 g), versus 8 neonatos (10%) en el grupo de insulina. ($P = 0.118$). ✘ Hiperbilirrubinemia neonatal 14.5% en el grupo de metformina versus 8.8 % en el grupo de insulina. Sin diferencia estadística significativa. $P = 0.101$. ✘ No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en cuanto a hipoglucemia neonatal. ✘ No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en cuanto a defectos estructurales menores presentes al nacimiento. T <ul style="list-style-type: none"> - Grupo de insulina: 1 neonato con defecto del Septem interventricular. 1 neonato con talipes, 1 neonato con hidronefrosis moderada - Grupo de metformina: un neonato con defecto del Septem interauricular, 2 neonatos con talipes, 1 neonato con labio paladar hendido.
Conclusiones	<p>Metformina es un tratamiento efectivo y seguro en mujeres con diabetes gestacional, comparable a la insulina en cuanto a control glicémico. La evidencia muestra que la metformina no incrementa el riesgo de resultados perinatales adversos</p>

Mesdaghinia E. et al. Comparison of Newborn Outcomes in Women with Gestational Diabetes Mellitus Treated with Metformin or Insulin: A Randomised Blinded Trial	
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado.
Procedencia	Iran
Nivel de evidencia	IA
Objetivos	Esta investigación se realizó para comparar los resultados neonatales de pacientes con diabetes gestacional tratadas con insulina y metformina
Población	<p>200 pacientes entre 18 a 45 años de edad con embarazo único</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin antecedente o diagnóstico documentado de diabetes pregestacional • Tamiz 50g de glucosa entre las 24-34 sdg alterado • Diagnóstico de DG con CTOG 100 g con los criterios de Carpenter y Coustan. Estableciendo el diagnóstico con 2 o más valores alterados <ul style="list-style-type: none"> ○ Ayuno > 95 mg/dl ○ 1 hr > 180 mg/dl ○ 2 hr > 155 mg/ dl ○ 3 hr > 140 mg/ dl <p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Las pacientes asignadas al grupo de tratamiento con metformina que no alcanzaron las metas de control glicémico bajo monoterapia fueron excluidas (22) y reemplazadas por pacientes nuevas para cumplir con el tamaño de la muestra calculado (100 pacientes)
Método	<p>La aleatorización fue generada por un tercer médico mediante tablas de números aleatorios.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100 mujeres asignadas a tratamiento con metformina • 100 mujeres asignadas a tratamiento con insulina. <p>Los médicos a cargo de la atención de las pacientes y los resultados evaluados fueron cegados.</p> <p>Inicialmente las pacientes recibieron instrucciones para modificar su estilo de vida . Se monitorizaron los niveles de glucosa plasmática en ayuno y 2 horas postprandial en el desayuno, comida y cena durante una semana.</p> <p>Las metas de control glicémico fueron :</p> <p>Ayuno < 95 mg / dl 2 horas post prandial < 120 mg/ dl</p> <p>Al obtener niveles por arriba de los puntos de corte establecidos como metas de control glicémico se determinó iniciar tratamiento farmacológico</p> <p>Las pacientes fueron hospitalizadas al momento del diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo asignado a metformina Recibieron una dosis inicial de 500 mg / d, ajustando esta en los casos necesarios hasta una dosis máxima de 2500 mg/ día

Mesdaghinia E. et al. Comparison of Newborn Outcomes in Women with Gestational Diabetes Mellitus Treated with Metformin or Insulin: A Randomised Blinded Trial	
Método	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo asignado a insulina Se administró una dosis inicial de 0,5 UI / kg / d distribuidos como sigue: • 2/3 de la dosis total por la mañana <ul style="list-style-type: none"> • 1/3 por la tarde • 2/3 de la dosis total de insulina NPH • 1/3 de la dosis total de insulina regular <p>En caso de no alcanzar las metas de control glicémico con la dosis inicial, se incremento 1 UI de insulina (NPH o regular dependiendo del valor alterado : ayuno o postrandial) por cada 10 mg por arriba del punto de corte considerado como meta.</p> <p>Una vez alcanzadas las metas de control glicémico, las pacientes fueron dadas de alta , con la prescripción del fármaco por escrito y seguimiento programado cada 2 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se determino la glucosa sérica en ayuno y postprandial de 2 hrs cada 2 semanas hasta el nacimiento. • En caso de identificar cualquier alteración en el control glicémico : <ul style="list-style-type: none"> • Se realizaron los ajustes pertinentes en la dosis farmacológica • El seguimiento se realizo semanalmente <p>El seguimiento de los recién nacidos se realizo hasta cumplir 1 semana de vida extrauterina</p> <p>Se obtuvieron las características demográficas de las pacientes participantes. Los resultados a evaluar fueron : HBA1c después del nacimiento, via de nacimiento, hipertensión, preeclampsia, peso al nacimiento, distocia de hombros, puntuación Apgar al primer y 5 minutos, sepsis neonatal, ictericia, hipoglucemia, síndrome de dificultad respiratoria, anomalías fetales, admisión a UCIN. Tambien se tomaron muestras de sangre de cordón para pruebas de fucionamiento hepático en los recién nacidos.</p>
Estadística	<p>✘ El tamaño de la muestra se calculó en base a los datos de estudios previos y la prevalencia de DMG en la ciudad de Kashan, Isfahan, Irán.</p> <p>Los resultados se analizaron con el programa SPSS versión 11.5, utilizando : prueba exacta de Fisher, Prueba de Kolmogorov Smirnov, Prueba de Mann-whitney, prueba de t pareada, Chi cuadrada, prueba de Leven y prueba de Haenszel-Mantel</p>
Resultados	<p>22 asignadas al grupo de tratamiento con metformina no alcanzaron las metas de control glicémico bajo monoterapia, estas fueron excluidas y reemplazadas con nuevas pacientes para cumplir con el tamaño de la muestra calculada.</p> <p>Los pacientes fueron controlados cuidadosamente durante el estudio y no se detectó ningún efecto cruzado.</p> <p>En cuanto a las características demográficas de las pacientes en ambos grupos de tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas</p> <p>características clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • peso al nacer entre 3001 a 3500 gramos <ul style="list-style-type: none"> • 32% de los RN del grupo tratado con insulina • 47% de los RN del grupo tratado con metformina • En el grupo tratado con insulina se encontró un mayor numero de RN con peso al nacimiento 4 kg comparado con el grupo tratado con metformina, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa

Mesdaghinia E. et al. Comparison of Newborn Outcomes in Women with Gestational Diabetes Mellitus Treated with Metformin or Insulin: A Randomised Blinded Trial

Resultados	<p>No se observó ningún caso RN pequeño para la edad gestacional (SGA).</p> <p>RN grandes para la edad gestacional</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24% en el grupo tratado con insulina • 16% en el grupo tratado con metformina • La diferencia no fue estadísticamente significativa <p>No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puntuación de Apgar (1 y 5 minutos) • Distocia de hombros • Hipoglucemia neonatal • sepsis • anomalías fetales • Pruebas de función hepática en sangre de cordón <p>Los resultados que mostraron diferencias estadísticamente significativas son :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Dificultad Respiratoria neonatal <ul style="list-style-type: none"> • Más frecuente en el grupo tratado con insulina (15) comparado con el grupo tratado con metformina. (6) (P = 0,038). • Ictericia neonatal e hiperbilirrubinemia <ul style="list-style-type: none"> • 13 en el grupo de insulina • 4 en el grupo de metformina • (P = 0,02). • Admisión a UCIN <ul style="list-style-type: none"> • Mas frecuente en el grupo tratado con insulina. (33 vs 14) P = 0.002) • Las principales causas fueron hiperbilirrubinemia que ameritó fototerapia, dificultad respiratoria e hipoglucemia. • Parto pretérmino <ul style="list-style-type: none"> • 8 casos en el grupo tratado con insulina • 0 casos en el grupo tratado con metformina • P = 0.007 <p>No se reportaron muertes fetales / neonatales</p>
Conclusiones	<p>La metformina puede ser una excelente alternativa para el tratamiento de la DG. Se asocia con un menor número de complicaciones neonatales y el apego al tratamiento es mejor.</p>
Comentarios	<p>Las debilidades de este estudio reportadas por los autores son</p> <ul style="list-style-type: none"> • el incumplimiento de algunas pacientes durante el seguimiento de rutina • algunas dificultades en las pruebas de laboratorio como la insuficiencia de l instrumentos y poca experiencia de algunos técnicos de laboratorio

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. [24]	
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado
Procedencia	Hospital Universitario Sao Paulo, Brasil
Nivel de evidencia	IA
Objetivos	<p>Primario: Evaluar el control glicémico en pacientes diabéticas gestacionales tratadas con insulina o Metformina.</p> <p>Secundario: Identificar factores predictores de la necesidad de tratamiento suplementario con insulina en pacientes inicialmente tratadas con metformina.</p>
Población	<p>92 embarazadas con feto único</p> <ol style="list-style-type: none"> diagnóstico de diabetes gestacional, CTOG con 75 o 100 g (2 o mas valores alterados , criterios ADA Ayuno 95 mg/ dl , 1hr 180 mg/ dl, 2 hr 155 mg/ dl, 3 hr 140 mg/dl) que tras una semana de tratamiento dietético y ejercicio no alcanzaron las metas de control glicémico establecidas por los autores (ayuno < 95 mg/ dl , postprandial de 2 hrs < 120 mg/ dl) sin factores de riesgo para acidosis láctica (insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, hepatopatía crónica, enfermedad pulmonar crónica severa, insuficiencia coronaria, antecedente de evento tromboembólico); sin anomalías fetales anatómicas o cromosómicas detectadas por ecografía <p>Criterios de exclusión: no acudir a control prenatal, falta de apego a la monitorización de glicemias capilares (menos del 85% de las determinaciones)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 46 pacientes aleatorizadas a tratamiento con metformina - 46 pacientes aleatorizadas a tratamiento con insulina <p>La muestra inicial consistía en 47 pacientes en cada grupo, sin embargo se excluyeron 2 pacientes (1 asignada a metformina y 1 aleatorizada a insulina) por descontinuar el control prenatal. No hubo pérdidas por falta de apego a la monitorización de glicemias capilares.</p> <p>Solo 1 de las pacientes asignadas a tratamiento con metformina mostró intolerancia a este fármaco (epigastralgia y constipación), solicitando la suspensión de metformina para iniciar insulinoterapia. Esta paciente se analizó por intención a tratar (dentro del grupo de metformina)</p>
Método	<p>Tratamiento asignado de forma aleatoria de acuerdo a una lista generada de forma electrónica.</p> <p>. En la primera visita prenatal se obtuvieron datos demográficos</p> <p>Se indicó un régimen dietético con aporte calórico de 25 a 35 kcal / kg , de acuerdo a IMC. Conformada por 55% de carbohidratos, 15% proteínas, y 30% de grasas</p> <p>Se indicó como ejercicio caminata, 30 minutos, 3 veces a la semana</p> <p>Recibieron adiestramiento respecto al uso del glucómetro. La monitorización de los niveles de glucosa se realizó mediante glicemia capilar 4 veces / día</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ayuno - 2 hrs posprandial (desayuno) - 2 hrs posprandial (comida) - 2 hrs posprandial (cena) <p>Seguimiento semanal : las pacientes que no alcanzaron las metas de control glicémico tras 1 semana de tratamiento farmacológico , iniciaron el tratamiento asignado de forma aleatoria como sigue:</p> <p>Insulina : NPH.dosis inicial de 0,4 UI /kg/ día , fraccionada como sigue :</p> <p>50% dosis total antes del desayuno 25% de la dosis total antes del almuerzo 25% de la dosis total a las 22:00 horas.</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento farmacológico , se solicito monitorizar la glicemia capilar 7 veces / día</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ayuno - 2 hrs posprandial (desayuno) - 1 hrs antes de la comida - 2 hrs posprandial (comida) - 1 hrs antes de la cena - 2 hrs posprandial (cena) - 3 am

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. [24]	
Método	<p>Las dosis se ajustaron semanalmente para lograr las metas de control glicémico. Si los niveles de glucosa preprandial eran normales con postprandial elevada se añadió insulina regular a la NPH, administrándose 30 minutos antes de los alimentos</p> <p>Metformina : se indicó una dosis inicial de 1700 mg / día (850 mg 2 veces al día), de no alcanzar las metas de control tras 1 semana de tratamiento, la dosis se incremento a 2.550 mg / día (850 mg 3 veces al día). Si tras 2 semanas de tratamiento con metformina a dosis máxima (2550 mg/ día) no alcanzaron las metas de control glicémico, se inició tratamiento suplementario con insulina. Se definió descontrol glicémico como mas del 30% de las cifras de glicemia capilar alteradas durante 1 semana de tratamiento.</p> <p>Las pacientes fueron seguidas hasta el nacimiento. Se estudiaron los siguientes desenlaces : desarrollo de preeclampsia, parto pretérmino, resultados neonatales (hipoglicemia : glucosa capilar menor de 40 mg/ dl en las primeras 48 horas de vida; macrosomía : peso al nacimiento igual o mayor a 4000 g, hiperbilirrubinemia y síndrome de dificultad respiratoria)</p> <p>Se interrogó intencionadamente a las pacientes tratadas con metformina en búsqueda se efectos secundarios ; náusea, vómito, frecuencia de movimientos peristálticos.</p>
Estadística	<p>El tamaño de la muestra se calculó asumiendo una diferencia en los niveles de glicemia entre ambos grupos de 15 mg/dl, una desviación estándar de 20 mg dl significancia del 5% y poder de la prueba del 90%</p> <p>Durante todo el seguimiento se determinó la media de los niveles de glicemia, comparándose en cada horario de monitorización establecido. Se realizó análisis de la varianza con mediciones repetidas para comparación de tratamientos</p> <p>En caso de detectarse una diferencia significativa, se realizó la prueba de Tukey's de comparación múltiple, para establecer si existida alguna diferencia entre los grupos en algún periodo específico.</p> <p>Las variables numéricas se compararon con la prueba de Mann Whitney X2 o prueba exacta de Fisher se utilizaron para comparar variables categóricas</p>
Resultados	<p>La media de los niveles de glucosa fue menor en el grupo tratado con metformina (P = 0,020), especialmente después de la cena (P = 0,042)</p> <p>No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a</p> <ul style="list-style-type: none"> • edad materna, paridad, edad gestacional al momento del diagnóstico , edad gestacional al inicio del tratamiento, IMC pregestacional , IMC al iniciar el tratamiento farmacológico. ni en los niveles de hemoglobina glicada (HbA1C) al momento del diagnóstico • niveles de control glicémico p= 0.790 • Frecuencia de hipertensión crónica (30.4% en el grupo tratado con metformina y 26.1 % en el grupo de insulina , p= 0.643) • Frecuencia de preeclampsia agregada (35.7% en el grupo tratado con metformina y 26 % en el grupo de insulina , p= 0.683) • Nacimientos pretermo: (10.9% en cada grupo , p= > 0.99) • Tasa de cesáreas : (71.7% en el grupo tratado con metformina y 65.2 % en el grupo de insulina , p= 0.774) • Peso al nacimiento, (3143.7 g en el grupo tratado con metformina y 3237.6 g en el grupo de insulina , p= 0.390) • Macrosomía (0% en el grupo tratado con metformina y 6 % en el grupo de insulina , p= 0.242)

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. [24]	
Resultados	<p>Las variables que mostraron diferencias significativas fueron :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una vez iniciado el tratamiento farmacológico, los niveles de glicemia postprandial fueron menores en el grupo tratado con metformina (p=0.020). , siendo este efecto mas evidente en los controles después de la cena (p=0.042). • Se identificó una mayor frecuencia de hipoglucemia neonatal en el grupo tratado con insulina (6% en el grupo tratado con metformina y 22 % en el grupo de insulina , p= 0.032) • Media de número de embarazos p= 0.035 , (2 en el grupo tratado con metformina y 3% en el grupo de insulina) • Incremento ponderal materno, no se reporta el incremento total durante el embarazo, solo reportan : a) la ganancia en kg desde el diagnostico hasta el nacimiento (0.53 ± 2.52 kg en el grupo tratado con metformina y 0.53 ± 2.52 kg en el grupo de insulina , p= 0.002) y b) desde el inicio del tratamiento farmacológico hasta el nacimiento. (0.43 ± 1.99 kg en el grupo tratado con metformina y 2.07 ± 2.39 kg en el grupo de insulina , p= 0.001) . Ambos estadísticamente significativas. <p>12 (26.08%) de las pacientes tratadas inicialmente bajo monoterapia con metformina no alcanzaron las metas de control glicémica siendo necesaria la administración de tratamiento suplementario con insulina. Al analizar este subgrupo, los autores encontraron 2 variables estadísticamente significativas; el diagnostico de diabetes gestacional se llevó a cabo en etapas mas tempranas del embarazo (27.55 ± 5.25 sdg) comparado con las pacientes bajo monoterapia con metformina (31.4 ± 2.36 sdg) y p= 0.030. A su vez, las concentraciones medias de glucosa una semana antes de iniciar el tratamiento de base (monoterapia con metformina), también fueron mayores respecto a las pacientes tratadas solo con metformina , con un valor de p< 0.001. Estos autores realizaron también una análisis de regresión logística, observando que la edad gestacional al momento del diagnóstico (OR 0.71; IC 95% 0.52-0.97; p= 0.032), así como la concentración media de glucosa pretratamiento fueron factores predictores de la necesidad de tratamiento suplementario con insulina en pacientes diabéticas gestacionales tratadas inicialmente con metformina.</p> <p>45.65% (21 pacientes) del grupo asignado a tratamiento con metformina reporto algún efecto secundario . distribuidos de la siguiente manera : 38% náusea, 33% incremento de la frecuencia de movimientos peristálticos, 14.28% triada clásica : náusea, vómito e incremento de la frecuencia de movimientos peristálticos; solo 1 paciente (4.76%) solicitó suspender la administración de metformina para iniciar insulino terapia por presentar epigastralgia y constipación</p>
Conclusiones	<p>La metformina es una alternativa terapéutica segura a corto plazo y que pareciera serlo también a la larga, sin embargo dado que no contamos con información sobre la repercusión de este tratamiento durante la infancia , adolescencia y vida adulta de los fetos expuestos.</p> <p>los factores predictores de ameritar tratamiento suplementario en las pacientes inicialmente asignadas a tratamiento con metformina (diagnóstico de diabetes gestacional en etapas mas tempranas del embarazo : 27.55 ± 5.25 sdg [OR 0.71; IC 95% 0.52-0.97; p= 0.032] y concentraciones de glucosa por arriba de la media una semana antes de iniciar el tratamiento de base [p< 0.001.], de los cuales también deberá corroborarse su utilidad clínica con estudios aleatorizados ulteriores.</p> <p>Deberá brindarse información a la paciente sobre los posibles efectos de este tratamiento farmacológico, aun desconocidos (que podrían ser benéficos o adversos) sobre su descendencia</p>

Bibliografía

1. WHO. **DEFINITION, DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS AND ITS COMPLICATIONS**. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. 2006.
 2. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C, Hedderson MM. **AN INCREASE IN THE INCIDENCE OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: NORTHERN CALIFORNIA, 1991-2000**. *Obstet Gynecol* 2004;103:526-33. [Erratum, *Obstet Gynecol* 2004;103:799.]
 3. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. **EFFECT OF TREATMENT OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS ON PREGNANCY OUTCOMES**. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
 4. **GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES EN EL EMBARAZO**, México: Secretaria de Salud; 2009.
- Gabbe SG, Graves CR. **MANAGEMENT OF DIABETES MELLITUS COMPLICATING PREGNANCY**. *Obstet Gynecol* 2003;102:857-68.
5. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. **EPIDEMIOLOGY OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS AND ITS ASSOCIATION WITH TYPE 2 DIABETES**. *Diabet Med* 2004;21:103-13.
 6. J. Leary et al. **GESTATIONAL DIABETES GUIDELINES IN A HAPO WORLD** . *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 24 (2010) 673–685
 7. R. Corcoy, et al . **NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**. *Av Diabetol*. 2010;26:1
 - 8 Pridjian, Gabriella , Benjamin T. **UPDATE ON GESTATIONAL DIABETES**. *Obstet Gynecol Clin N Am* 37 (2010) 255–267
 9. Evensen Ann E. **UPDATE ON GESTATIONAL DIABETES MELLITUS**. *Prim Care Clin Office Pract* 39 (2012) 83–94 [8]
 10. Kim Catherine **GESTATIONAL DIABETES: RISKS, MANAGEMENT, AND**

11. **Langer O** **A SPECTRUM OF GLUCOSE THRESHOLDS MAY EFFECTIVELY PREVENT COMPLICATIONS IN THE PREGNANT DIABETIC PATIENT** *Seminars in Perinatology*, Vol 26, No 3 (June), 2002: pp 196-205

12. Dueñas-García OF, Ramírez-Torres A, Díaz-Sotomayor M, Rico-Olvera H. **RESULTADOS PERINATALES DE PACIENTES CON DIABETES GESTACIONAL DIAGNOSTICADA CON TRES MÉTODOS DIFERENTES.** *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(7):411-418. [10]

13. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, et al: **GESTATIONAL DIABETES: INFANT AND MATERNAL COMPLICATIONS OF PREGNANCY IN RELATION TO THIRD-TRIMESTER GLUCOSE TOLERANCE IN THE PIMA INDIANS.** *Diabetes Care* 3:458-464, 1980

14. Persson Bengt. **NEONATAL GLUCOSE METABOLISM IN OFFSPRING OF MOTHERS WITH VARYING DEGREES OF HYPERGLYCEMIA DURING PREGNANCY.** *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 14 (2009) 106–110

15. Walsh J.M et al. / **THE ASSOCIATION OF MATERNAL AND FETAL GLUCOSE HOMEOSTASIS WITH FETAL ADIPOSITY AND BIRTHWEIGHT** /*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 159 (2011) 338–341

16. J.L. Nold, M.K. Georgieff. **INFANTS OF DIABETIC MATHERS** /*Pediatr Clin N Am* 51 (2004) 619–637

17. Flores Ramírez J y col. **DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES.** *Plast & Rest Neurol* 2006;5 (2): 139-151

18. **Langer O.** Conway D. Berkus M. Xenakis E. Gonzales O. **A COMPARISON OF GLYBURIDE AND INSULIN IN WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS.** *N Engl J Med* 2000;343:1134-8

19. **Silva J.** Bertini A. Taborda W. Becker F et al. **GLIBENCLAMIDA NO TRATAMENTO DO DIABETE MELITO GESTACIONAL EM ESTUDO COMPARADO À INSULINA.** *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51/4:541-546

20 **Rowan J.** Hague W. Gao W. Battin M. Moore P. **METFORMIN VERSUS INSULIN FOR THE TREATMENT OF GESTATIONAL DIABETES.** N Engl J Med 2008;358:2003-15.

21 **Ijäs H.** Väräsmäki M. Morin-Papunen L. Keravuo R. Ebeling T. Saarela T. Raudaskoski T. **METFORMIN SHOULD BE CONSIDERED IN THE TREATMENT OF GESTATIONAL DIABETES: A PROSPECTIVE RANDOMISED STUDY.** BJOG 2011;118:880–885.

22. **Niromanesh S.** Alavi A. Sharbaf F. Amjadi N. Moosavi S. Akbari S. **METFORMIN COMPARED WITH INSULIN IN THE MANAGEMENT OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL.** DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE 98 (2012) 422–429

23. **Mesdaghinia E.** Samimi M. Homaei Z. Saberi F et al. **COMPARISON OF NEWBORN OUTCOMES IN WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS TREATED WITH METFORMIN OR INSULIN: A RANDOMISED BLINDED TRIAL.** Int J Prev Med. 2013 March; 4(3): 327–333.

24. **Tertti K,** Ekblad U, Koskinen P, Vahlberg T, Ronnema T (2012) **METFORMIN VS. INSULIN IN GESTATIONAL DIABETES. A RANDOMIZED STUDY CHARACTERIZING METFORMIN PATIENTS NEEDING ADDITIONAL INSULINA.** Diabetes, Obesity and Metabolism 15: 246–251, 2013.

25. **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.