

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL ANGELES DE LAS LOMAS
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**COMPARACIÓN DE GLIBENCLAMIDA CON INSULINA
EN EL MANEJO DE LA DIABETES GESTACIONAL**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD
DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. KARLA CECILIA FONT LOPEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. SAMUEL KARCHMER KRIVITZKY

MEXICO, D.F. 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

VO BO



DR. SAMUEL KARCHMER K.
DIRECTOR DE TESIS
JEFE DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL ANGELES LOMAS



DR. MANUEL GARCIA VELASCO
JEFE DE EDUCACION MÉDICA
HOSPITAL ANGELES LOMAS

SECRETARÍA DE SALUD
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE ECONOMÍA
SECRETARÍA DE CULTURA
SECRETARÍA DE TURISMO
SECRETARÍA DE TRANSPORTES
SECRETARÍA DE ENERGÍA
SECRETARÍA DE AGRICULTURA
SECRETARÍA DE DESARROLLO URBANO
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PROFESIONAL
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN SUPERIOR

CONTENIDO

1. MARCO TEÓRICO	5 - 12
1.1 Antecedentes	
1.2 Justificación	
2. OBJETIVOS	12
2.1 Objetivos generales	
2.2 Objetivos específicos	
3. HIPOTESIS	13
4. MATERIAL Y MÉTODOS	13 - 19
4.1 Criterios de selección	
4.1.1 Criterios de inclusión	
4.1.2 Criterios de exclusión	
4.1.3 Criterios de eliminación	
4.2 Tamaño de la muestra	
4.3 Variables	
5. RECOLECCIÓN DE DATOS	20
6. ANÁLISIS DE RESULTADOS	20
7. RESULTADOS	21 - 27
8. DISCUSION	28 - 30
9. ANEXOS	31 - 34
10.REFERENCIAS	

RESUMEN

COMPARACIÓN DE GLIBENCLAMIDA CON INSULINA EN EL MANEJO DE LA DIABETES GESTACIONAL

Dra. Karla C. Font López Dr. Eduardo Quintero Aguirre Dr. Samuel Karchmer Krivitzky
Hospital Ángeles Lomas. Hospital General 1-A "Los Venados".

En México existe una alta incidencia de diabetes gestacional. El control en la actualidad está basado en dieta e insulina; sin embargo, en recientes estudios se ha comprobado el éxito con glibenclamida.

OBJETIVOS: Demostrar que el uso de glibenclamida es un tratamiento alternativo eficaz y seguro en población mexicana para el control glucémico de las pacientes con diabetes gestacional.

TIPO DE ESTUDIO: Ensayo clínico controlado

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron 41 pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional con embarazo único de 15 a 36 semanas en 2005 – 2006. Se aleatorizaron en 2 grupos para recibir insulina o glibenclamida. Se evaluó el control glucémico con ambos medicamentos, las complicaciones perinatales y las condiciones neonatales. El análisis se realizó con χ^2 y *t* student.

RESULTADOS: Se asignaron 20 pacientes en el grupo con insulina y 21 en el grupo con glibenclamida. No hubo diferencia en la edad, número de gestas ni edad gestacional pretratamiento. Se observó un buen control glucémico en las pacientes con glibenclamida con un éxito del 95%. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los días de estancia intrahospitalaria siendo 4.6 y 2.9 días respectivamente $p = 0.018$. No hubo diferencia en la vía de resolución del embarazo. Las condiciones neonatales: sin diferencias en la edad, peso ni Apgar al nacimiento. Tampoco en la glucemia neonatal a las 2 horas postnacimiento.

DISCUSIÓN: La glibenclamida es una buena alternativa para el control glucémico de las pacientes mexicanas con diabetes gestacional y no incrementa las complicaciones perinatales si se compara con la insulina.

MARCO TEÓRICO

La diabetes mellitus complica aproximadamente el 3 al 7% de todos los embarazos en México y representa una alta morbimortalidad perinatal.^{1,2,3,4,5} La diabetes gestacional comprende el 88% y la diabetes tipo 2 tiene una prevalencia durante el embarazo del 8%.⁶

La diabetes gestacional es definida como la intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad que se reconoce por primera vez durante el embarazo.⁷

El embarazo se caracteriza por incremento en la resistencia de insulina y cambios en el metabolismo intermedio como resultado de la producción de lactógeno placentario, progesterona, gonadotropina coriónica humana, prolactina, estriol y cortisol. Este incremento en la resistencia es más notorio en el tercer trimestre de la gestación,⁸ pero puede ser mensurable tan tempranamente como a las 14 semanas de gestación. Las alteraciones metabólicas que esto ocasiona son diversas como la disminución de la unión de la insulina a los adipositos en un 45%, restricción de la captación de glucosa exógena en un 73%, así como, menor contenido de transportador de glucosa (GLUT-4).⁹

La glucosa cruza la placenta por difusión facilitada, por lo que los niveles séricos maternos determinarán transitoriamente los niveles fetales y una hiperglucemia fetal condicionará a una hiperinsulinemia; la cual se asocia con un mal pronóstico fetal, macrosomía, lipogénesis, organomegalia, polihidramnios; así como, disminución en la maduración pulmonar, hipoxia, acidemia y por lo tanto, policitemia, hiperbilirrubinemia e hipoglucemia.¹⁰

Se ha comprobado que las pacientes con diabetes mal controlada en el embarazo no importando el tipo, tienen más probabilidad de presentar abortos, prematuridad, preeclampsia, mayor riesgo de óbito y un mayor índice de cesárea.^{1,11} También se ha asociado con un riesgo incrementado de abortos espontáneos y malformaciones congénitas durante el primer trimestre del embarazo, por lo que se considera teratogénica. Este espectro de malformaciones congénitas o disrupciones no patognomónicas, denominado embriopatía diabética ocurre durante la embriogénesis y la organogénesis, entre la tercera y séptima semana de gestación. Su fisiopatología es compleja y aún no está clara, se ha asociado con un control metabólico deficiente con elevación periódica de la glucosa y de otros sustratos circulantes como cuerpos cetónicos, aminoácidos de cadena ramificada e inhibidores de la somatomedina. Las malformaciones más comunes son defectos estructurales específicos como secuencias de displasia caudal, lesiones cardíacas congénitas, defectos de tubo neural y anomalías craneofaciales. La prevalencia se ha calculado entre 6 y 10%, dos a cuatro veces mayor en comparación con la población general.¹²

Dentro de los factores de riesgo más importantes están la edad materna (mayores de 35 años), un índice de masa corporal mayor de 27, multiparidad, historia familiar de diabetes, antecedentes de hijos mayores de 4000Kg al nacimiento. Las pacientes que presentan 2 o 4 factores de riesgo tienen un 7% y 33% más probabilidad de presentar diabetes gestacional, respectivamente, comparadas con aquellas pacientes sin factores de riesgo que por el simple embarazo presentan el 0.6%.^{1,13}

El índice de cesárea en pacientes con diabetes es aproximadamente del 60%. Y cerca del 40% de los neonatos se encuentran por arriba de la percentila 90 de peso al nacer.¹⁶

Diagnóstico

La diabetes gestacional fue descrita originalmente por O'Sullivan y Mahan en base a un criterio estadístico que incluía la presencia de dos o más mediciones de glucosa sérica mayores de dos desviaciones estándar sobre la media.¹⁴ Los criterios diagnósticos actuales son básicamente los siguientes: dos determinaciones séricas de glucosa en ayuno mayores de 140 mg/dl, el tamiz de 50g de glucosa vía oral con determinación de glucosa plasmática una hora posterior, considerando diabéticas a todas aquellas que presenten un valor por arriba de 140mg/dl. Esta prueba diagnóstica tiene una sensibilidad del 79% y una especificidad del 87%, por lo que algunos prefieren realizar una curva de tolerancia a la glucosa posteriormente.¹⁵ Esta última consiste en medir la glucemia en ayuno, después se debe ingerir 100g de glucosa y medir 1, 2 y 3 horas más tarde. Se hace el diagnóstico cuando presentan 2 o más valores por arriba de 105, 190, 165 y 145mg/dl respectivamente, de acuerdo a los criterios del Nacional Diabetes Data Group o con los puntos de corte de Carpenter y Coustan: 95, 180, 155 y 140mg/dl. Esta prueba se debe realizar en la semana 24 a 28 del embarazo. Sin embargo, el diagnóstico antes de esta edad gestacional disminuye la morbimortalidad si se trata oportunamente.¹⁵

Tratamiento

La dieta es fundamental para el manejo de la diabetes, aproximadamente el 80% de las pacientes responde de manera favorable con esta medida. El objetivo es mantener glucemias por debajo de 95mg/dl en ayuno y < 120 mg/dl a las 2 horas postprandial, ya que la incidencia de macrosomía y morbilidad neonatal es menor al 15% manteniendo estos rangos.¹⁷ La macrosomía mediada por la glucosa puede evitarse y así disminuir el riesgo de trauma obstétrico. Se ha observado una relación directa de la macrosomía fetal con los niveles altos de glucemia postprandial y este valor es producto de la resistencia periférica a la insulina y menor secreción pancreática de la hormona. El tratamiento médico nutricional

está diseñado para disminuir al mínimo la elevación postprandial de glucosa, la dieta debe ser de 25 a 35 Calorías por Kg de peso ideal dividida en tres comidas y si es necesario con colación para evitar la cetosis preprandial; además, no debe exceder de 40% de carbohidratos.¹⁸

Cuando no responden sólo con dieta se debe indicar tratamiento con insulina, la dosis se ajusta a cada paciente individualmente.¹⁹ Si la cifra en ayuno es mayor a 95mg/dl se debe administrar insulina NPH por la noche iniciando 0.2 unidades/Kg/día. Si la glucemia postprandial está elevada es conveniente prescribir insulina de acción rápida.¹⁸

Otra alternativa para el tratamiento de la diabetes gestacional es el uso de hipoglucemiantes orales, como las sulfonilureas y las biguanidas valoradas en recientes estudios mostrando buenos resultados. Un ejemplo de estos medicamentos es la gliburida (glibenclamida) una sulfonilurea de segunda generación que estimula la liberación de insulina por desgranulación de las células beta e incita la síntesis de transportadores de glucosa bloqueando canales de potasio dependiente de ATP.²⁰⁻²¹ Su peso molecular es de 494.00 kDa. Se absorbe rápido por vía oral y se une a proteínas plasmáticas en 99.8%. Su vida media es de 5 a 10 horas y su pico máximo de acción es de 2 a 4 horas posteriores a su administración y una duración de 10 a 24 horas.²²

En 1994 Elliot y colaboradores realizaron un estudio para comparar el transporte de los hipoglucemiantes orales en un modelo placentario humano, concluyeron que los hipoglucemiantes de segunda generación como la glibenclamida y la glipizida tenían un transporte placentario mucho menor que los de primera generación, ya que no cruzan la barrera placentaria; pues el porcentaje de transporte placentario de acuerdo a su peso molecular es menos del 0.2%. Además, se observó un porcentaje de transporte placentario acumulado; es decir, después de 5-7 días de tratamiento del 0.7 al 1.4%.²³

En una revisión realizada por García-Bourmisen se concluyó que la glibenclamida es un hipoglucemiante que es seguro durante el embarazo, a diferencia de los de primera generación que si atraviesan la barrera placentaria como la tolbutamida y la clorpropamida; esto se debe a sus propiedades farmacocinéticas ya descritas y se puede clasificar en grupo B al igual que la insulina.²⁴⁻²⁵ En otros estudios no se encontró restos del medicamento en el cordón umbilical medido en 201 neonatos de madres que estuvieron bajo tratamiento con glibenclamida. Tampoco se ha encontrado residuos del fármaco en la leche materna *in vivo* e *in vitro*.²⁶⁻²⁷

En varios estudios se demostró que las mujeres diabéticas tipo 2 que recibieron glibenclamida en el periodo de embriogénesis que no hubo incremento en la incidencia de malformaciones congénitas comparadas con pacientes manejadas con insulina.²²

En un estudio con 404 pacientes realizado por Langer y colaboradores se demostró que la glibenclamida es igualmente eficaz que la insulina para el control glucémico de las pacientes con diabetes gestacional, con sólo un 4% que requirió conversión a insulina; además se compararon las condiciones del neonato con la misma incidencia de macrosomía e hipoglucemia neonatal, y no se detectó en sangre de cordón residuos del hipoglucemiante.²⁷

A partir de este estudio se iniciaron varios más en donde los resultados fueron muy parecidos con un 80 al 96% de éxito considerando éste como cifras de glucosa en suero por debajo de 105mg en ayuno, <140mg postprandial a la hora y 120mg a las 2 horas. Se tomó como dosis máxima de glibenclamida 20 mg/día; considerando fallo del medicamento cuando no se obtuvo un control glucémico adecuado o por otras circunstancias ajenas a las propiedades del fármaco se decidió la suspensión del mismo.²⁷⁻³⁸ (Ver tabla 1)

TABLA 1

Autor	N	Éxito con glibenclamida	Fallo con hipoglucemiante
Lim	33	No diferencia en complicaciones neonatales comparada con insulina	
Langer & cols.	201	193 (96%)	8 (4%)
Conway & cols.	75	63 (84%)	12 (16%)
Kremer, Duff	73	59 (81%)	21(19%)
Chmait & cols.	69	57 (82%)	12(18%)
Gilson	22	19 (82%)	3 (18%)
Velázquez	31	82%	18%
Fines	80	No diferencia con insulina	
Jacobson	236	No diferencia con insulina	
Yogev	25	Menos hipoglucemia con glibenclamida	

Otros estudios realizados con el mismo fármaco han demostrado que la eficacia es mayor cuando existen factores predictores que favorecen las condiciones de la paciente como: índice de masa corporal no mayor a 27, cifras de glucosa por debajo de 110 y 140mg/dl en ayunas y postprandial a la hora respectivamente; es decir, en donde el beneficio del medicamento está en duda.³⁷ Kahn y colaboradores realizaron un estudio para identificar los factores que podían predecir el fallo de la glibenclamida concluyendo que el diagnóstico temprano de diabetes, edad materna avanzada y la multiparidad reducían la capacidad de respuesta al medicamento.³⁹

Además, Yogev y colaboradores estudiaron los eventos de hipoglucemia que tenían las pacientes en tratamiento con insulina y con glibenclamida concluyendo que el primero tuvo más incidencia de hipoglucemia (63%) comparada con el 28% que recibieron hipoglucemiante oral.⁴⁰

Otro aspecto importante a considerar es la diferencia de costos de insulina comparada con glibenclamida. En un estudio realizado por Goetzl y Wilkins se determinó que el costo del tratamiento de las pacientes diabéticas embarazadas controladas con insulina fue tres veces mayor comparado con aquellas pacientes que utilizaron glibenclamida.⁴¹

JUSTIFICACIÓN

En México existe una alta incidencia de diabetes mellitus gestacional y su descontrol ocasiona una morbimortalidad importante.

El control en la actualidad está basado en dieta e insulina, ya que los hipoglucemiantes orales estaban contraindicados, pues se demostró que causan teratogenicidad en ratones.

Sin embargo, en recientes estudios se comprobó que la glibenclamida no atraviesa la barrera placentaria y que el porcentaje de transporte acumulado es casi nulo, sobre todo tratándose de glibenclamida, ya que tiene un alto peso molecular.

A partir de la investigación de Langer y cols. se propuso a los hipoglucemiantes orales en específico la glibenclamida para el control de la hiperglucemia en embarazadas con diabetes gestacional y se observó que no tuvo efectos malignos en los fetos, y la concentración medida en el cordón umbilical posterior al nacimiento es nula, ya que no atraviesa la barrera placentaria; además de tener el mismo éxito de control glucémico que las pacientes tratadas con insulina.

Es por esto que si ofrece un manejo alternativo con los mismos beneficios que no requiera de inyecciones, probablemente las pacientes lo tolerarán mejor y mostrarán mayor cumplimiento, pues un inconveniente de la insulina es el modo de aplicación y la facilidad de confusión al medir las unidades en la jeringa y por consiguiente el peligro de provocar hipoglucemia. Además, para el obstetra se

facilitará llevar un control de esta manera en el manejo ambulatorio, ya que es más fácil que la paciente reciba su tratamiento vía oral que vía subcutánea con menor riesgo de error en la dosificación.

Otro de los beneficios de utilizar hipoglucemiante oral es el menor riesgo de provocar eventos hipoglucémicos comparados con la insulina, que se ha demostrado que el porcentaje de hipoglucemia es mayor en esta última. Además, otra de las ventajas es el costo, puesto que la insulina humana tiene un costo mayor que la glibenclamida.

La mayoría de los estudios reportados con glibenclamida como tratamiento para el control glucémico de pacientes con diabetes gestacional están realizados en Estados Unidos y no se cuenta con estudios en población mexicana con respecto a este tema.

OBJETIVOS

Nuestro propósito en este estudio es demostrar que el uso de la glibenclamida puede ser un tratamiento alternativo, eficaz y seguro para el control glucémico de las pacientes con diabetes mellitus gestacional en población mexicana.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Demostrar si la glibenclamida puede lograr un control glucémico en pacientes con diabetes gestacional a $<95\text{mg/dl}$ en ayuno y $<120\text{mg/dl}$ a las 2 horas postprandial.
- ❖ Determinar si el tratamiento con glibenclamida modifica la estancia intrahospitalaria.
- ❖ Determinar si la incidencia de hipoglucemia neonatal no se incrementa comparándola con aquella producida con el grupo manejado con insulina.

HIPÓTESIS

La glibenclamida es un hipoglucemiante oral de segunda generación útil y seguro al igual que la insulina para el control de la glucemia de las pacientes con diabetes mellitus gestacional y puede ser usado como tratamiento alternativo para esta patología.

HIPÓTESIS ALTERNA

La glibenclamida es menos eficaz para el control glucémico de las pacientes con diabetes gestacional comparada con el tratamiento basado en insulina

HIPÓTESIS NULA

La glibenclamida no es un tratamiento útil para el control glucémico de las pacientes con diabetes gestacional.

MATERIALY MÉTODOS

Se realizó el estudio en el Hospital General de Zona 1-A "Los Venados" en el periodo de diciembre del 2005 a mayo del 2006 en la población de embarazadas con el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se asignaron dos grupos; el grupo experimental se trató con glibenclamida y el grupo control se manejó con insulina. Los grupos se asignaron aleatoriamente 1 a 1. El número mínimo de pacientes como muestra para cada grupo fue de 20 obtenido por proporciones de la media.

En el grupo de GLIBENCLAMIDA se asignaron a todas las pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus gestacional que no respondieron al manejo sólo con dieta, se les administró glibenclamida con una dosis inicial de 2.5mg/día aumentando a 5 mg al día divididos en dos dosis y así progresivamente según se requiriera hasta una dosis de 20mg/día. (Máxima dosis efectiva).

Todas las pacientes fueron captadas en hospitalización, ya que aquí se establece el manejo cuando no han respondido con dieta en la consulta externa.

El grupo control con INSULINA inició el esquema de tratamiento de acuerdo al protocolo del hospital: Una vez hospitalizada la paciente, se calcula la dosis de insulina de acuerdo a los requerimientos de insulina con esquema rápida que necesitó el primer día. Al día siguiente esta misma dosis se cambia a insulina NPH 2/3 predayuno y 1/3 precena. La dosis se aumentó conforme a la glucemia de cada paciente.

A las pacientes que no respondieron con la dosis máxima al fármaco se les cambió a manejo basado en insulina y se consideró como falla del fármaco no incluyéndola dentro grupo control con insulina.

A ambos grupos se les determinó glucemia de ayuno, postprandial a las 2h, posteriormente, precena y 2 horas después; es decir 4 determinaciones durante su hospitalización.

La paciente fue egresada independientemente del grupo al que perteneció cuando los niveles de glucemia en ayuno y postprandiales a las 2 h fueron menores de 95 y 120mg/dl respectivamente y se les solicitó control de glucosa en suero realizada en el laboratorio central 1 o dos veces por semana, hasta el término del embarazo, que se realizó por vía vaginal o abdominal según las condiciones obstétricas de cada paciente.

Posteriormente se realizó un seguimiento de 48 horas al neonato para vigilar datos de hipoglucemia u otras complicaciones determinando niveles de glucemia a la hora, 24 y 48h posterior al nacimiento de acuerdo al protocolo establecido en el hospital para hijo de madre diabética. Además de determinar el peso al nacimiento.

MATERIALES

Las cifras de glucosa sérica se procesaron en el laboratorio central del hospital 1-A "Venados"

El fármaco glibenclámda, así como la insulina fueron proporcionados por la farmacia del propio hospital.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para ambos grupos:

Se incluyeron a todas aquellas pacientes con embarazo único de 15 a 35 semanas de gestación, no importando edad ni peso, las cuales tuvieron el diagnóstico de diabetes gestacional realizado por lo menos con una de las siguientes pruebas:

1. Dos determinaciones de glucemia en ayuno mayores de 140 mg/dl
2. Tamiz de glucosa de 50g con una glucemia mayor de 180 mg/dl medida a la hora posterior a la ingestión.
3. Curva de tolerancia a los carbohidratos con dos o más valores alterados según National Diabetes Data Group:

Determinaciones	Glicemia mg/dl
Ayuno	105
1h	190
2h	165
3h	145

Además de tener un control de glucemia que no respondió sólo con dieta administrada según la NOM-15SSA2. 30-35Kcal/Kg peso ideal. Se consideró fallo con dieta cuando las pacientes no normalizaron sus glucemias (<95 en ayuno y < 120 mg/dl postprandial a las 2h) después de dos semanas con este manejo.

A todas las pacientes se les descarto infección; es decir sin problemas dentales, ni faringitis, vaginitis o infección de vías urinarias.

Además la paciente tuvo que aceptar el tratamiento y firmar un consentimiento informado. (Anexo 1)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No entraron en el estudio las pacientes con:

- ❖ **Diabetes mellitus tipo 1**
- ❖ **Diabetes mellitus tipo 2**
- ❖ **Pacientes alérgicas a las sulfas.**
- ❖ **Con infección activa**

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- ❖ **Se eliminarían a todas aquellas pacientes que no acudieran a sus citas de control.**
- ❖ **Las pacientes que presentaran alguna reacción adversa que impidiera el seguimiento con glibenclamida.**

No hubo pacientes eliminadas del estudio

VARIABLES

DEPENDIENTES

- ❖ Control glucémico adecuado (< de 95mg/dl en ayuno y < de 120mg/dl postprandial a las dos horas)
- ❖ Condiciones del recién nacido

INDEPENDIENTES

- ❖ Edad
- ❖ Índice de masa corporal
- ❖ Semanas de gestación del diagnóstico de diabetes gestacional
- ❖ Antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus
- ❖ Número de gestas
- ❖ Tiempo de uso del fármaco
- ❖ Glucemia de ayuno previo a tratamiento
- ❖ Glucemia promedio en ayuno
- ❖ Glucemia promedio postprandial 2h
- ❖ Glucemia promedio precena
- ❖ Glucemia postprandial 2h postcena
- ❖ Días de hospitalización
- ❖ Peso del recién nacido
- ❖ Apgar al minuto y a los cinco minutos
- ❖ Glucemia del neonato
- ❖ Vía de resolución del embarazo
- ❖ Complicaciones perinatales
- ❖ Complicaciones neonatales

DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
< 95mg en ayuno y < 120 postprandial a las 2h	Glucemia	Nominal: SI/NO
Metabólicas de otra índole	Complicaciones	Nominal: presente/ausente
Tiempo cronológico desde el nacimiento hasta la fecha	Edad	Cuantitativa
Relación peso/talla	Índice de masa corporal	Cuantitativa
Tiempo desde la concepción hasta la fecha	Semanas de gestación	Cuantitativa
Número de embarazos previos	Número de gestas	Cuantitativa
Estancia hospitalaria Desde ingreso hasta egreso	Días hospitalización	Cuantitativa

RECOLECCIÓN DE DATOS

Los controles glucémicos de las pacientes se registraron en una hoja de recolección de datos diseñada es profesora que se anexo al expediente de cada paciente y fue llenada por los investigadores responsables. Los datos obtenidos durante el seguimiento se anotaron secuencialmente en la misma hoja en la consulta externa hasta el término del embarazo. (Anexo 2 y 3)

ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó el análisis de datos entre los dos grupos calculando Chi² $p < 0.05$ IC 95% para variables cualitativas y *t* student $p < 0.05$ IC95% para variables cuantitativas.

Los datos se presentaron en medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas y porcentaje para las variables cualitativas con sus desviaciones estándar.

Para analizar las diferencias se emplearon chi 2 con prueba exacta de Fisher y *t* student para variables cuantitativas.

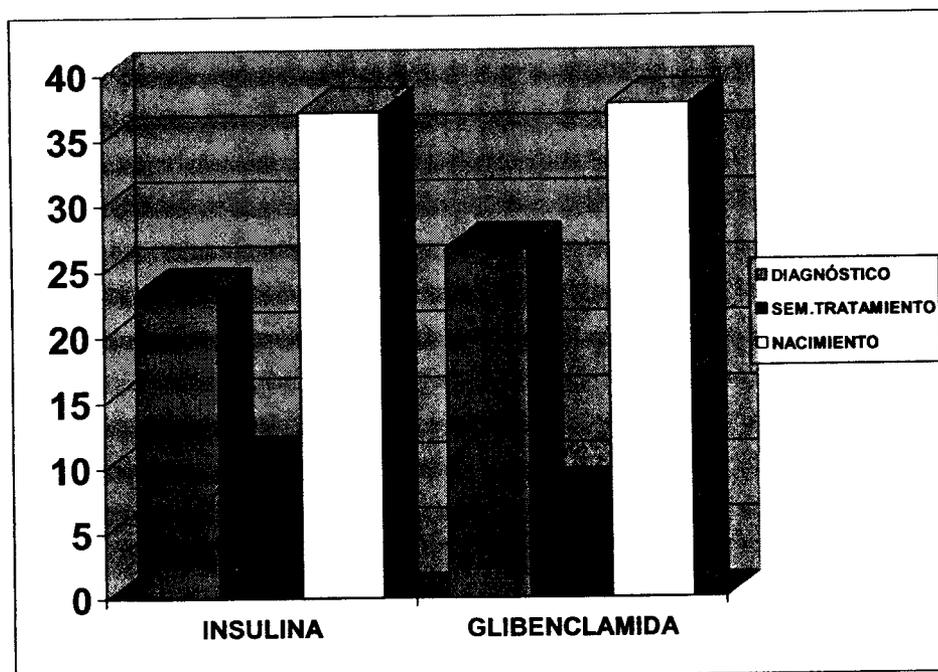
RESULTADOS

Durante el periodo de diciembre 2005 a mayo 2006 se aleatorizaron 41 pacientes, 20 en el grupo con Insulina, 21 en el grupo con glibenclamida. La edad promedio fue de 31.2 y 30.1 años para cada grupo respectivamente. No hubo diferencia en cuanto al índice de masa corporal en ambos grupos 30.2 y 30.5. El número de gestas promedio fue de 2.1 para el grupo control y 2.2 para el grupo con glibenclamida. La edad gestacional promedio de inicio del tratamiento fue 23.4 y 26.7 respectivamente sin haber una diferencia estadística significativa. (Ver tabla 2).

TABLA 2. Características demográficas

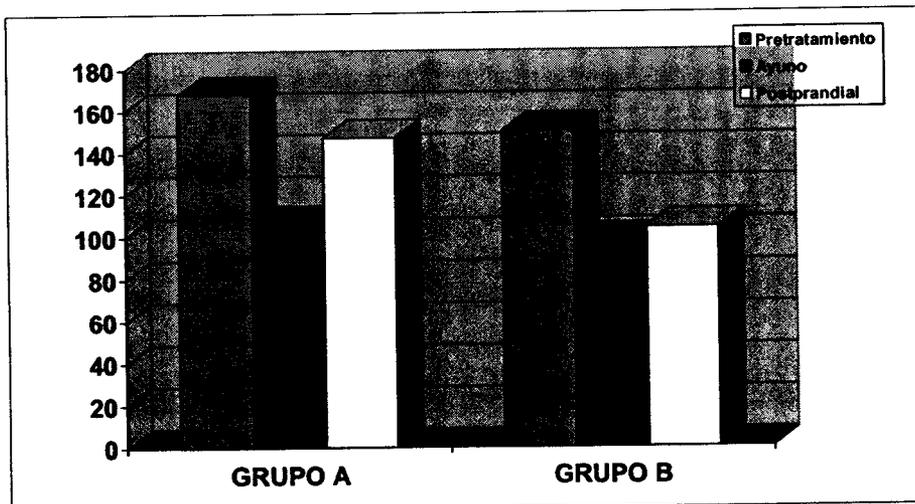
VARIABLE	GRUPO CON INSULINA	GRUPO CON GLIBENCLAMIDA	P
No. Pacientes	20	21	
Edad	31.2 ± 6.3 (23-43)	30.14 ± 6.5 (21-42)	0.663
No. gestas	2.1 ± 1.8 (1-8)	2.2 ± 1.4 (1-5)	0.896
Antecedentes Heredofamiliares	95%	85%	0.586
IMC	30.22 ± 4.9 (24.8-40.1)	30.51 ± 4.1 (26.1-39.5)	0.866
Edad gestacional del diagnóstico	24.1 ± 5.0 (16-35)	27.2 ± 5.6 (16-35)	0.130

No se observó una diferencia estadísticamente significativa en las semanas de tratamiento ni en la edad gestacional de resolución del embarazo. (Ver grafica 1).



Gráfica 1. Semanas de diagnóstico, tratamiento y nacimiento

En cuanto a la valoración de glucosa sérica, la cifra media de inicio previo al tratamiento fue de 168mg/dl en el grupo con insulina y 150 mg/dl en el grupo con glibenclamida. El promedio de glucemia de ayuno postratamiento fue de 106.4 y 97.5 mg/dl respectivamente. Y la glucemia media postprandial a las 2h fue de 147mg/dl en grupo control y 104 mg/dl en el grupo con glibenclamida siendo estadísticamente significativa esta diferencia. (Gráfica 2).



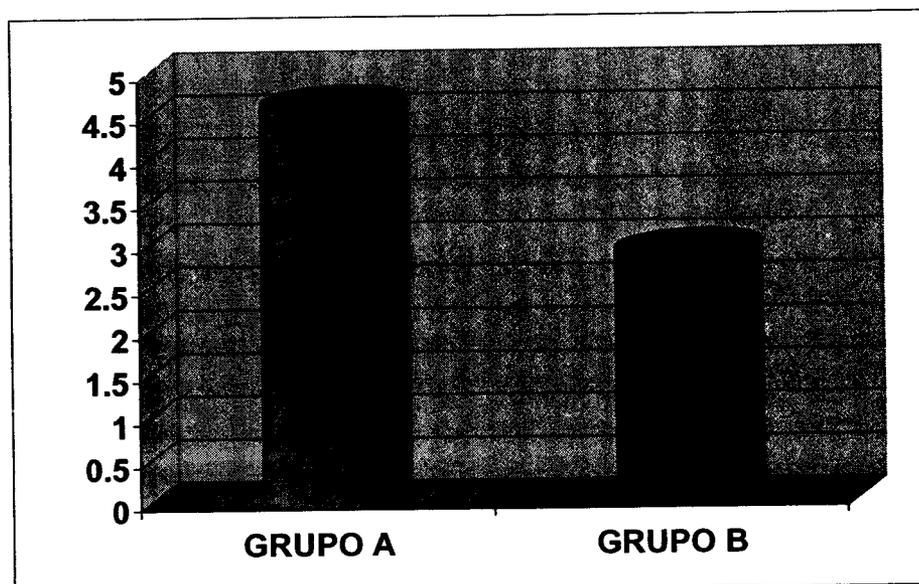
Gráfica 2. Control glucémico

No se observó diferencias en glucemias precena y postcena a las 2 horas siendo la media precena para el grupo control de 108 mg/dl y para el grupo con glibenclámid de 87.4mg/dl y la glucemia 2 horas postcena de 134 y 106.5 mg/dl respectivamente. (Ver tabla 3)

TABLA 3. Control glucémico

VARIABLE	GRUPO CON INSULINA	GRUPO CON GLIBENCLAMIDA	P
Glucemia de inicio	168 ± 62.8 (128-360)	150 ± 36.1 (123-240)	0.355
Glucemia ayuno	106.4 ± 16.4 (85-137)	97.5 ± 7.7 (86-114)	0.110
Glucemia postprandial	147 ± 24.9 (101-180)	104 ± 26 (62-150)	0.001
Glucemia precena	108 ± 23.3 (80-140)	87.4 ± 12.5 (84-11)	0.090
Glucemia postcena	134 ± 10.4 (122-139)	106.5 ± 23.3 (72-128)	0.995

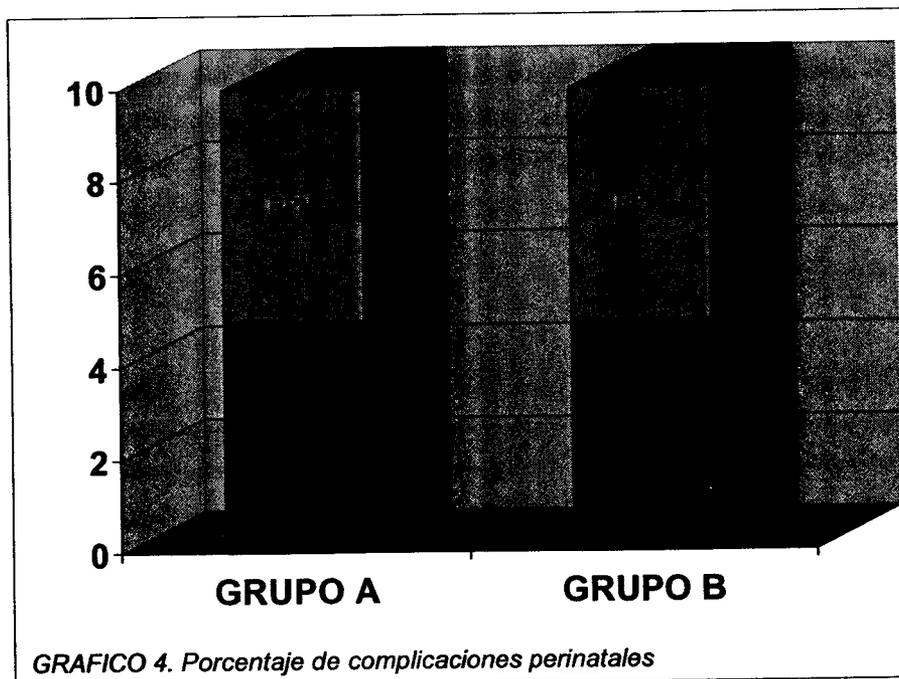
El promedio de semanas de tratamiento para el grupo control fue de 10.6 y para el grupo con glibenclamida fue de 8 sin diferencia significativa, sin embargo se observó diferencia estadísticamente significativa en los días de estancia intrahospitalaria siendo 4.6 y 2.9 días respectivamente $p = 0.018$. (Gráfica 3)



Gráfica 3. Días de estancia intrahospitalaria $p = 0.018$

La dosis media de insulina fue de $24U \pm 18.7$ y la dosis media de glibenclamida fue de $3mg \pm 1$. Cabe mencionar que el tratamiento de una paciente del grupo con glibenclamida fue cambiado a insulina por no haber cambios en los cifras de glucemia después de 12.5 mg de hipoglucemiante por lo que a pesar de no haber llegado a dosis máximas se consideró fallo del medicamento.

Las complicaciones perinatales fueron preclampsia y ruptura prematura de membranas que condicionaron a nacimientos pretérmino con el mismo porcentaje del 10% en ambos grupos. (Gráfica 4)

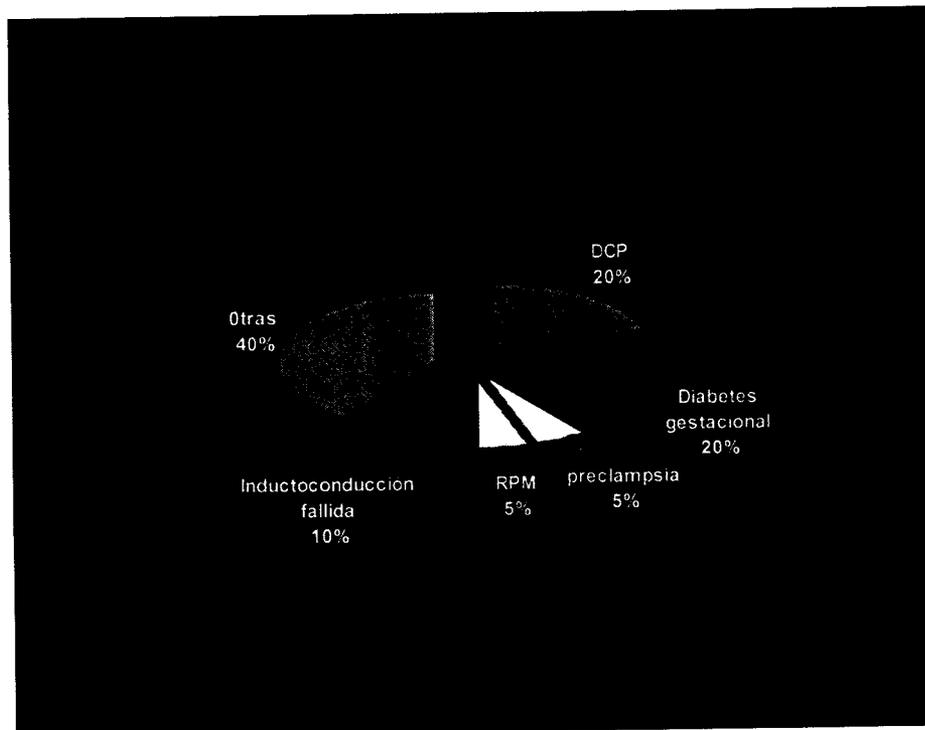


La vía de resolución del embarazo fue por vía cesárea en el 100% de las pacientes del grupo con insulina y 95% del grupo con glibenclamida. (Ver tabla 4).

TABLA 4.

VARIABLE	GRUPO CON INSULINA	GRUPO CON GLIBENCLAMIDA	P
Dosis medicamento	$24U \pm 18.7$ (6-64)	3 ± 1.0 (2.5-12.5)	
Días de estancia hospitalaria	4.6 ± 2.1 (2-11)	2.9 ± 1.0 (2-4)	0.018
Semanas de tratamiento	10.6 ± 4.3 (5-16)	8 ± 4.5 (2-16)	0.207
Cesárea %	100	95	0.335

La indicaciones de cesárea fueron múltiples: Desproporción cefalopélvica 20%, preclampsia severa 5%, taquicardia fetal 2.5%, ruptura prematura de membranas 5%, inductoconducción fallida 10%, diabetes gestacional 20%, oligohidramnios 5%, sufrimiento fetal 2.5%, expulsivo prolongado 2.5%, presentación de cara 2.5%. (Gráfica 5)



Gráfica 5. Indicaciones de cesárea

Condiciones neonatales: la edad de nacimiento promedio fue de 37.1 en el grupo control y 37.7 en el grupo con glibenclamida. Se observaron dos nacimientos pretérmino que correspondieron al 5% en cada grupo ambos por las mismas circunstancias 2 por preclampsia severa y 2 por ruptura prematura de membranas.

No hubo diferencia en cuanto al peso al nacimiento 3082g grupo A y 3054g grupo B. La incidencia de macrosomía fue la misma en ambos grupos con sólo un caso de 4000g.

Se tomó glucemia neonatal a las 2 horas 55mg/dl en el grupo control y 64.3 mg/dl en el grupo con hipoglucemiante. Tampoco se observó diferencia en cuanto al Apgar otorgado al minuto y 5 minutos al nacimiento. Ver tabla 5.

TABLA 5. Condiciones neonatales

VARIABLE	GRUPO CON INSULINA	GRUPO CON GLIBENCLAMIDA	<i>P</i>
Edad gestacional nacimiento	37.11 (31-39.5)	37.77 (33-40.6)	0.591
Peso nacimiento	3082 (1350-4000)	3054 (2200-4000)	0.932
Peso nacimiento de término	3373 (2880-4000)	3275 (2800-4000)	0.683
Glucemia 2h	55 (40-70)	64.3 (47-80)	0.360
Apgar 1min	7.3 (4-8)	7.7 (7-8)	0.409
Apgar 5 min	8.8 (8-9)	8.9 (8-9)	0.555

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus complica aproximadamente el 3 al 7% de todos los embarazos en México y representa una alta morbimortalidad perinatal.

El 80% de las pacientes con diabetes gestacional responden sólo con dieta y el 20% restante tiene que tratarse con medicamento. Durante muchos años el único tratamiento aceptado era la insulina; sin embargo, en estudios realizados en Estados Unidos demostraron que la glibenclamida puede ser una alternativa para tratar a estas pacientes, ya que no atraviesa la barrera placentaria y se han demostrado buenos resultados.

El objetivo de este estudio fue demostrar que las mujeres mexicanas pueden responder exitosamente a este hipoglucemiante oral. En el grupo de 21 pacientes que recibieron glibenclamida, sólo en una paciente hubo la necesidad de hacer el cambio a insulina, con un porcentaje de éxito del 95%.

En las variables demográficas estudiadas no hubo diferencia significativa en los dos grupos. El control glucémico fue adecuado en ambos grupos logrando el objetivo de glucemia en ayuno ≤ 95 mg/dl y postprandial ≤ 120 mg/dl. El grado de severidad del descontrol glucémico fue homogéneo en ambos grupos, ya que las glucemias pretratamiento no fueron significativamente diferentes. Se consideró solicitar a las pacientes hemoglobina glucosilada para valorar sus cifras glucémicas previas, pero no fue posible ya que no existe el reactivo en el laboratorio del hospital. Además en un estudio realizado por Langer y colaboradores demostraron que la glibenclamida al igual que la insulina es eficaz independientemente de la severidad de la diabetes, considerando severo sólo por las cifras de glucemia.⁴²

Se observó que aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa en las glucemias en los 4 momentos elegidos tendieron a ser más homogéneas con menos dispersión a juzgar por las desviaciones estándar en el grupo con glibenclamida.

También se observó diferencia en los días de estancia intrahospitalaria siendo mayor en el grupo control, esto pudo deberse a que con la insulina el incremento de la dosis es muy individual y las pacientes permanecen más tiempo en hospitalización si la dosis no fue calculada adecuadamente para su control, en comparación con la glibenclamida que la dosis a incrementar es estándar en donde la reducción de días de hospitalización fue del 30%. Además que la dosis media fue de 3 mg, es decir que la mayoría de las pacientes requirieron dosis mínimas para su control.

Las complicaciones perinatales observadas no incrementaron con respecto al grupo de insulina ni las reportadas en la literatura que fueron preclampsia severa y ruptura prematura de membranas. Lo más llamativo fue la vía de resolución del embarazo que casi fue 100% en ambos grupos por vía abdominal, a diferencia de lo reportado en la literatura que es de un 60%, destacando la macrosomía fetal y la toxemia como las indicaciones principales.⁴³ En esta población la indicación que más predominó fue el simple diagnóstico de diabetes gestacional, a pesar de que ésta no es indicación absoluta para realizar cesárea.

Las condiciones neonatales tampoco cambiaron en el grupo con glibenclamida. Hubo un neonato macrosómico en cada grupo, es decir por debajo del porcentaje reportado en la literatura lo que indicó un buen control glucémico. También se obtuvieron dos neonatos pretérmino en cada grupo por las complicaciones ya descritas. La diferencia del peso al nacimiento al igual que el Apgar en ambos grupos no fue significativa. Ningún neonato presentó eventos de hipoglucemia, definida ésta como 2 episodios consecutivos < 40 mg/dl. En la literatura se reporta una incidencia del 12% y es la alteración metabólica más frecuente detectada

neonatalmente;⁴⁴ sin embargo, todos los neonatos permanecieron de inmediato en alojamiento conjunto, excepto los 4 neonatos pretérmino que estuvieron en cunero patológico pero evolucionaron favorablemente.

CONCLUSIÓN

La glibenclamida es un medicamento seguro y eficaz para el control glucémico de las pacientes mexicanas con diabetes gestacional, ya que logró un éxito del 95% y no incrementó las complicaciones perinatales. Probablemente sea mejor aceptado por las pacientes que la insulina y disminuya costos, pero faltan estudios que lo confirmen.

**ANEXO 1 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DE ZONA 1-A**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROYETOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

FECHA: _____ No. Exp. _____

Yo, _____

Por medio de la presente declaro libremente que estoy de acuerdo en participar en esta investigación, titulada "Uso de la glibenclamida como tratamiento alternativo para el control glucémico de las pacientes con diabetes mellitus gestacional", aprobada por el Comité Local de Investigación de Salud del Hospital cuyo objetivo, es demostrar que la glibenclamida es eficaz y seguro para el control glucémico de las pacientes con diabetes gestacional.

Es de mi conocimiento que el investigador se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento (en caso de que el proyecto modifique o interfiera con el tratamiento habitual del paciente el investigador se compromete a dar información oportuna sobre procedimiento alternativo adecuado que ser ventajoso para mi tratamiento).

Se me ha explicado que mi participación consiste en cumplir con el tratamiento como se me indica tomando el fármaco a las dosis y horas establecidas por el médico y acudiendo a mis citas programadas para control.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias derivados de mi participación en el estudio que son los siguientes: En el caso de no responder con la dosis máxima del fármaco se cambiará mi tratamiento a insulina. Además de someterme a determinaciones de glucosa en sangre para el control de la misma. Entiendo que los efectos adversos conocidos del medicamento que puedo presentar son: hipoglucemia, intolerancia gastrointestinal, así como reacciones de hipersensibilidad cutánea. Se me ha explicado también que los riesgos para el recién nacido serán probablemente los mismos que con el manejo basado en insulina, principalmente disminución del nivel de glucosa (azúcar) en sangre. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador principal se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo. En caso de duda me podré comunicar a los siguientes teléfonos: 56 05 09 47 o 044 55 54 00 59 53

NOMBRE Y FIRMA DE LA PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR

TESTIGOS

TESTIGOS

CRONOGRAMA

PROTOCOLO No.

Título:

USO DE LA GLIBENCLAMIDA EN PACIENTES CON DIABETES GESTACIONAL

Fecha de inicio: diciembre del 2005

Fecha de término: mayo del 2006

Actividad	Mes calendario programado											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Diseño y desarrollo técnico	X	X										
Estudio piloto			X									
Validación de instrumentos				X								
Recolección de datos					X	X	X	X	X	X		
Codificación										X		
Procesamiento de datos											X	X
Análisis de la información												X

REFERENCIAS

1. King H. Epidemiology of glucosa intolerante and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care*. 1998;21:B9-13
2. Duarte GM, Muñoz G. Rodríguez S. et.al. Prevalencia , detección y tratamiento de la diabetes gestacional. *Revista de Salud Pública y Nutrición*. 2004;5:1
3. Tamez H. Rodríguez M. Treviño M. et.al. Experiencia con un programa de escrutinio de diabetes gestacional. *Revista de Investigación clínica*.45:453-56
4. Hernandez VM. Zarate A. El riesgo de diabetes gestacional se establece desde la vida fetal y postnatal. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2003;71:60-65
5. Brissia L. Sánchez U. Diabetes Mellitus Gestacional y malformaciones congénitas. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2001;69:399-405
6. Engलगau MM, Herman WH, Smith PJ. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the United States in 1988. *Diabetes Care* 1995;18:1029-33
7. KühI C. Etiology and Pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:B19-26
8. Arias. F. Diabetes y embarazo en Guía práctica para el embarazo de alto riesgo. Mosby. 1995: 284
9. Carpenter MW. Papel del ejercicio en la embarazada diabética. En *Clínica Obstétricas y Ginecológicas: Diabetes y embarazo*. McGraw-Hill Interamericana.
10. Persson B, Hanson U. Neonatal Morbidities in Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21:B79-83
11. Carr SR. Screening for Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1998. Sup 2:21:B14-18
12. Brissia L, Sánchez UR, Ramírez DM, García AJ. Diabetes mellitus gestacional y malformaciones congénitas. *Ginecol Obstet Mex* 2001;69:399-405
13. Moore TR. Diabetes in Pegnancy in *Maternal-fetal medicine*. Creasy Resnik. 4th 1999:964-95

14. Belmar JC, Salinas CP, Becker VJ, Abarzúa CF, Olmos CP, et al. Incidencia de la diabetes gestacional según distintos métodos diagnósticos y sus implicancias clínicas. *Rev Chil Obstet* 2004;69:2-7
15. Sandoval RT, Oliva FB. Diabetes gestacional. Diagnóstico en etapas tempranas del embarazo. *Ginecol Obstet Mex.* 2006;74:199-204
16. Maresh M. Diabetes in Pegnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001;13:103-107.
17. Langer O. Maternal Glycemin Criteria for Insulin Therapy in Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1998;21:B29-98
18. Javanovic L. Papel de la dieta y la insulina en el tratamiento de la diabetes durante el embarazo. En *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Diabetes y embarazo* 2000. McGraw-Hill Interamericana.
19. Gabbe AG. Graves CR. Management of diabetes mellitus Complicating Pregnancy. *Obstet Gynecol:* 2003;102:857-868
20. Davis S. Granner K. Insulina, fármacos hipoglucemiantes orales y propiedades farmacológicas de páncreas endócrino en *Las Bases Farmacológicas de la terapéutica.* Goodman&Gilman. 8ª.Ed. MacGraw-Hill Interamericana. 1996;1581-1612.
21. Engbersen R, Masereeuw R, Van Gestel MA, van der Logt EM, Smiths P, Russel FG. Glibenclamide repletes ATP in renal proximal tubular cells by interfering with mitochondrial metabolism. *Br J Pharmacol* 2005;145:1069-75
22. Merlob P, Levitt O, Stahl B. Oral antihyperglycemic agents during pregnancy and lactation. *Pediatr Drugs.* 2002;4:755-60
23. Elliott BD. Schenker S. Langer O. et al. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drugtransfer. *Am J Obstet Gynecol.* 1994:653-60
24. García-Bournissen F, Feig DS, Koren G. Maternal-Fetal Transport of hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:303-13
25. Tran ND, Hunter SK, Yankowitz J. Oral Hypoglycemic agents in pregnancy. *Obstet Gynecol Suvey* 2004;59:456-63
26. Feig DS. Briggs GG, Kraemer JM, et al. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care* 2005;28:1851-5

27. Langer O, Conway D, Berkus M, et.al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Eng J Med.* 2000;343:1134-38.
28. Langer O. Management of gestational diabetes: Pharmacologic treatment options and glycemic control. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35:53-78
29. Lim JM, Tayob Y, O'Brien PM RW. A comparison between the pregnancy outcome of women with gestation diabetes treated with glibenclamide and those treated with insulin. *Med J Malaysia.* 1997;52:377-81
30. Chmait R, Dinise T, Moore T. Prospective observational study to establish predictors of glyburide success in women with gestational diabetes mellitus. *J.Perinatol.* 2004;24:617-22
31. Gilson G. Murphy N. Comparison of oral glyburide with insulin for the management of gestational diabetes mellitus in Alaskan native women. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:152
32. Velazquez MD, Bolnick J, Cloakey D. The use of glyburide in the management of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2003;101:S88
33. Fines V, Moore T, Castle S. A comparison of glyburide and insulin treatment in gestacional diabetes mellitus on infant birth weight and adiposity. *Am J Obstet Gynecol* (Abstract 161) Dec 2003.
34. Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferara A, Field R. Comparison of glyburide and insulin for the management f gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol* 2005;195:118-24
35. Kremer CJ, Duff P. Glyburide for treatment of gestational diabetes. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2004;190:1438-9
36. Saade G. Gestational Diabetes Mellitus: A pill or a shot? *Obstetrics & Gynecology.* 2005;105:456-7
37. Langer O. Management of Gestational Diabetes: Pharmacologic Treatment Options and Glucemic Control. *Endocrinol Metab Clin N. Am.* 2006;35:53-78
38. Conway DL, Gonzales O, Skiver D. Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *J Mater Fetal Neonatal Med.* 2004: 15: 51-5
39. Kahn BF, Davis JK, Lynch AM, Reynolds RM, Barbour LA. Predictors of glyburide failure in the treatment of gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1303-9

40. Yogev Y, Haroush A, Langer O, et al. Undiagnosed Asymptomatic Hypoglycemia. Diet, Insulin and Glyburide for gestational diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:88-93
41. Goetzl L, Wilkins I. Glyburide compared to insulin for the treatment of gestational diabetes mellitus: a cost analysis. *J Perinatol*. 2002;22:403-406
42. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Rosenn B. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2003;192:134-9
43. Sweeney AT, Brown FM. Gestational diabetes mellitus. *Clin Lab Med*. 2001;21:173-92
44. Terrero LA, Venzant MM, Reyes SI. Efecto de la diabetes gestacional sobre los resultados perinatales. *Rev Inv Clin* 1998;50:227-31