

Uso de metformina en pacientes con Diabetes Gestacional Hospital Materno Infantil reina Sofía de la Cruz Roja Paraguaya - 2013

Autor: Fernando Rubén Ferreira Cyncar¹

Resumen:

La metformina, una biguanida perteneciente a la categoría B en el embarazo según la clasificación de fármacos de la FDA (Food and Drugs Administration), es utilizada como nueva opción terapéutica en el manejo de las pacientes con diabetes gestacional. El siguiente trabajo de investigación, tipo experimental abierto, de muestreo probabilístico, analiza la eficacia de dicho fármaco en pacientes internadas en la sala de alto riesgo del Hospital Materno Infantil Reina Sofía de la Cruz Roja Paraguaya en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de septiembre del 2012 al 1 de septiembre del 2013. Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en las pacientes tratadas con Metformina.

Palabras Claves: APGAR, Resultados perinatales adversos, Metformina, Insulina, Diabetes gestacional

Summary:

Metformin, a biguanide belonging to category B in pregnancy according to the classification of drugs by the FDA (Food and Drugs Administration), is used as a new treatment option in the management of patients with gestational diabetes. The following open experimental research, with probability sampling, discusses the effectiveness of this drug in patients interned in the room of high risk for Mothers and Children in the Hospital Queen Sofia of the Paraguayan Red Cross during September 1, 2012 to September 1, 2013. Statistically significant results in patients treated with metformin were achieved.

Keywords: APGAR, adverse perinatal outcome, metformin, insulin, gestational diabetes

¹Profesor Investigador de la Facultad de Medicina de la UNI
e-mail: ferreira_cyncar@hotmail.com

Recibido: 25/02/2015 Aceptado: 27/10/2015

Introducción

La diabetes gestacional es una patología caracterizada por una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono de severidad variable que se investiga por primera vez durante el embarazo¹. Se manifiesta en el segundo o tercer trimestre del embarazo, diagnosticándose con una prueba de tolerancia oral a glucosa (PTGO) alterada o dos glicemias de ayuno elevadas basados en los criterios de Carpenter y Constanl. La diabetes gestacional se asocia con malos resultados materno-fetales, observándose por una parte un aumento de las complicaciones maternas y por otra, una mayor incidencia de inmadurez, macrosomía fetal e hipoglicemia neonatal, condiciones precipitantes del aumento de las tasas de morbimortalidad perinatal observada en hijos de mujeres embarazadas con un inadecuado control metabólico². Siendo que la glicemia fetal está determinada en forma directa por la glicemia materna, alteraciones en este parámetro materno condicionarán cambios en el metabolismo fetal, apareciendo hiperinsulinemia en el producto³. Con respecto a la metformina, su uso ha demostrado ser seguro durante el embarazo⁴ no presentando efectos teratogénicos y no provocando hipoglicemia neonatales, por lo que su uso en diabetes gestacional parece adecuado. En relación con esto último, existen sólo algunos estudios retrospectivos que indican resultados controvertidos⁵. Más recientemente, Hughes concluye, en una muestra de 214 pacientes, que las diabéticas gestacionales tratadas con metformina versus los controles no presentaron diferencias significativas en el riesgo de presentar mal resultado perinatal. Controversias que al parecer se aclararon parcialmente con la publicación del estudio multicéntrico neozelandés y australiano donde se concluye que la metformina sola o suplementada con insulina no está asociada a un aumento de las complicaciones perinatales comparada con el uso de la insulina, pospone la indicación de insulino terapia, disminuye la dosis de insulina diaria indicada y presenta preferencia por parte de las gestantes al momento de elegir una u otra terapia⁶. Esta experiencia avaló al National Institute for Health and Clinical Excellence de Inglaterra a sugerir el uso de metformina como tratamiento⁷ alternativo o complementario a la insulino terapia⁸.

Justificación

Se considera interesante la elaboración del siguiente trabajo de investigación, en primer lugar por no contar con registros de trabajos similares en el país y porque a través de los resultados del mismo se podrá contar con una alternativa terapéutica válida para el manejo de las pacientes con diabetes gestacional, teniendo en cuenta que nuestra institución se caracteriza por el buen manejo de dicha patología.

Objetivo General

- Determinar los valores de glicemias post prandiales en las pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional y el requerimiento de insulina de las mismas.

Objetivos Específicos.

- Analizar resultados perinatales teniendo en cuenta: hipoglicemia neonatal, distress respiratorio, puntuación del APGAR a los 5 y 7 minutos, trauma en el parto e internación en UCIN (Unidad de cuidados intensivos neonatales).
- Evaluar la vía de terminación del parto.
- Hallar la frecuencia de macrosomía fetal en pacientes que utilizaron metformina vs las que recibieron insulina a demanda.
- Calcular la media aritmética de los pesos de los RN de las pacientes que recibieron Metformina en comparación con las que recibieron insulina a demanda.

Asociaciones entre variables formuladas:

Se elaboraron para ambos desenlaces: Control metabólico materno y resultados perinatales.

Materiales y Métodos

El presente trabajo es un Estudio experimental, abierto. La muestra está conformada por los pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional jóvenes y adultas, de 20 años de edad en adelante, internadas en la sala de alto riesgo de la cruz roja paraguaya que tuvieron la resolución de su embarazo en dicha institución a partir del 1 de septiembre de 2012 al 1 de septiembre de 2013, Asunción, Paraguay. Se aplicó un muestreo probabilístico y el reclutamiento se realizó entre las pacientes que fueron aleatorizadas en dos grupos: Primer grupo: Metformina con insulina

suplementaria si fuera requerida y Segundo Grupo: Sin Metformina y con Insulina a demanda. La Metformina se administró en dosis de 1000mg por día, desde su primer día de internación en la sala de alto riesgo, hasta seis semanas luego del evento obstétrico. La selección de las pacientes con diabetes gestacional que recibieron o no dicho fármaco se realizó al azar teniendo en cuenta los números de fichas clínicas; las fichas con numeración par recibían Metformina y las fichas con numeración impar no la recibían. Ambos grupos recibían insulina según necesidad de corrección. Para la obtención de los datos se revisaron las fichas clínicas de las pacientes que presentaron diabetes gestacional y de sus recién nacidos, cuyos partos fueron atendidos en el hospital materno infantil de la Cruz Roja Paraguaya en el periodo de tiempo anteriormente citado. Con una meta de glicemia postprandial menor o igual a 140 mg/dl. Con cifras mayores se realiza corrección con insulina cristalina, según el esquema de la sala de Alto Riesgo de la institución. El proyecto fue presentado al Comité de Ética y al médico clínico de la institución. Se realizó consentimiento informado de las pacientes.

Ética

El trabajo fue realizado considerando todos los aspectos éticos descritos en el código de Núremberg, incluidos en la Declaración de Helsinki.

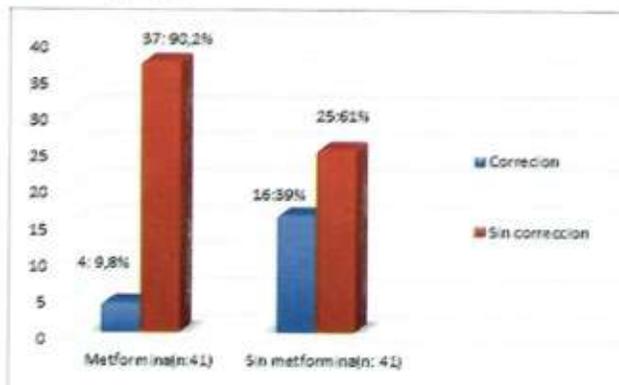
En cuanto al tamaño de la muestra, se utilizó el sistema informático EPI INFO 2000. Para un universo de 2684 pacientes en el periodo establecido, frecuencia esperada de pacientes con diabetes gestacional de 2%, para un error alfa 5%, error beta 20%, el tamaño mínimo por cohortes fue de 41 mujeres. Un total de 82 pacientes. Para la Gestión de datos, las variables fueron registradas en una planilla electrónica y sometidas a estadística descriptiva. El análisis de los datos se realizó con Epi Info. Se utilizó la prueba chi2 para comparar variables cualitativas y la prueba ANOVA para las variables cuantitativas de distribución normal. Se consideró significativa toda $p < 0,05$.

Resultados

Análisis de datos Num.1 -Valores de Glicemia post prandiales. (n: 82). La cohorte con metformina logró

una glicemia postprandial media de $103,7 \pm 18,5$ mg/dL y La cohorte con insulina a demanda obtuvo una glicemia media de $125,3 \pm 24,8$ mg/dL ($p < 0,001$). ANOVA.

Fig. 1. Necesidad de Corrección de glicemia con insulina (n: 82)



Nota: RR 0,67; P 0,02 (chi2)

Fuente: Departamento de Estadística Cruz Roja Paraguaya - 2013

Tabla 1. Comparación de resultados perinatales adversos en pacientes con diabetes gestacional que utilizaron Metformina Vs. Quienes no la utilizaron

	Metformina n: 41	Sin Metformina n: 41	Valor de p ($\leq 0,05$)	RR
Macrosomía	7,3%	10,2%	0,45	0,56
Distress	22%	19,5%	0,59	1,03
Traumatismo	4,9%	4,9%	0,58	1
Hipoglicemia	17,1%	22%	0,57	0,7
UCIN*	19,5%	22%	0,78	0,94

Nota: (*UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales)

Fuente: Departamento de Estadística Cruz Roja Paraguaya - 2013

Análisis de datos Núm. 2.

Peso de los Recién Nacidos (n:82)

Media de los Pesos de RN cuyas madres recibieron Metformina: 3509,4 gramos \pm 451,7 gramos (DE)
Rango: 2600 - 4740 gramos.

Media de los Pesos de RN cuyas madres no recibieron Metformina: 3462, 2 gramos \pm 471, 2 gramos (DE)
Rango: 2520 - 4400 gramos

Valor p = 0,6496 (ANOVA)

Fuente: Departamento de Estadística Cruz Roja Paraguaya, 2013.

Resultados

- La cohorte con metformina logró una glicemia postprandial media de $103,7 \pm 18,5$ mg/dL y la cohorte con insulina a demanda obtuvo una glicemia media de $125,3 \pm 24,8$ mg/dL $p < 0,001$. (ANOVA). Hughes 2006 y Rowan 2008. (Análisis de datos Num.1) Dentro de los parámetros de control metabólico de las pacientes sería útil poder incluir otros métodos, como ser la medición de la hemoglobina glicosilada al ingresar las pacientes y luego de seis semanas de tratamiento. Gleicher 2004.

- De 41 pacientes que recibieron metformina, 4 requirieron corrección con insulina, equivalente al 9,8 % y De 41 pacientes que no recibieron metformina, 16 pacientes, equivalentes al 39 % requirieron corrección con insulina. RR: 0,67 y $p = 0,002$ (chi2) datos coincidentes con la línea de investigación de Hughes 2006 y Rowan 2008, (Fig. 1).

- De un total de 82 pacientes estudiadas, 62 presentaron resultados perinatales desfavorables (macrosomía, hipoglicemia, distress, traumatismo, internación en UCIN; unidad de cuidados intensivos neonatales) equivalente al 75 % de las pacientes y 20 presentaron resultados perinatales favorables equivalente al 25% de las mismas. La vía de terminación del parto más frecuente fue la cesárea, tanto en las que recibieron metformina 63,4 % como en las que no recibieron 58,5 %. ($p = 0,07$) datos que coinciden con el trabajo de Major Charles. La Macrosomía fetal se presentó en 8 RN, 9,7 % de las pacientes; de los cuales 3 recibieron metformina y 5 no recibieron. ($p = 0,45$) Datos similares a los presentados por Hughes 2006 y Rowan 2008, (Tabla 1).

- Media de los Pesos de Recien nacidos cuyas madres recibieron Metformina: 3509,4 gramos \pm 451,7 gramos (DE) Rango: 2600 - 4740 gramos. Media de los Pesos de RN cuyas madres no recibieron Metformina: 3452, 2 gramos \pm 471, 2 gramos (DE) Rango: 2520 - 4400 gramos ($p = 0,6496$ (ANOVA)) datos no coincidentes con las demás literaturas Hernandez, Galidez y Acosta Arnaldo (Análisis de datos Num 2)

Conclusión

- Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la cohorte de las pacientes tratadas con Metformina en comparación con la cohorte de las pacientes que no recibieron metformina.

- La cohorte de pacientes tratadas con metformina no logró diferencias estadísticamente

significativas en cuanto a los resultados perinatales en comparación con la cohorte de las que fueron tratadas con insulina. Dentro de los resultados perinatales adversos, el distress respiratorio ocupó el primer lugar en frecuencia en este estudio.

- La vía de terminación del parto más frecuente para ambas cohortes fue la cesárea.

- La macrosomía fetal se presentó en menor proporción en las pacientes con diabetes gestacional tratadas con metformina.

- No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la media aritmética de los pesos de los recién nacidos en ambas cohortes.

Bibliografía

1. Rowan J. (2007) Treatment with metformin compared with insulin (the Metformin in Gestational Diabetes trial). *Diabetes Care*; 30: 2: S214-S219.
2. Ferrara A y col.(2000) An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California. *ObstetGynecol*: 526-33. Elsevier
3. Crowther C y col. (2005) Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J*; 352: 2477-86.
4. Adam PA, Teramo K, Raiha N, Gitlin D, Schwartz R. (1969) Human fetal insulin metabolism early in gestation. Response to acute elevation of the fetal glucose concentration and placental transfer of human insulin-I-131. *Diabetes*; 18: 409-16.
5. Milner RD, Ashworth MA, Barson AJ. (1972) Insulin release from human foetal pancreas in response to glucose, leucine and arginine. *J Endocrinol*; 52: 497-505.
6. Hughes RC, Rowan JA. (2006) Pregnancy in women with Type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabet Med*; 23: 318-22.