

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMERICAS

FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGIA

ANALISIS DEL USO DE METFORMINA Y GLIBENCLAMIDA COMO TRATAMIENTO
PARA LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL COMPARADO CON INSULINA CON
UN RANGO ETARIO DE LOS 19 A LOS 30 AÑOS

MARIA DANIELA GOMEZ LEITON

DRA. MELISSA MARISOL MARTINEZ DOMINGUEZ

SAN JOSÉ, 2020

Contenido

Tabla de Figuras	4
Capítulo I.....	6
Introducción.....	6
Planteamiento del problema.	6
objetivo general	13
objetivos específicos.....	13
Justificación.....	13
Antecedentes.....	17
Historia.	17
antecedentes internacionales.	20
antecedentes nacionales.....	25
Capítulo II.....	27
Marco referencial.....	27
Anatomía del Páncreas.	27
Fisiología del Páncreas	29
diabetes mellitus gestacional.	44
definición de la diabetes mellitus gestacional.	44
<i>etiología y factores de riesgo.</i>	45
Fisiopatología de la Diabetes mellitus gestacional.....	47
Causas que conllevan a la resistencia a insulina.	48
Tamizaje para la Diabetes mellitus gestacional.....	50
Diagnóstico.....	51
Definición de metformina.....	58

absorción de metformina	60
metabolismo.	66
reacciones adversas de metformina.	67
CAPÍTULO III:	68
MARCO METODOLÓGICO	68
Método.....	68
Fuentes de información.	68
Criterios de inclusión y exclusión.	69
Capitulo IV	96
DISCUSION	96
Objetivo 1	96
Objetivo 2.	103
Objetivo 3	111
Conclusiones.....	116
Recomendaciones	117
Bibliografía.....	118

Tabla de Figuras

Figura 1 Anatomía del páncreas	28
Figura 2 Anatomía del páncreas y segunda porción del Duodeno	29
Figura 3 Histología del páncreas	30
Figura 4 Estructura del receptor de insulina.....	33
Figura 5 Vía de señalización de insulina.....	34
Figura 6 Activación de la vía de la P13K/Akt.....	35
Figura 7 Factores de riesgo en diabetes mellitus gestacional.....	46
Figura 8 Criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional.....	54
Figura 9 Prueba de tamizaje en diabetes gestacional	55
Tabla 1 hipoglucemiantes orales	59
Tabla 2 Estudios utilizados para la evaluación de eficacia de metformina y glibenclamida comparado con metformina.....	102
Tabla 3 Incidencia de complicaciones asociado a fármacos utilizados.....	108
Tabla 4 autores de estudios de las complicaciones analizada	111

Dedicatoria

Esta tesis se le dedico a Dios, que me guio durante todos estos años para continuar y no desmayar en el camino a pesar de las adversidades que se presentaron, enseñándome a ponerme de pie y aprendiendo de cada batalla para ser mejor cada día.

A mi familia, a mi padre que ahora me acompaña desde el cielo y a mi madre que juntos los dos han sido el pilar de mi vida para seguir adelante. Me han brindado todo lo que soy con los valores que desde pequeña me han inculcado, y me hacen ser la persona que soy en la actualidad. A Esteban que ha sido un apoyo incondicional durante este proceso.

Capítulo I.

Introducción

Planteamiento del problema.

En la actualidad, la diabetes mellitus gestacional, en el ámbito de la ginecología obstétrica, es un tema de gran importancia, ya que, según Alcázar, Castro, Chávez, San Martín & Serrano (2014) “La prevalencia de diabetes mellitus gestacional se ha estimado en 7%, pero en años recientes se ha incrementado hasta un 14% de los embarazos. Siendo el manejo y tratamiento de vital importancia, para la gestante y el feto”. (p.347)

Ya que Alcázar et al (2014) establece que:

Los cambios fisiológicos que impone el embarazo (Incremento en la resistencia a la insulina mediado por las hormonas placentarias, incluidas el lactógeno placentario, cortisol, estrógenos, progesterona y factor de necrosis tumoral alfa 2) ocasionan que la embarazada requiera, para mantener los niveles normales de glucosa sérica, un aumento de la producción de insulina compensatoria a estos mecanismos. Por lo tanto, la hiperglucemia resulta del incremento a la resistencia de insulina por una disminución de la sensibilidad a la misma y un deficiente aumento de los niveles de insulina para compensar este efecto metabólico; por lo que se dificulta el control de la misma y se asocian con morbilidad y mortalidad perinatales.

Además, las mujeres que la padecen tienen un riesgo elevado a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 después del embarazo, Los hijos de madres que sufrieron diabetes mellitus gestacional durante su embarazo tienen aumento en la probabilidad de desarrollar, ya sea en la edad infantil o como adultos jóvenes, obesidad o diabetes mellitus tipo 2; así como de padecer enfermedades cardiovasculares. (p.348)

Los cambios fisiológicos, como el aumento de la resistencia de insulina, que es mediado por las hormonas placentarias, provocan que la mujer embarazada deba

tener una producción de insulina compensatoria, por lo cual el aumento de glucosa en sangre, se debe a la resistencia a la insulina, provocada por la disminución a la sensibilidad de la insulina, además de una deficiencia en cuanto al incremento de los niveles, haciendo difícil su control, siendo una de las principales patologías obstétricas asociadas a mortalidad neonatal.

Por lo tanto, siendo esto un riesgo y complicación tanto para la madre, como para su hijo, ya que ambos poseen la probabilidad a desarrollar diabetes mellitus 2, además de la obesidad que puede afectar la salud del bebe, en su etapa inicial de adolescencia, de esta manera presentándose más patologías asociadas a la obesidad como lo son, problemas articulares de temprana edad principalmente en las articulaciones de rodilla, así como trastornos psicológicos, que pueden ser inducidos por la discriminación social, provocándole al niño, baja autoestima además de un rendimiento escolar deficiente, perjudicando así su calidad de vida.

Alcázar et al. (2014) además establece que

Cuando una dieta apropiada y el ejercicio no son suficientes para el control de los niveles de glucosa de la embarazada se requiere el manejo médico y la insulina es el fármaco de elección para el manejo de la diabetes mellitus gestacional; pero su uso tiene varios inconvenientes: se requiere que el enfermo disponga de una red fría para mantener útil la insulina y, como se administra varias veces al día, es el propio enfermo el que debe aprender a administrársela; sin olvidar el elevado costo de la insulina y de las jeringas diarias para su administración, el riesgo de hipoglucemia y el aumento de peso materno asociado con su uso.(p.348)

Con respecto a lo citado anteriormente, se puede decir que, a pesar de que la insulina es el fármaco de primera línea para el manejo de la diabetes gestacional, cuando la dieta y el ejercicio ya no son los métodos efectivos, el uso de la insulina puede conllevar a

ciertos riesgos, ya que el paciente debe aplicarse las inyecciones de insulina, aumentando la probabilidad de sufrir de hipoglicemias por un inadecuado uso.

Además, se habla, del aumento de los costos monetarios, ya que se necesitan de mayor cantidad de implementos, para la utilización de insulina, desde jeringas, hasta una red fría para poder mantener la insulina en un buen estado, si esto es comparado con los hipoglucemiantes orales, cabe destacar que su costo es mucho menor, y, además, no se necesita del uso de materiales extra para su debido uso.

En cuanto los fármacos, actualmente existentes en el mercado para la diabetes mellitus gestacional, además de la insulina, existen los hipoglucemiantes orales, como lo son la metformina y glibenclamida, que actualmente son utilizados, como tratamiento de segunda línea para la diabetes mellitus gestacional.

En cuanto a la glibenclamida García (2014) establece que:

Los hipoglucemiantes orales, principalmente la glibenclamida, están surgiendo como alternativa eficaz y segura, disminuye la gluconeogénesis, la glucotoxicidad y mejora la secreción postprandial de insulina. Por lo general, disminuyen los niveles glicémicos en aproximadamente 20%. La concentración máxima de glibenclamida se alcanza al cabo de 4 horas, y la duración de su acción es de 10 horas. Este fue el primer hipoglicemiante en tomarse en consideración para el manejo de la diabetes mellitus gestacional, sin embargo, históricamente, ha habido rechazo en su uso, por el temor de causar un incremento en la insulina fetal y potenciar sus efectos como factor de crecimiento. (p.226)

A pesar de lo dicho anteriormente, se dice que el uso de la glibenclamida puede provocar un incremento de insulina fetal y potenciar sus efectos como factor de

crecimiento, además de estar vinculado con algunas patologías asociadas al feto mas que todo, cuando esta es suministrada en el primer trimestre de gestación.

Según Buitrago & Molina (2014) Dentro de las complicaciones maternas, la incidencia de hipoglicemia materna con el uso de glibenclamida varía entre 1 a 5%, dentro de los efectos adversos mas comunes se encuentran, a nivel gastrointestinal, dermatológicos, además se menciona que, se han reportado pruebas elevadas de función hepática. Además, se menciona la hipoglicemia como unos de los efectos secundarios, en el cual puede peligrar la vida del paciente, si no se utiliza de una manera adecuada. Por otra parte, también se menciona efectos como molestias visuales transitorias, mas que todo al inicio del tratamiento, debido a una alteración del índice de refracción del cristalino por las variaciones en los niveles de glucosa. Trastornos a nivel gastrointestinal como, vómitos, dolor abdominal y diarrea, no obstante, se dice que, estos síntomas se reducen si el fármaco se consume con alimentos.

Entre los efectos secundarios por el uso de glibenclamida menos comunes se encuentran los trastornos hepatobiliares como, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, ictericia, que puede evolucionar a insuficiencia hepática. Además de trombocitopenia leve o grave.

Asimismo, García (2014) dice que:

Se ha logrado demostrar, que es una cantidad insignificante la que cruza la placenta (3.9%). tiene una vida media muy corta y es metabolizada casi en su totalidad por el hígado. La transferencia feto-materna de glibenclamida, es mayor que la transferencia materno-fetal, esta interacción entre la glibenclamida y los

transportadores placentarios, contribuye en la reducción del riesgo de teratogenicidad y efectos secundarios en el feto. (p.226)

Entonces quiere decir, que la glibenclamida puede funcionar de una manera segura, como tratamiento de segunda línea, o bien de primera línea para la diabetes mellitus gestacional, siendo esto una puerta que nos brinda más amplitud en cuanto al tratamiento de estas pacientes, sin dejar de lado la seguridad tanto para la madre como para el feto, no solo en el momento del embarazo, sino también posterior a este.

Por otra parte, García (2014) establece que:

La seguridad de la glibenclamida se ha confirmado en un gran número de estudios clínicos, el de más relevancia, realizado por Lander et al (2000), quienes demostraron mediante un estudio randomizado, bien controlado, que la glibenclamida es una opción de primera línea en la DMG y que es igualmente eficaz si se compara con terapia insulínica. (p.227)

La glibenclamida, ha demostrado ser un fármaco de relevancia, en cuanto al uso de la diabetes mellitus gestacional, ya que en muchos estudios, se ha demostrado su eficacia y seguridad, tanto para la madre como para el feto, este medicamento además de ser utilizado como tratamiento de segunda línea para la diabetes mellitus gestacional, puede ser utilizado como tratamiento de primera línea para dicha patología, desplazando así, el uso de insulina como tratamiento de primera línea, para la diabetes mellitus gestacional, ya que se ha demostrado que la efectividad de glibenclamida e insulina son similares.

En cuanto a la metformina según Gracia (2020) menciona que es la única biguanida, que la FDA aprueba, esta actúa a nivel hepático reduciendo la gluconeogénesis, aumentando la utilización periférica de la glucosa, además disminuye niveles séricos de triglicéridos, colesterol, además disminuye la absorción intestinal de glucosa y la resistencia a insulina.

Además, se menciona que, debido a su baja masa molecular, ya que su naturaleza es hidrofílica y no se une a proteínas, cruza libremente la barrera feto placentaria, y a que no se une a proteínas, cruza libremente la barrera feto placentaria, sin causar aumento de tasa de transporte placentario de glucosa, además se menciona que no va a provocar hipoglicemia neonatal. Se dice que se ha demostrado su seguridad, principalmente en estudios realizados en Sudáfrica, por lo que se menciona que se clasifica en clase B y se recomienda su uso luego del primer trimestre de embarazo.

Por otra parte, García (2014) menciona que, es difícil confirmar que hay una ausencia de efectos teratógenos por medio de estudios radiomizados, no obstante, a esto, no es teratogénica, además se menciona que no ha sido demostrado que, estimule las células beta pancreáticas del feto para producir insulina, por lo tanto, no producen hiperinsulinismo fetal. Además, se evaluó un periodo de 18 meses, a mujeres que se encontraban en tratamiento con metformina, se menciona que siguieron con el tratamiento con metformina durante todo embarazo, y no se reportó ningún efecto adverso en cuanto al peso, la talla, el desarrollo psicomotriz, y social. (p.7).

Viroga (2017) menciona que, la última evidencia surge de 3 meta análisis, dichos publicados del 2015 al 2016, donde el estudio de Rowan es el de más número de pacientes. Se dice que, estos estudios mencionan, menor ganancia de peso materno, con el menor riesgo de hipoglicemia neonatal, que no tiene diferencias en la tasa de prematuridad. (p.3).

Según Viroga(2017) en cuanto a toda la evidencia, encontrada, se puede decir que, se encontraron resultados consistentes y positivos, en cuanto al uso de la metformina en pacientes con diabetes mellitus gestacional. Se dice que entre las pacientes que estuvieron en uso de dicho fármaco, obtuvieron un adecuado control glucémico materno con buenos resultados neonatales. Se dice que se encontró menor tendencia a hipoglicemias neonatales. Además, a nivel materno, se encontró menor ganancia de peso, en estas pacientes. Se menciona que en cuanto a la seguridad feto neonatal, no hay un reporte de reacciones severas ni teratogenicidad. Este menor aumento de peso proporciona un menor riesgo para el feto como para la madre. (p.3).

En cuanto a la metformina, según Shuster et al. (2020) los hipoglucemiantes orales, en diabetes mellitus gestacional, han aumentado en popularidad, por su facilidad en cuanto a la administración, menor costo, además de su eficacia comparable con insulina. Se dice que la meformina al ser un sensibilizador de la insulina, hace que se disminuya las concentraciones de glucosa, al suprimir la producción de la glucosa hepática. Disminuyendo la absorción de glucosa y a su vez aumentando la absorción periférica de glucosa además menciona que en un meta análisis la metformina se se asoció con concentraciones de glucosa postprandiales más bajas.

Por lo tanto, se dice que, el uso de la metformina y glibenclamida pueden ser una opción viable, como tratamiento para la diabetes mellitus gestacional, como un fármaco seguro, eficaz, y con un menor costo comparado con la insulina, en algunos estudios, se menciona que, podría ser utilizado en conjunto con insulina o bien solamente la metformina o glibenclamida, a pesar de esto, algunos estudios también mencionan que se debe de estudiar más dichos fármacos en cuanto a sus efectos secundarios, por lo mencionado anteriormente surge la siguiente interrogante, el uso de metformina y glibenclamida es eficaz como tratamiento de segunda línea o bien primera línea para la diabetes mellitus gestacional?

Objetivos

objetivo general

Analizar el uso de la metformina y glibenclamida como tratamiento para la diabetes mellitus gestacional comparado insulina con un rango etario de los 19 a los 30 años de edad.

objetivos específicos.

Estudiar la eficacia de metformina y glibenclamida comparado con insulina en pacientes con diabetes mellitus gestacional.

Establecer las ventajas en cuanto al uso de metformina y glibenclamida como tratamiento para la diabetes mellitus comparado con insulina.

Investigar las complicaciones en cuanto al uso de metformina y glibenclamida como tratamiento para la diabetes mellitus gestacional comparado con insulina.

Justificación

En cuanto a esta investigación, sirve para estudiar la verdadera eficacia de metformina y glibenclamida, como tratamiento para la diabetes gestacional, que tan eficaz es para este padecimiento, si realmente solo se utiliza como tratamiento para segunda línea, o bien podría ser utilizado como tratamiento de primera línea. Además del estudio de los efectos secundarios que conlleva el uso de estos fármacos.

Sabiendo que la diabetes mellitus gestacional, es una patología que va en aumento y que actualmente el 14% de las mujeres embarazadas la padecen, es de suma importancia visualizar nuevas terapias para tratarla y evitar complicaciones para la madre y el bebé. La insulina al ser un fármaco de primera línea para esta patología está rodeada de una serie de complicaciones como cuadros de hipoglicemia por el mal uso de la misma. Además, los costos de uso de insulina se elevan por los precios de la misma y el manejo de jeringas y otros implementos que se necesitan para su aplicación. Por esta razón, es necesario el aporte de otros fármacos que complementen o bien puedan ser utilizados en las pacientes con diabetes mellitus gestacional.

Según Landi et al. (2020) La investigación realizada, orienta en cuanto a la utilización de hipoglucemiantes orales en la diabetes mellitus gestacional, como un método eficaz y seguro tanto para la madre como para el feto durante el embarazo, presenta trascendencia, ya que el uso de metformina y glibenclamida podría ser utilizado cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes para el control de la glicemia en las mujeres embarazadas. Además, aquellas mujeres que no pueden recibir la insulina como tratamiento de primera línea para la diabetes mellitus gestacional, la metformina y glibenclamida serían una opción eficaz para mantener un control adecuado en su embarazo. Conjuntamente, la utilización de los hipoglucemiantes orales es de mayor facilidad en cuanto su administración.

Alcázar et al (2014) menciona que “la metformina es el principal hipoglucemiante usado en pacientes con diabetes mellitus y es un medicamento clasificado como categoría B para su uso en el embarazo por la Food and Drug Administration” (p.347). Además, menciona que, en diversos estudios se ha demostrado la seguridad de la metformina, se puede considerar como el medicamento de primera elección para iniciar el manejo de las pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus gestacional.” (p.350) Según estos estudios, la metformina, puede ser un tratamiento eficaz y tener menores complicaciones en cuanto a su uso, ya que al ser un fármaco oral, su utilización diaria es de menor complejidad para las

pacientes si es comprado con insulina, en la cual pueden tener problemas de hipoglicemia, si no se utiliza de una forma apropiada, además en cuanto a costos la metformina será de menor costos, ya que no se necesitan de implementos de más, en cuanto a su uso como si se necesita en el tratamiento con insulina.

En cuanto al uso de la glibenclamida, se dice que existen estudios, que apoyan la teoría en cuanto su eficacia, y la opción de ser un tratamiento de primera línea para la diabetes mellitus gestacional, ya que se dice que su efectividad es similar a la de la terapia con insulina, y puede ser una alternativa eficaz, como lo es la metformina, que también en múltiples estudios se ha evidenciado su efectividad.

En cuanto a los resultados de esta investigación, será de beneficio ya que se estudiará distintos artículos en los cuales se revela la verdadera eficacia y si es realmente efectiva el uso de glibenclamida y metformina como tratamiento en la diabetes mellitus gestacional. Con los resultados de esta investigación, se podrán beneficiar todas aquellas mujeres que padecen de diabetes mellitus gestacional, ya que la terapia con hipoglucemiantes orales tiene un manejo más sencillo, además de sus costos, siendo menores si son comparados con los precios de la insulina, además de los implementos que hay que utilizar con la insulina.

El estudio en cuanto al uso de dicho fármaco, puede orientar cual es la mejor alternativa para aquellas pacientes con diabetes gestacional, en cuanto al valor teórico, dicha información recolectada, apoya la teoría del uso de metformina inclusive como tratamiento de primera línea para la diabetes gestacional, no obstante a lo anterior, según Araya, Castro, Castillo & Ochoa (2014) el uso de metformina en las pacientes ha sido un tema de controversia, sin embargo desde 1980 se ha estudiado su uso, el primer estudio, realizado a mujeres sudafricanas se demostró seguridad, en cuanto a su administración durante el primer trimestre del embarazo.

Por otra parte, se menciona en uno de los estudios más relevantes, realizado en Nueva Zelanda y Australia, en el cual se visualizó que la metformina sola o bien en conjunto con insulina, no se presentó ningún tipo de efecto secundarios durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. Además, no se asoció a ninguna complicación perinatal asociada, por lo tanto, se piensa que es efectiva y segura para las pacientes. Por ende, puede ser una alternativa viable como tratamiento de primera línea para la diabetes gestacional.

En cuanto al valor teórico el cual se va a desarrollar crea un apoyo a teorías como lo menciona Viroga (2017) que dice que, actualmente existe evidencia a favor del uso de metformina, en los embarazos para la diabetes mellitus gestacional, donde la dieta no es suficiente para un adecuado control metabólico. Además, menciona que, el uso de metformina, existen resultados realmente consistentes, a favor de este fármaco, el cual logra un control adecuado, incluso como menor índice de hipoglicemias neonatales y menor ganancia de peso materno. (p.2)

Por otra parte, según Williams (2015), menciona que la metformina, brinda una seguridad relativa en el embarazo, inclusive durante el primer trimestre, así como un menor riesgo de hipoglicemia asociada al tratamiento. Al no estimular la insulina directamente, se convierte en un agente muy atractivo y seguro, además mencionan que la glibenclamida y metformina poseen una eficacia y seguridad comparable para el tratamiento. (p.7). Se espera conocer a verdadera efectividad de metformina y glibenclamida, no solamente como tratamiento de segunda línea inclusive como tratamiento de primera línea o bien en conjunto con insulina, además conocer los efectos adversos que puede conllevar un fármaco como este en las pacientes embarazadas, tanto para la madre como para el feto y si pueden existir consecuencias luego de la administración del mismo para el neonato.

Antecedentes

Historia.

Según Frías, Pérez, (2016)

La historia del conocimiento de la DMG comienza hace más de un siglo, cuando se conocía que la diabetes que antecede al embarazo puede tener resultados adversos en el feto en formación o en el neonato. En 1882, Duncan afirmó que la diabetes se podía presentar durante el embarazo y cesar con la terminación de este. En los años 40, Miller reconoció que las mujeres que habían desarrollado diabetes años después del embarazo presentaron el antecedente de alta mortalidad fetal y neonatal en su última gestación. En 1949, White elaboró una clasificación de pronóstico para sus pacientes diabéticas que se embarazaban, basada en los años de diagnóstico de la enfermedad, complicaciones crónicas de la paciente y su posible resultado en el embarazo y la sobrevida materno fetal (p.770).

Carrington et al (1957), citado por Frías, Pérez & Saavedra (2016).

“Empezaron a utilizar en los años 50 el término “diabetes gestacional” para aquella condición transitoria en la cual se evidenciaban en el feto efectos adversos que se atenuaban posterior al parto.”

Jackson (1952), citado por Frías, Pérez & Saavedra (2016).

En 1952, se informó acerca de la alta probabilidad de mortinatos previos y macrosomía en mujeres con diabetes; en aquel entonces, el diagnóstico de diabetes se basaba en los criterios del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos que utilizaban la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTG) de 3 horas con 100g de glucosa.

Se dice que para esta época se comenzó a utilizar el término de diabetes gestacional, en aquellas mujeres que presentaban diabetes al comienzo de su embarazo y luego cesaba con la finalización del mismo, además de la evidencia de las complicaciones que presentaba el neonato posterior al parto. Y se informó de la alta probabilidad de macrosomía y muerte fetal. Se dice que para este tiempo el diagnóstico en los Estados Unidos, se basaba en una prueba de tolerancia oral de glucosa de tres horas, con 100g de glucosa.

O 'Sullivan & Mahan (1964) citado por Frías, Pérez, Saavedra (2016) establecen que

En 1964, se descubrió el grado de intolerancia a la glucosa durante el embarazo, que se relacionaba con el riesgo de desarrollar diabetes mellitus después del parto, y lograron establecer los puntos de corte de la (PTOG) (prueba de tolerancias de la glucosa) por sus siglas P durante el periodo gestacional como criterios diagnósticos a tener en cuenta para DMG. Más adelante, algunos reportes documentaron el aumento de resultados adversos materno fetales con la elevación de solo un valor de las glicemias medidas en la PTOG(p.770)

Freinkel & Metzger(1985) citado por Frías, Pérez, Saavedra(2016)

En 1985, teniendo en cuenta la estabilidad metabólica como principal factor pronóstico en la gestante diabética, modificaron la clasificación de White y lograron establecer criterios para predecir la posibilidad de diabetes permanente (diabetes mellitus tipo 2) una vez terminada la gestación. En 1999, la OMS empezó a recomendar el uso de la PTOG con 75g de glucosa y de 2 horas, estableciendo el diagnóstico de la enfermedad con un valor de glicemia de 2 horas ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L), siendo el mismo criterio para diagnosticar intolerancia a la glucosa en no embarazadas (p.771)

Según Castro, Castillo, Godínez, Ochoa (2014)

La metformina comenzó a utilizarse en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en 1957 en Europa y en 1995 en Estados Unidos. Actualmente es el antihiperglucemiante oral recetado con más frecuencia en todo el mundo. En 1998 el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) demostró los efectos antiaterogénicos de la metformina y más tarde se descubrió que reducía muchos componentes del síndrome de resistencia a la insulina (síndrome metabólico).

El Programa de Prevención de Diabetes demostró el potencial de la metformina en la prevención de la diabetes. Su eficacia, seguridad, múltiples beneficios cardiovasculares y metabólicos y la capacidad de poder prescribirse en combinación con todos los demás fármacos antidiabéticos, incluida la insulina, han convertido a la metformina en el fármaco oral de primera línea para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2(p.562)

Según Castro, Castillo, Godínez, Ochoa (2014)

A principios del decenio de 1980 se realizaron estudios en los que la metformina se administraba a mujeres sudafricanas con diabetes mellitus gestacional y diabetes mellitus 2, los estudios demostraron seguridad de su administración durante el primer trimestre del embarazo, así como disminución de la mortalidad perinatal, además de que 81.4% de las mujeres con diabetes mellitus gestacional y 46.2% con diabetes mellitus 2 alcanzaron buen control glucémico. (p.p.565-566).

Para el año de 1980, se descubrió que la metformina, podía utilizarse en mujeres con diabetes mellitus gestacional, se dice que un 81.4%, lograron alcanzar un buen control glicémico, ya que se logró demostrar, ser un fármaco seguro en el primer trimestre del embarazo y se obtuvieron resultados positivos en cuanto a la mortalidad perinatal.

antecedentes internacionales.

En los últimos años la metformina y glibenclamida se han propuestos en varios estudios a nivel internacional, proponiéndose como tratamiento para la diabetes mellitus gestacional, proporcionando al paciente, una alternativa eficaz, teniendo un menor costo monetario y un manejo que tiene una menor complejidad para el paciente.

Según Barrera, Candia, Lahsen, Soto & Valdez (2008), en su estudio “Eficacia de los hipoglucemiantes orales en el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus gestacional”, se decretó, que la diabetes mellitus gestacional comparte una fisiología similar con la diabetes mellitus 2, en cuanto a los hallazgos de incremento en la resistencia de la insulina, un control inadecuado en cuanto a la gluconeogénesis hepática, además de una respuesta inadecuada de las células b pancreáticas.

Se dice que es posible plantear el uso de glibenclamida y metformina como tratamiento, cuando las mujeres con diabetes mellitus gestacional, que no respondan al régimen dietético y ejercicio. Se dice que estos hipoglucemiantes orales son seguros, efectivos, de bajo costo y de utilización ambulatoria. Por lo se condujo a lo siguiente, se menciona que los niveles plasmáticos del fármaco, y la concentración plasmática de albumina, no afectan la velocidad de transferencia del fármaco hacia el feto, además se menciona que la glibenclamida no es secuestrada ni metabolizada por la placenta, y por ultimo menciona que, la tasa de intercambio feto-madre, es similar a la tasa madre-feto, se menciona que estas conclusiones fueron abaladas por el hecho, que no se logró detectar glibenclamida en sangre, del cordón umbilical en recién nacidos de las madres con DMG, en tratamiento con

este fármaco. Además, en las placentas de las madres, con DMG, observándose el patrón antes mencionado. (p.917).

Por lo tanto, la razón por la cual se menciona que la glibenclamida no pasa la barrera placentaria, es porque la glibenclamida presenta una alta adherencia, a la albumina. Se menciona recientemente, un estudio que reafirma la seguridad y efectividad, de la glibenclamida, es alta en las diabéticas gestacionales tratadas.

Según Rivas (2017) en un estudio, llamado “Diabetes y Embarazo: Acuerdos y Controversias sobre el diagnóstico y tratamiento”. En el cual los objetivos de dicho artículo se mencionan que, a pesar que algunos estudios no han demostrado un efecto adverso en cuanto a glibenclamida, se dice que en algunas pacientes, presentaron hipoglicemia materna, además, a pesar de no pasar barrera placentaria, se encintaron casos de hipoglicemia neonatal.

Por otra parte se menciona que, a pesar que no se demuestra evidencia de teratogenicidad, tampoco existen estudios a largo plazo de fetos, que se expusieron a dicho fármaco. Además, se determinó, que a medida que la seguridad y eficacia de metformina y glibenclamida se demuestre, podrán ser opciones diferentes a insulina.

Se determinó que aún existe controversia en cuanto al manejo de las mujeres con diabetes mellitus gestacional, ya que no existe un acuerdo entre las diferentes asociaciones internacionales. Según el estudio lo más conveniente es mantener el mejor control metabólico en las pacientes, en cuanto a las discrepancias, utilizar evidencia científica disponible junto con el raciocinio clínico, cumpliendo con las regulaciones y abordaje ético, para garantizar la salud tanto del feto como el de la madre.

Según Alcázar, Castro, San Martín, Serrano & Tirado (2014) en el estudio “Metformina y diabetes gestacional” en el cual su objetivo se encontraba, en analizar la utilidad del empleo de la metformina en el embarazo, en cuanto a los resultados que se obtuvieron, se menciona que cuando se agregó insulina a la metformina fueron menos los requerimientos y las complicaciones, que cuando se utilizó solo insulina. (p.347)

Además, según los autores, la prevalencia de complicaciones o efectos secundarios fueron bajas, por lo cual se menciona, que el uso de metformina en el embarazo es seguro. Por lo tanto, en el estudio se concluye que, la aceptación en cuanto al uso de metformina en pacientes con diabetes mellitus gestacional, fue mayor comparada con la aceptación al uso de insulina (24,4%). (p.347)

Por otra parte, se dice que, en pacientes con el uso de metformina no han demostrado complicaciones serias en cuanto a su uso, tanto maternas, como fetales. Además, se menciona que es menor el aumento de peso materno con el uso metformina, al comparar a las pacientes que utilizaron solamente insulina o glibenclamida.

Por otra parte, se menciona, que no se relaciona problemas con el desarrollo del feto. Además, se dice que se observó menor riesgo a hipoglicemias, o bien hipoglicemias severas durante el periodo neonatal inmediato. Y existe una mejora en cuanto a la tasa de recién nacidos macrosómicos para la edad gestacional, no se observa una asociación de recién nacidos pequeños para la edad gestacional. (p.354)

Según Buitrago & Molina (2014), en un estudio llamado, “Seguridad y efectividad de los hipoglucemiantes orales en mujeres con diabetes mellitus gestacional. Revisión de la bibliografía” en el cual su objetivo se basó en, la revisión de estudios bibliográficos, en cuanto al uso de hipoglucemiantes orales , para control metabólico en pacientes con diabetes mellitus gestacional, así como la seguridad, efectividad, fetal, materna y neonatal.

Además se, comparararon los desenlaces con el tratamiento con insulina, así como el uso simultaneo de insulina y metformina, con el fin de llegar a un mejor entendimiento en cuanto a riesgos y ventajas de los hipoglucemiantes orales en mujeres con diabetes mellitus gestacional. (p.454).

En cuanto a los resultados, se menciona que, a pesar de que, las concentraciones de glucosa en ayunas fueron ligeramente mayores, en cuanto a la comparación del peso al nacer, se menciona que fue ligeramente menor en el grupo que utilizo metformina comparado con los grupos en los cuales se utilizó, insulina y glibenclamida. (p.458)

Se dice que los resultados en cuanto a costos, en el cual, se comparó en un estudio insulina versus metformina, en la cual se reportó el segundo fármaco significativamente menor en cuanto a costos. Además, se menciona que a tasa de conversión de los hipoglucemiantes orales en el grupo de glibenclamia fue relativamente baja, metformina la tasa de conversión fue alta. Por lo tanto, los actores concluyen que el uso de glibenclamida y metformina deben de ser consideradas como tratamientos alternativos a la insulina, ya que se ha demostrado ser efectiva y segura. (p.461- 464).

Además, según Boggess et al. (2019) en el estudio “Efectividad comparativa de metformina vs insulina para la diabetes gestacional en Nueva Zelanda” en el cual, su

objetivo se basó en analizar la efectividad de metformina versus insulina como tratamiento inicial, para las pacientes con diabetes mellitus gestacional. (p.2)

Se menciona, que se observó que las pacientes que utilizan metformina presentan un riesgo absoluto reducido de cesárea electiva planificada, macrosomía e hipoglicemias neonatales comparados con la insulina. Por lo tanto, los autores de dicho estudio concluyen que, la metformina es puede ser un tratamiento efectivo para las mujeres con diabetes mellitus gestacional. Además, menciona que, el riesgo de resultados adversos es menor con el uso de metformina que con insulina. (p.8)

Por otra parte, según Dienstmann et al. (2019) en el estudio, “Factores asociados con la necesidad de insulina como tratamiento complementario a la metformina en la diabetes mellitus gestacional” en el cual sus objetivos se enfocaron en, la evaluación a los factores asociados, enfocados con la necesidad de insulina como tratamiento complementario a la metformina en dichas pacientes, en el cual determinaron que, solo cuando se presentaba el factor de obesidad, las pacientes necesitaban el uso complementario de insulina al tratamiento con metformina. (p.701)

Además, según Clark et al. (2019) en el artículo “Metformina en el embarazo para evitar la diabetes gestacional en mujeres de alto riesgo: meta análisis de ensayos controlados aleatorios” con el objetivo de observar la eficacia de metformina en el embarazo para reducir el riesgo de diabetes mellitus gestacional en mujeres de alto riesgo, con obesidad, síndrome de ovario poliquístico o resistencia a la insulina pregestacional). (p1)

Se dice que, las mujeres que se les administro metformina vs las pacientes que se les administro placebo antes de las 20 semanas de gestación, en donde los dos grupos obtuvieron resultados similares, por lo tanto, los autores concluyen que, la metformina no

contribuye a evitar el riesgo de contraer diabetes mellitus gestacional en pacientes con alto riesgo cuando se está iniciando el embarazo. (p.77)

Por otra parte, según Álvarez (2019) en el estudio ejercicio vs metformina en diabetes mellitus gestacional, en donde el objetivo fue, comparar los efectos de la metformina, y ejercicio físico para la prevención y tratamiento de la diabetes mellitus gestacional, además de su morbilidad materna y fetal asociada. (p.1)

En donde se menciona que, a pesar de que, en cuanto a las recomendaciones internacionales, establecen que la dieta y el ejercicio para la prevención de la diabetes mellitus gestacional, menciona que los fármacos antidiabéticos son el tratamiento de primera elección. Además, se dice que, a pesar de que se recomienda el ejercicio físico, durante el embarazo, no hay evidencia sobre cual tipo de ejercicio sea mejor ni la intensidad del ejercicio. Se menciona que, en la mayoría de las guías y los autores recomiendan ejercicio moderado, no obstante, se dice que existe evidencia de una buena aceptación de ejercicio vigoroso en mujeres embarazadas sanas. (p.44)

antecedentes nacionales.

Se asistió a la UNIBE, UCIMED, Universidad Latina de Costa Rica, Universidad San Judas Tadeo, Universidad Hispanoamericana, UACA y UIA donde se cursa la carrera de medicina y cirugía, en la cuales no se encontraron estudios sobre el tema. Por otra parte, en un estudio encontrado en la UCR.

Según Kellermann(2014) en un estudio llamado, “Farmacoterapia oral para el manejo de diabetes mellitus en el embarazo”, se demostró que, las recientes conferencias internacionales, recomiendan la terapia medica nutricional, siendo un plan alimenticio que controla la ingesta de carbohidratos, promoviendo un aumento de peso adecuado, glicemia dentro de los límites normales además de ausencia de cetosis.(p.1)

Se dice que existe aceptación en cuanto al uso de la metformina, que va en aumento, para poder ser utilizado como tratamiento en la diabetes mellitus gestacional, se dice que tanto la glyburide como la metformina son efectivas y seguras, además de económicas en cuanto al tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. No obstante, a lo anterior se dice que la insulina sigue siendo el tratamiento de primera línea en cuanto al manejo de la diabetes mellitus gestacional, en las mujeres que no logran la regulación de la glicemia con dieta y ejercicio. (p.6)

Se menciona que, se requiere una mayor cantidad de estudios para que estos fármacos sean recomendados como tratamiento de primera línea, para la diabetes mellitus gestacional y pregestacional, sin embargo, se dice que en situaciones en que no se logre utilizar la insulina, la metformina y glyburide, pueden ser utilizados como tratamiento de segunda línea.

Capítulo II

Marco referencial

Anatomía del Páncreas.

Según Dumoulin, Giménez, Raichholz y Sañudo(2016).

El páncreas se desarrolla del intestino primitivo gracias a dos brotes, dorsal (el más importante) y ventral. Es una glándula accesoria del aparato digestivo con funciones mixtas, exocrinas y endocrinas. Macroscópicamente es de aspecto lobulado, de color amarillo pálido, pesa entre 85 a 100 gr y mide 12 a 15 cm de largo, 1 a 3 cm de diámetro anteroposterior y de 4 a 8 cm de altura siendo máxima a nivel de la cabeza.

Su peso está constituido por agua en el 71% y por proteínas en el 13%, mientras que su composición grasa es variable y puede oscilar entre 3 y 20%. El páncreas está dispuesto transversalmente en el retro peritoneo entre el duodeno a la derecha y el bazo a la izquierda, a la altura de L1 -L2. Se relaciona con la transcavidad de los epiplones por arriba, el mesocolon transversal por adelante y el epiplón mayor por abajo. Anatómicamente está dividido en 4 porciones, la cabeza, el cuello, el cuerpo y la cola. También se puede dividir en páncreas derecho, páncreas central y páncreas izquierdo. (p.44).

Además según Dumoulin, Giménez, Raichholz y Sañudo(2016).

El páncreas recibe su irrigación del tronco celiaco y la arteria mesentérica superior. Una vez que han penetrado las arterias en el páncreas las mismas se interconectan a través de una rica red de anastomosis arteriales que hacen del páncreas un órgano particularmente resistente a la isquemia. La cabeza está irrigada por las arterias pancreaticoduodenales superior rama de la arteria gastroduodenal y por las arterias pancreaticoduodenales inferior rama de la arteria mesentérica superior. Ambas arterias pancreaticoduodenales se dividen en ramas anteriores y posteriores para anastomosarse y formar las arcadas arteriales anterior y posterior.

El cuerpo y la cola del páncreas están irrigados por la arteria pancreática dorsal. Su origen es variable, puede ser rama de la arteria esplénica (40%), del tronco celiaco (22%), de la arteria mesentérica superior (14%) o de la arteria hepática común (12%). El drenaje venoso del páncreas drena en el sistema portal a través de la vena esplénica, la vena mesentérica superior, la vena mesentérica inferior y la propia vena porta. En general, las venas pancreáticas corren paralela a las arterias. (p.p.43,44).

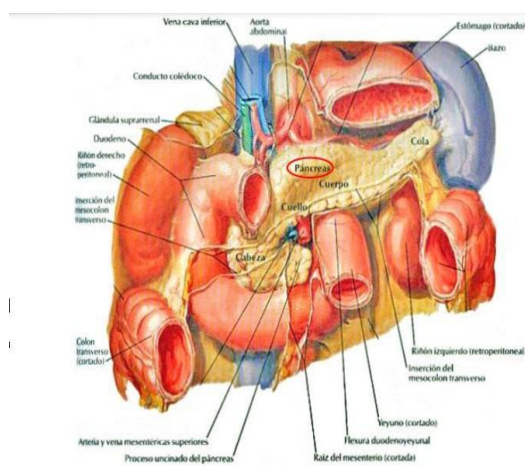


Figura 1 Anatomía del páncreas

Nota. En la figura se observa una visión anterior de los órganos del retroperitoneo, en la parte posterior del páncreas se observan los grandes vasos abdominales como lo es la arteria aorta y vena cava inferior. A los lados se observa ambos riñones, por delante de todas estas estructuras, se encuentra, el complejo pan creato-duodenal, con los vasos mesentéricos superiores, y en lo que es el plano anterior, se observan el estómago, y el colon trasverso. (NETTER F (1994) Atlas of human Anatomy (7 Ed) U.S.A.

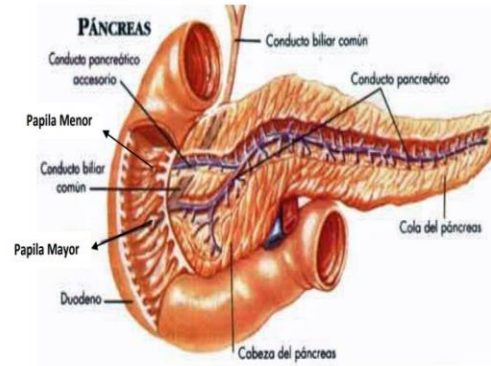


Figura 2 Anatomía del páncreas y segunda porción del Duodeno

Nota: En la figura se observa una disección del páncreas, además de la segunda porción del duodeno, esta imagen presenta, los conductos pancreáticos principal y accesorio, además de la desembocadura de los conductos pancreáticos, en las papilas mayor y menor.

Autor: (NETTER F (1994) Atlas of human Anatomy (7 Ed) U.S.A.

Fisiología del Páncreas

Según Berne y Levy (2009)

En todo el páncreas cuentan aproximadamente un millón de islotes, que suponen el 1-2% de la masa pancreática total. Los islotes están constituidos por varios tipos celulares, cada uno de los cuales produce una hormona distinta. En los islotes localizados en el cuerpo, la cola y la parte anterior de la cabeza del páncreas la célula más abundante es la célula beta (también denominada célula B). Las células beta constituyen unas tres cuartas partes de todas las células de los islotes, y producen la hormona insulina. (p.p.675-676).

Las células alfa (A) representan el 10% de los islotes y segregan glucagón. El tercer tipo celular más importante en los islotes son las células delta (D), que suponen el 5% del total de las células y producen el péptido somatostatina. Un cuarto tipo celular, la célula F, constituye el 80% de las células de los islotes situados en la porción posterior de la cabeza del páncreas (incluida la apófisis unciforme); estas células segregan el péptido llamado polipéptido pancreático.

1.5 ESTRUCTURA:

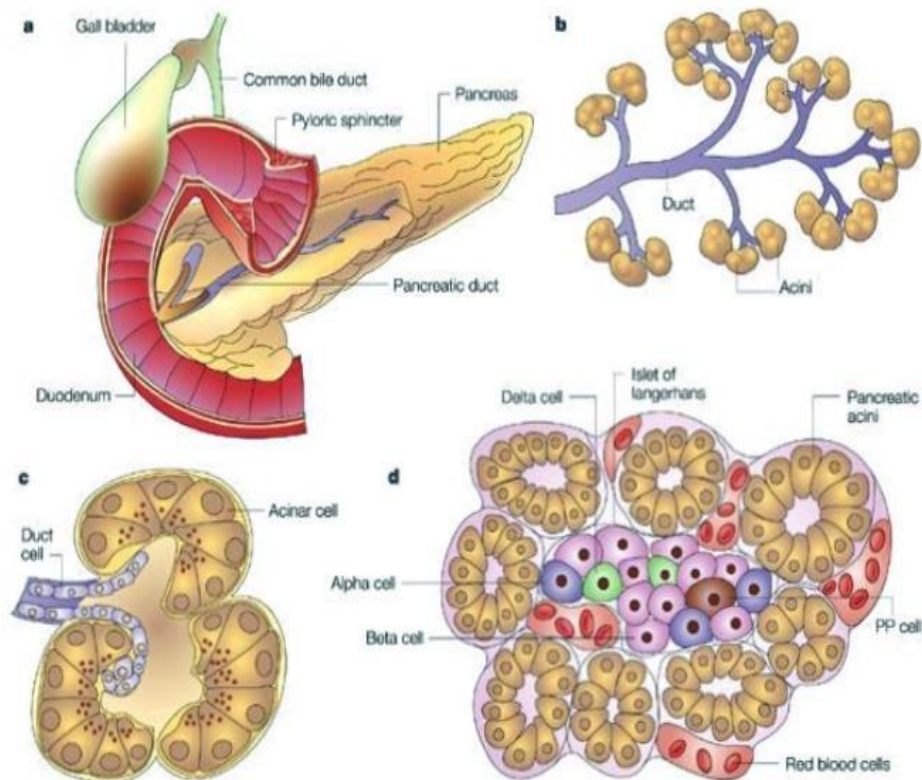


Figura 3 Histología del páncreas

Nota: En la figura, se observa en la letra a), el complejo duodeno-pancreático, b) la estructura pancreática a nivel exocrino. c) una sección de un acino pancreático, d), un islote de Langerhans, rodeados de acinos y de vasos sanguíneos en color violeta se muestran las células beta, en color azul se muestran las células alfa, y en verde se observan las células delta, y en marrón el acino pancreático. Autor: Bardeesy & DePinho (2002).

Dado que la función fisiológica de este polipéptido no está clara, no se comentará con más detalle. El flujo de sangre a los islotes es, en cierto sentido, autónomo del flujo que llega al tejido pancreático exocrino circundante. La sangre que fluye por los islotes pasa de las células beta, que predominan en el centro de los mismos, a las células alfa y delta, que se localizan en la periferia. Por tanto, las primeras células que se afectan por la insulina son las células alfa, dado que la insulina inhibe la secreción de glucagón. (p.676).

Además, Berne y Levy (2009) mencionan que

La insulina es la principal hormona anabólica responsable del mantenimiento de los límites superiores de la glucemia y de las concentraciones de AGL. La insulina consigue su objetivo mediante la estimulación de la captación de la glucosa y su utilización en el músculo y el tejido adiposo, aumentando los depósitos hepáticos y musculares de glucógeno y reduciendo la salida de glucosa del hígado. (p.p.676, 677).

Por otra parte, según Arellano y Olivares (2008) mencionan que la insulina da inicio a sus acciones biológicas, por la unión a los receptores específicos localizados en la membrana celular. El receptor de insulina (IR), que es una glucoproteína, la cual pertenece a una familia de receptores de crecimiento, con una actividad intrínseca de cinasas Tyr

(residuos de tirosina), los cuales, al ser estimulados por su ligando, se auto fosforilan en residuos de tirosina.

Además, Arellano y Olivares (2008) mencionan que, el IR es un heterotetramero, que este compuesto por dos subunidades alfa y dos subunidades beta, las cuales son unida por puentes de disulfuro. Se dice que, las subunidades alfa se encuentran en el exterior de la membrana plasmática, las cuales contienen sitios de unión a la insulina. Por otra parte, se dice que, las subunidades beta, contienen una porción extracelular, una transmembranal y una porción intracelular en donde se localiza el dominio de la actividad cinasa Tyr. (p.9).

Se menciona que, en la región intracelular se localizan tres regiones estructurales, la región yuxtamembranal intracelular, esta suele ser importante en la transmisión a la señal, en donde se localizan las 3 tirosinas. La autofosforilación de estos tres residuos, aumenta de 10 a 20 veces, la actividad cinasa del receptor, por otra parte, se menciona la región de los sitios de fosforilación en el extremo de carboxilo terminal. Se dice que puede jugar un papel importante a nivel de regulación, pero no en cuanto a la señalización del receptor. (p.9).

No obstante, según Arellano y Olivares (2008) en condiciones de no estímulo, las subunidades alfa, tienen un papel regulador sobre las subunidades beta, inhibiendo la capacidad del receptor para autofosforilarse. Se dice que después que la insulina se une a su receptor, las subunidades alfa, sufren cambios conformacionales que permiten que las subunidades beta, se activen y sean capaces de auto fosforilarse en residuos de tirosina. (p.10)

En cuanto al mecanismo de autofosforilación, se dice que se da por procesos de cis- y trans- autofosforilación- mediante las cuales ciertos residuos se fosforilan por

la actividad de fosfotransferasa de la misma subunidad beta (cis)-, mientras que otros son sustrato de la actividad de cinasa de la subunidad beta opuesta (trans). (p.10).

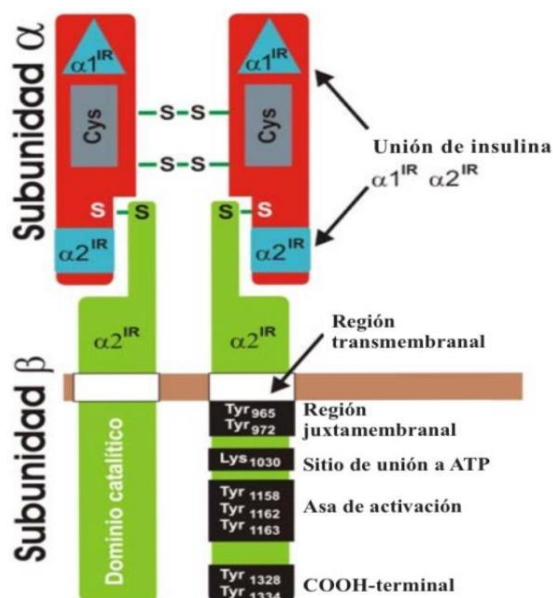


Figura 4 Estructura del receptor de insulina

Notas: En esta figura, se explica la estructura del receptor de insulina donde se observan los dominios funcionales del receptor. El IR (receptor de insulina) el cual consiste en dos subunidades alfa extracelulares unidas a dos subunidades beta por puentes de disulfuro. Las subunidades alfa contienen las regiones de unión a insulina a 1 y a 2, en adición a una región rica en cisteína (Cys). Las subunidades b contienen la porción extracelular, una transmembrana y una intracelular. Se menciona que en la porción intracelular, se localiza un dominio catalítico de cinasa de tirosina con un sitio de unión al ATP. Y sitios de fosforilación en tirosina que se localizan en las regiones juxtamembranal, asa de activación, y carboxilo terminal. Arellano & Olivares (2008).

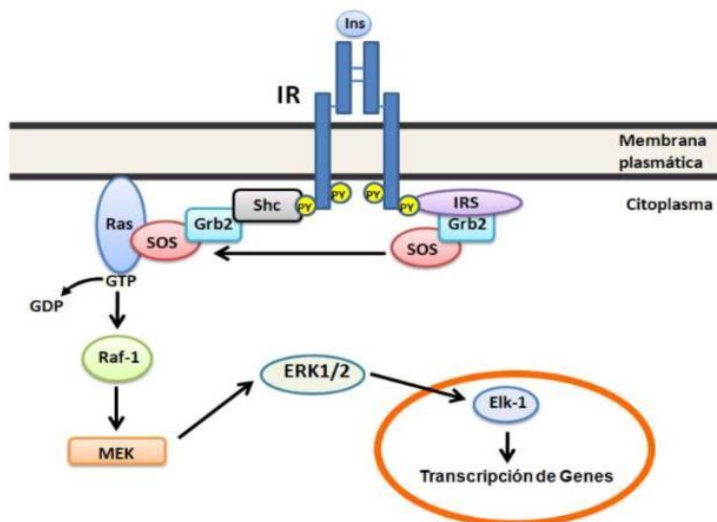


Figura 5 Vía de señalización de insulina

Nota: En la figura 5, se puede observar la activación de la vía de las MAPK, por acción de la insulina, la insulina activa la vía de las MAPK, a través de dos mecanismos. Uno la activación del receptor de insulina, que promueve la asociación de la proteína Shc, esta une al complejo Grb2/SOS y activa a Ras, la cual inicia en el encendido de MAPK.. GTP- Ras une y actúa Raf-1 que consecuentemente lleva a fosforilación y activación de MEK y de las ERKt/2. Alternativamente existe una vía independiente, de Shc pero dependiente de la activación del IRS, por la que la insulina es capaz de activar MAPK. En esta una vez activado IRS, une al complejo Grb 2/SOS, y a partir de este punto, la secuencia de activación de proteínas es la misma que se escribió para Shc. Autor: Arellano & Olivares (2008)

En cuanto a las vías de señalización a la insulina, según Arellano y Olivares (2008), una vez que la insulina interacciona con su receptor, y es activado, se da inicio a la activación de las cascadas de señalización, las cuales dependen de un orquestado número de interacciones proteínicas. Se menciona que existen dos vías principales de transducción, y son activadas por acción a la insulina. Ambas regulan la mayoría de las acciones de la insulina que están asociadas con la regulación del metabolismo energético, de la expresión genética y los efectos mitogénicos.

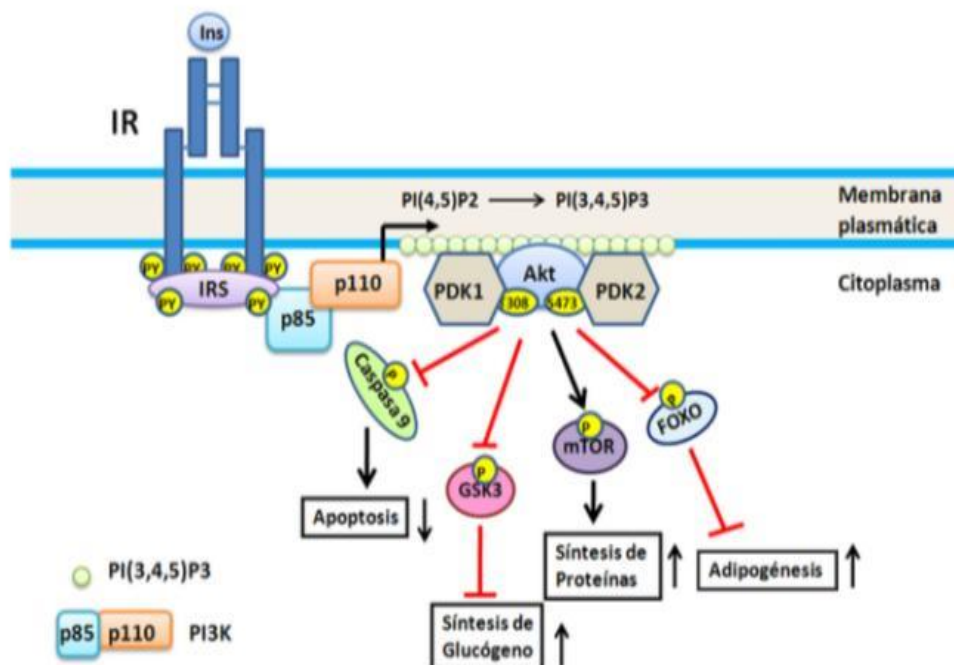


Figura 6 Activación de la vía de la P13K/Akt

Nota: Figura 6. Se observa la activación de la vía de la P13K/Akt por insulina. Se menciona que esta vía representa el principal mecanismo por el que la insulina ejerce las funciones en el metabolismo. El receptor de insulina activado y auto fosforilado, activa el receptor del sustrato a insulina la cual contiene varios sitios de fosforilación en residuos de tirosina, que al ser fosforilado por el receptor de insulina, se convierten en sitios de unión y activación de proteínas que contienen dominio SH2, como P13K. La P13k consta con una subunidad reguladora (p85) y una subunidad catalítica. La interacción entre p85 /IRS-1 da por resultado de la activación, de p 110 y a consecuencia de ello, p 110 tiene acceso a su sustrato PI(4,5)

P, el cual es fosforilado en la posición 3 del inositol, generando PI (3,4,5) P que sirve como sitio de unión para cinasas de Ser que es seguida por una fosforilación de la tirosina, esta última inducida por PDK1. Ak1 regula varios de los efectos metabólicos de la insulina a través de regular la activación de diferentes sustratos que propagan la respuesta.

Mecanismos de Regulación de Insulina.

Según Arellano y Olivares (2008), en cuanto al mecanismo de regulación de las señales de insulina, mencionan que, tanto la duración, como la extensión de las señales, inducidas por acción de insulina son altamente reguladas, para así promover un adecuado funcionamiento metabólico, así como el balance energético y el mantenimiento del peso corporal. (p.10)

Se dice que, el control de las acciones de insulina, se llevan a cabo gracias a mecanismos de autorregulación, en donde enzimas de la misma vía, que fueron activadas por acción de la insulina, inhiben la actividad de proteínas claves de señalización. Como lo son los IR (receptores de insulina), o sus sustratos de receptores de insulina. Además, se dice, que alternativamente, las señales de vías, no relacionadas a la de la insulina pueden inhibir la señalización de los mecanismos. De esta manera, tanto el IR como el principal sustrato, se encuentran sujetos a cambios de desensibilización. (p.10)

Por otra parte, Berne y Levy(2009) dice que

La insulina es una hormona proteica perteneciente a la familia de genes que incluye los factores de crecimiento similares a la insulina I y II (IGF-I y II), la relaxina, y diversos péptidos parecidos a la insulina. El gen de la insulina codifica la pre proinsulina. La insulina se sintetiza en los por lirribosomas como

preproinsulina, y las enzimas microsomales separan el péptido señal N-terminal para producir la proinsulina cuando el péptido penetra en el retículo endoplásmico. La proinsulina se empaqueta dentro del aparato de Golgi en gránulos secretores rodeados de membrana. La proinsulina contiene la secuencia de AA de la insulina, más el péptido C (de conexión) de 31 aminoácidos y cuatro AA de unión. Las proteasas que degradan la proinsulina (convertasas de proproteínas 1/3 y 2) se empaquetan con la proinsulina dentro de los gránulos secretores. (p.677).

La hormona madura está constituida por dos cadenas, una α y una β , que se conectan por dos enlaces disulfuro. Existe un tercer enlace disulfuro dentro de la cadena α . La insulina se almacena en los gránulos de secreción dentro de cristales rodeados de zinc. Cuando se estimulan las células, liberan el contenido de los gránulos, que sale fuera de las mismas mediante exocitosis. (p.677).

Además, se menciona que, la insulina tiene una semivida de 5-8 minutos, y se elimina con rapidez de la circulación. Se degrada por la insulinasas en el hígado, el riñón y otros tejidos. Como la insulina se segrega hacia la vena porta, se expone a la insulinasas hepática justo antes de entrar en la circulación periférica. Por tanto, se dice que, casi la mitad de la insulina se degrada antes de abandonar el hígado, de forma que los tejidos periféricos se exponen a la mitad de la concentración de insulina sérica que el hígado. Actualmente, se comercializan insulina recombinante humana y análogos de la insulina con distintas características en cuanto a la aparición, la duración y el efecto máximo de su acción (p.678).

En cuanto a las concentraciones de insulina sérica Beme y Leve (2009) mencionan que empiezan a aumentar habitualmente a los 10 minutos de ingerir la comida, y llegan al máximo en 30-45 minutos. Las concentraciones altas de insulina sérica reducen con rapidez la glucemia hasta los valores basales. Cuando se estimula

la secreción de insulina, ésta se libera en minutos. Si persiste el estímulo, la secreción de insulina disminuye en 10 minutos y, después, sigue aumentando lentamente durante un período de una hora. La última fase se denomina fase tardía de la liberación de insulina. Es probable que la fase precoz de la liberación de insulina se deba a la liberación de la insulina preformada, mientras que la segunda sea la insulina sintetizada de nuevo. (p.678).

Berne y Leve (2009) dicen que

La glucosa es el principal estímulo para la secreción de insulina. La entrada de glucosa en las células beta se facilita por el transportador GLUT2. Cuando la glucosa entra en las células beta, se fosforila a G6P por la hexocinasa de baja afinidad denominada glucocinasa. La glucocinasa se considera un «sensor de glucosa» de la célula beta, porque la velocidad de entrada de la glucosa se relaciona con la velocidad de fosforilación de la misma, que guarda a su vez relación directa con la secreción de insulina. (p.678).

Se menciona que la secreción de insulina se inhibe por los receptores α_2 -adrenérgicos, que se activan por la adrenalina (de la médula suprarrenal) y la noradrenalina (de las fibras simpáticas posganglionares). Los receptores α_2 -adrenérgicos actúan reduciendo el AMpc y, posiblemente, también cerrando los canales del calcio. La inhibición adrenérgica de la insulina sirve como protección frente a la hipoglucemia, sobre todo durante el ejercicio. Aunque la somatostatina de las células D inhibe tanto la insulina como el glucagón, su papel fisiológico sobre la función de los islotes pancreáticos en los humanos no está claro. (p.679)

En cuanto al análisis del glucagón Berne y Leve (2009) se dice que

El glucagón es la principal hormona contrarreguladora que aumenta la glucemia por sus efectos sobre la producción hepática de glucosa. El glucagón potencia la producción de glucosa mediante el aumento de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, y la reducción de la glucólisis. El glucagón también inhibe la síntesis de lípidos a nivel hepático a partir de la glucosa.

El glucagón circula libre y tiene una semivida corta, de unos 6 minutos. El sitio en el que se produce principalmente la degradación del glucagón es el hígado, donde se degrada aproximadamente el 80% del glucagón circulante, en un solo paso. Dado que el glucagón (de origen pancreático o intestinal) penetra en la vena porta hepática y se transporta al hígado antes de llegar a la circulación sistémica, un porcentaje elevado de esta hormona nunca llega a la circulación sistémica. El hígado es el principal órgano diana para el glucagón, y sus efectos sobre los tejidos periféricos son menores. (p.680).

Se puede decir según Berbe y Leve (2009) mencionan que

El factor que determina el flujo neto de las vías metabólicas hepáticas es el cociente entre insulina y glucagón. Un estímulo esencial para la secreción del glucagón es la reducción de la glucemia, que es un efecto principalmente indirecto de la falta de inhibición por la insulina. Las catecolaminas circulantes, que inhiben la secreción de insulina a través de los receptores α 2-adrenérgicos, estimulan la secreción de glucagón mediante los receptores β 2-adrenérgicos. Los AA séricos potencian la secreción de glucagón, de forma que una comedaproteica aumenta las concentraciones postprandiales de insulina y glucagón, lo que protege frente a la hipoglucemia, mientras que las comidas ricas en hidratos de carbono sólo estimulan la insulina. (p.680).

Resistencia a insulina:

Según Avellano y Olivares (2008) la resistencia a la insulina es un estado patológico en el cual las células que usualmente responden a la insulina ya no lo hacen. Se dice que, los pacientes que presentan resistencia a la insulina tienen a una predisposición a padecer diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Además de estar asociado, con un importante número de comorbilidades como lo es, la hipertensión arterial, obesidad, infección crónica y enfermedades cardiovasculares. (p.15)

A grandes rasgos se dice que la insulina, ya que hay una disminución del transporte de glucosa, que este inducido por la insulina en los adipocitos y el músculo esquelético. Además de un aumento en cuanto a la producción de glucosa hepática y alteraciones en cuanto al metabolismo de los lípidos en el tejido hepático y adiposo. (p.15).

Por otra parte, a nivel molecular Avellano y Olivares (2008) mencionan que, los mecanismos por los cuales se genera la resistencia a la insulina varían en cada persona. No obstante, a lo anterior se dice que, cuando se presenta resistencia a la insulina es por una deficiencia en la señalización de la insulina, que es causada por, mutaciones o modificaciones postraduccionales del IR, (p.15)

Además, se menciona que, en algunos pacientes la resistencia a la insulina se debe a, un defecto en la unión de la insulina y su receptor, a pesar de lo mencionado anteriormente, se dice que, lo más probable es que se dé por, alteraciones posteriores a la unión de la insulina. Que alteran desde la funcionabilidad de su receptor, hasta la actividad de las proteínas, que desempeñan funciones importantes en cuanto a la señalización de la insulina. (p.16)

Entre las alteraciones más frecuentes, se encuentran las alteraciones en el número de receptores y de su actividad cinasa, además de un aumento en cuanto a la fosforilación en residuos de Ser / Thr de proteínas clave como el receptor y su sustrato. Y la disminución en cuanto a la actividad de cinasas, defectos en la expresión y función del transportador GLUT 4. De todas las alteraciones lo que es en aumento en la fosforilación de los residuos Ser/Thr a nivel del IR y el IRS, es considerado como el mecanismo clave en cuanto al desarrollo de la resistencia a la insulina. (p.16).

Se dice que se ha demostrado que, en pacientes obesos, el tejido el tejido muscular, adiposo y hepático, desempeñan un papel importante en cuanto al desarrollo de la resistencia a la insulina debido a, que la expresión de las proteínas IRS-1 disminuye un 45%. Y se menciona que este aumento en la degradación de IRS, se da por el aumento en la fosforilación de IRS en residuos Ser / Thr. (p.16).

Además, se menciona que, varios agentes y también condiciones metabólicas, tienen que ver en cuanto a, la resistencia a la insulina como posibles inductores. Entre los más comunes se mencionan el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), ácidos grasos y sus metabolitos, además de otras citosinas, hormonas catabólicas como la epinefrina, angiotensina II, glucagón, hormonas secretadas por el tejido adiposo como la resistina. Por lo cual se piensa que la resistencia a la insulina es provocada por varios inductores. Un ejemplo de ello es el aumento en la concentración plasmática, de los ácidos grasos libres que está asociado además a la obesidad y diabetes mellitus 2(DM2).(p17)

Según Avellano y Olivares (2008), en humanos, el contenido y composición de triglicéridos y fosfolípidos en el musculo, se correlaciona con la resistencia a la insulina. En primera instancia, el aumento de la concentración plasmática de los

ácidos grasos libres va a inducir a una resistencia de la insulina, debido a una inhibición en el transporte de glucosa, que es estimulado por la insulina y seguido por una disminución en cuanto a la síntesis de glucógeno en el musculo y la oxidación de la glucosa. Se dice que, a nivel molecular, el aumento de los ácidos grasos libres puede llevar a cambios en la expresión del IR, alterar la unión de la insulina con el receptor y el estado de fosforilación de su dominio cinasa. (p.17)

Por otro lado Frías Pérez y Saavadera (2016), mencionan que en mujeres embarazadas, en el tejido adiposo es donde se producen las adipocitoquinas, las cuales actúan como hormonas que están implicadas en la regulación del metabolismo materno y resistencia a la insulina, donde se incluyen la leptina, adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina-6 (IL-6), resistina, visfatina, y apelina, se dice que se produce en la placenta, lo que lleva a una modificación de la sensibilidad de insulina por medio de mecanismos que incluyen la alteración de mecanismos, que incluyen la alteración del metabolismo de la glucosa, atenuación del mecanismo de señalización de la insulina y favorecimiento de un estado pro inflamatorio. (p.770).

diabetes mellitus.

En cuanto al estudio de la diabetes mellitus se puede decir que es provocada por una alteración, que es producida en el metabolismo de hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos también. Cuando un paciente es incapaz de realizar el transporte de la glucosa hacia las células adiposas y musculares, las células corporales pueden estar careciendo de combustible esencial, entonces va a acudir a un aumento en la degradación de los lípidos y las proteínas.

Se dice que, el valor normal de la glucosa es de 100mg/dl, cuando el valor de la prueba en sangre de glucosa en ayunas, es entre los valores de 100-125mg/dl, se dice que el paciente presenta una intolerancia a los carbohidratos, por otra parte, se va a considerar un paciente diabético cuando presente una glicemia en ayunas mayor a 126mg/dl, además se dice que si posterior a las 2 horas de una prueba de tolerancia de glucosa, también se considera que el paciente es diabético.

La diabetes mellitus, se puede dar por distintos trastornos metabólicos, como lo son la deficiencia absoluta de la insulina, se puede presentar también por una deficiente liberación de insulina por el páncreas, además de un defecto de los receptores de insulina, o bien que no existan suficientes receptores para la insulina, o bien, una producción de insulina inactiva, o que presente una insulina que se degrade antes que pueda ejercer su función.

Según Porth (2000)

La clasificación etiológica de la diabetes mellitus se divide en tipo 1, que puede ser autoinmune o idiopática, diabetes mellitus tipo 2, diabetes gestacional, y otros asociados a defectos genéticos en la función de células beta del páncreas un ejemplo de ello es el defecto en la producción de glucocinasa. (p.345)

Además, existen otras enfermedades que pueden llegar a provocar diabetes como lo son, las enfermedades del páncreas, acromegalia, feocromocitoma, síndrome de Cushing, además de algunos medicamentos que pueden causar diabetes como lo son los glucocorticoides, diuréticos, ya que se dice que la pérdida de el potasio puede alterar la liberación de la insulina por medio de las células beta del páncreas. Se habla también de que algunos virus, alteran la liberación de insulina, como lo es el citomegalovirus y la rubeola ya que pueden lesionar las células beta del páncreas, después de una respuesta autoinmune.

diabetes mellitus gestacional.

Por otra parte, según Frías, Pérez & Saavadera (2016) mencionan que, el embarazo es un estado fisiológico en el cual se presentan, como lo es la resistencia a la insulina esto debido al aumento de estrógenos y progestágenos, el cual menciona que lleva a una disminución en cuanto al de los niveles de glucosa en ayunas y depósito de grasas, con un retraso en el vaciamiento gástrico, con aumento de apetito. Por lo tanto, a medida que el estado gestacional va avanzando, la sensibilidad tisular de la insulina disminuye, lo que lleva a las pacientes a un incremento en los niveles de glucosa y le brinda energía al feto. (p.769). Se dice que, ya que existe una demanda progresiva del feto durante su desarrollo, además de transferencia nutricional tras placentaria, se menciona que, la glicemia en las mujeres gestantes es más baja que en las mujeres no gestantes. Según Frías, Pérez & Saavadera (2016) menciona que, las mujeres embarazadas sanas poseen niveles de glucosa a los 70 min, postprandiales alrededor de 120 mg/dl. (p.769)

definición de la diabetes mellitus gestacional.

Según Castillo (2011) La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que es reconocido o identificado por primera vez en el embarazo, especialmente en el tercer trimestre de gestación. (p.109).

Además, según Frías Pérez y Saavadera (2016), la diabetes mellitus gestacional, ocurre cuando, la secreción de insulina no es suficiente para poder compensar la disminución en la sensibilidad a esta. A nivel fisiopatológico se menciona que esta puede deberse por, anormalidades genéticas en cuanto a la función de las células beta, del páncreas, o bien deterioro en la resistencia a la insulina, además se relaciona con, mecanismos mediados de un modo autoinmune. En cuanto a la resistencia a la insulina, se dice que, con el desarrollo del embarazo, existe un aumento a nivel hormonal de, estrógenos, cortisol, progesterona y

lactogeno placentario humano en la circulación materna. Llevando a esto, a efectos postcelulares del receptor de insulina, que lo que hace es aún aumento de los niveles de resistencia. Se menciona que, suele ocurrir entre la semana 20 y 24 semanas de gestación. Se dice que, ya con el parto la producción hormonal cesa, al igual que la resistencia a insulina (p.770).

Frías Pérez y Saavadera (2016), mencionan que, la diabetes mellitus gestacional, produce que las mujeres gestantes, sin ningún diagnóstico anterior presenten niveles de glicemia alterados, que usualmente se presenta en el tercer trimestre de gestación. Se dice que esta condición se define como, intolerancia a los carbohidratos que se manifiesta o es reconocida por primera vez, durante el embarazo. Se dice que, la diabetes mellitus gestacional, produce que las mujeres gestantes, sin ningún diagnóstico anterior presenten niveles de glicemia alterados, que usualmente se presenta en el tercer trimestre de gestación. Se dice que esta condición se define como, intolerancia a los carbohidratos que se manifiesta o es reconocida por primera vez, durante el embarazo. (p.772).

etiología y factores de riesgo.

Cuando se habla de la etiología de la diabetes mellitus gestacional, se puede decir que, se va a deber, a un conjunto de factores que lo van a desatar, y esto se va a deber a los cambios fisiológicos que se presentan en el embarazo. La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que es reconocido o identificado por primera vez en el embarazo, especialmente en el tercer trimestre de gestación además de los factores.

Según Castillo(2011), los factores de riesgo, se encuentran los siguientes

Mayor de 25 años, Índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 25%, Raza mestiza, afroamericana, Asiática, Tener familiares de primer grado con DM, especial DM tipo 2, Tener HTA crónica, Intolerancia a la glucosa previa, Síndrome de ovario poliquístico, Multiparidad, DMG previa, Polihidramnios previo, Óbito previo, Macrosomía fetal previa, Malformaciones fetales previas y Abortos a repetición. (p.p.109-110).

Además Frías, Pérez & Saavadero (2016), mencionan que ,dentro de los factores de riesgo más comunes están, la obesidad y edad avanzada, en cuanto al IMC (índice de masa corporal) cuando es mayor a 35, poseen una probabilidad de 5 a 6 veces mayor, a desarrollar diabetes mellitus gestacional, y esta está relacionada a la vez con complicaciones como, la muerte fetal, el aborto espontaneo, aumento en la probabilidad de malformaciones congénitas, macrosomía fetal, hipertensión inducida por el embarazo y cesárea. Además se menciona que al estudiar las mujeres con diabetes mellitus gestacional, se conoce que poseen un riesgo aumentado para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 posterior al embarazo

Figura 7 Factores de riesgo en diabetes mellitus gestacional

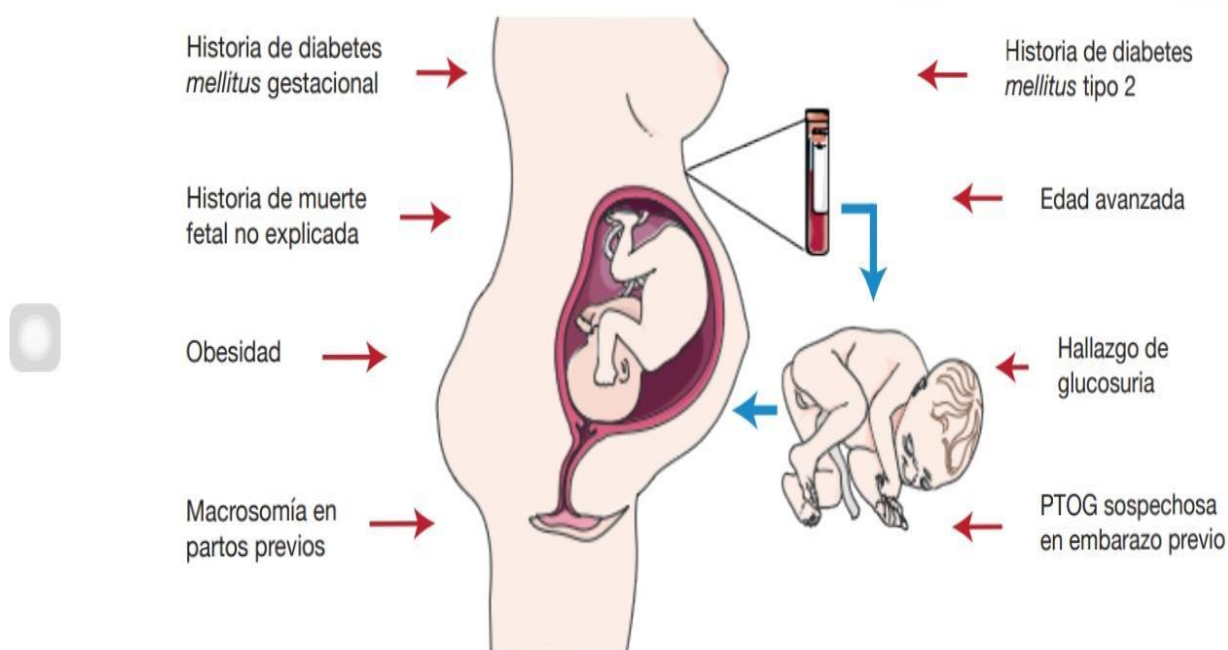


Figura 1. Principales factores de riesgo para diabetes mellitus gestacional. PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa. Fuente: Elaboración propia.

Nota:Figura 7. Factores de riesgo para la diabetes mellitus gestacional. Frías, Pérez & Saavadero(2016). (P.771)

Fisiopatología de la Diabetes mellitus gestacional.

Se dice que, en el embarazo, existen cambios importantes en durante el embarazo se producen cambios importantes en el metabolismo materno, de manera que se favorece una reserva nutricional al inicio de la gestación para satisfacer el incremento de las demandas materno fetales de las etapas más avanzadas del embarazo y de la lactancia. Según castillo (2011)” El embarazo normal se caracteriza por ser un estado “diabetogénico”, debido al aumento progresivo de los niveles de glucosa postprandiales y la respuesta a la insulina en las etapas tardías de la gestación” (p.110).

No obstante, a lo citado anteriormente, cuando la mujer se encuentra en los primeros meses de su embarazo, se va a encontrar en una fase anabólica, en cuanto a su metabolismo, esto produce un incremento en la grasa de la madre, una baja en cuanto a la concentración de los ácidos grasos libres, además de una pronunciada disminución de en cuanto a las necesidades de insulina.

Además Castillo (2011)

Este descenso se debe a que va a haber una mejor sensibilidad a la insulina a nivel de los tejidos diana y un decremento en los alimentos disponibles, secundario a las náuseas, actividad fetal y la eliminación de glucosa o secreción materna de insulina. Sin embargo, ya a finales del primer trimestre muestran una significativa y progresiva alteración en todos los aspectos del metabolismo de la glucosa (p.110).

Por otra parte Castillo (2011) menciona que

El eje central de la fisiopatología de la DMG es que en el embarazo normal hay una resistencia insulínica, la cual se contrarresta en condiciones normales aumentando la secreción de insulina; pero cuando esto no ocurre y no se puede vencer la insulinoresistencia (en especial por defectos en el transportador GLUT4) aparece la Diabetes Gestacional. (p.110).

Causas que conllevan a la resistencia a insulina.

Como se mencionó anteriormente la resistencia a la insulina en el embarazo, se debe a la producción de hormonas que se necesitan para que el feto pueda tener un adecuado desarrollo, según Castillo (2011) "varias tienen como acción general e indirecta funcionar como antagonistas insulínicos" (p.110), esto puede llevar a que la madre presente Diabetes mellitus gestacional.

Castillo (2011) también menciona que

Lactógeno placentario: principal causante, esta hormona es sintetizada por las células del sincitotrofoblasto (capa externa del trofoblasto), se detecta por primera vez a las cinco semanas de gestación y continúa ascendiendo sus niveles conforme avanza el embarazo, manteniendo una relación constante entre el nivel de hormona y el peso placentario; obteniéndose así las concentraciones más altas en el tercer trimestre. Esta hormona antagoniza la acción de la insulina, induciendo intolerancia materna a la glucosa, lipólisis y proteólisis.

El cortisol: se caracteriza por su potente acción antiinsulínica y aumenta el metabolismo de los hidratos de carbono. La prolactina: se relaciona con favorecer

la disminución de la secreción insulínica. Los estrógenos: tienen una acción competidora con la insulina. La progesterona. Insulinasas placentarias. . (p.110).

Se dice además, que se plantean otra teoría como lo es que la madre, en su estado de embarazo va a presentar cambios metabólicos, que la pueden llevar a tener una resistencia a la insulina, y por ende una diabetes mellitus gestacional, según Castillo (2011) dice que

Los islotes pancreáticos se hiperplasia e hipertrofian por acción de la mayor producción de insulina, ante una ingesta en estado normal, pero en algunas mujeres la reserva pancreática de células beta para los aumentados requerimientos no es suficiente, lo que se traduce como una ineficacia en la secreción insulínica (p.110).

La producción de glucosa hepática aumenta en un 30% conforme avanza el embarazo, hay un aumento del 30% en la producción de glucosa hepática en ayunas conforme avanza el embarazo. Presenta un incremento importante del tejido adiposo (especialmente en las mujeres que sobrepasan los valores normales de ganancia de peso o en las que ya contaban con un índice de masa corporal mayor o igual a 30%) lo que da como resultado un aumento en las demandas de insulina. A nivel de las células de los tejidos diana (musculo esquelético y hepático primordialmente) se han descrito defectos pos receptor en la cascada de señales desencadenada por la insulina, lo que favorece la intolerancia a la glucosa resistencia insulínica; esto en mujeres predispuestas. (p.110).

Por otra parte se dice que la diabetes mellitus gestacional, puede estar asociada a la obesidad que puedan tener las mujeres, ya que según Castillo (2011)” van a desarrollar una respuesta inflamatoria persistente a consecuencia de las citoquinas proinflamatorias tipo

Factor de Necrosis Tumoral (TNF) e Interleucina 6 (IL6) que a su vez inducen resistencia insulínica.(p.111).

Conjuntamente Castillo (2011) dice que

Estas son secretadas por el tejido adiposo, y se mantienen en niveles relativamente elevados y constantes a nivel plasmático. Por último, en relación a si la DMG tiene un componente genético-patológico o no, aún los estudios que lo tratan de describir, mencionan que por las condiciones en que inicia esta enfermedad es muy difícil realizar estudios confiables en nulíparas, por lo que la información obtenida hasta ahora no es la más precisa ni fidedigna para establecerla como tal. (p.11).

Tamizaje para la Diabetes mellitus gestacional.

Frías, Pérez & Saavadero (2016), se puede lograr un diagnóstico precoz mediante una prueba que es la PTOG(prueba de tolerancia de glucosa), que se realiza con 75gr de glucosa antes de la semana 24, en las pacientes que sea afrodescendientes, hispanoamericanas, o bien un IMC 35 o bien pacientes mayores de 35 años, de edad, que además presenten macrosomías en embarazos previos o alguna enfermedad crónica.

Se dice que, en cuanto al tamizaje, la mejor opción es, en la primera consulta poder clasificar a las gestantes, y definir si son de alto riesgo o bajo riesgo, según los criterios que posteriormente van a ser explicados, esto se hace así, para lograr llegar a tener un diagnóstico en el tiempo adecuado, y así poder llegar a optimizar el metabolismo de la madre, y así no tenga problemas tanto el feto como la gestante.

Se dice que se definen los criterios de alto riesgo a aquellas mujeres que presenten obesidad franca, que las gestantes tengan familiares de primer grado con Diabetes mellitus, o bien presenten intolerancia a la glucosa, además se habla sobre las mujeres que tuvieron hijos con macrosomía, y alguna referencia de tener antecedentes obstétricos que estén relacionados con diabetes mellitus gestacional. Por otra parte, se dice que aquellas mujeres que sean de bajo riesgo, presentaran los siguientes criterios, como ser menor de 25 años de edad, además no haber presentado ninguna complicación en embarazos anteriores, que no pertenezca a algún grupo étnico de los que van a ser mencionados a continuación, afroamericana, asiática, indígena, hispana, o que sea de las islas del pacifico. El que no presenten familiares con diabetes mellitus y que no presenten historia de una intolerancia a la glucosa. La hace ser una paciente de bajo riesgo.

Según Castillo (2011) menciona que

A las pacientes que se definen como de alto riesgo la prueba 1 hora 50g glucosa, se les debe de indicar en la primera consulta; mientras que a las de bajo se les debe de realizar entre las 24 – 28 semanas de gestación. Si por alguna razón la paciente se presentara a la consulta con sintomatología de un cuadro hiperglucémico (poliuria, polidipsia, polifagia) se le deben hacer las pruebas diagnósticas para DMG (no tamizaje) y posteriormente valorar si es DM tipo 1 o tipo 2. (p.112)

Diagnóstico.

En cuanto al diagnóstico según Castillo(2011) menciona que

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), establecieron conjuntamente la prueba de Curva

Tolerancia a la Glucosa-100 gramos glucosa vía oral, como el medio más sensible y específico para hacer el diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional. (p.112).

Esta prueba que se menciona consiste en que la gestante se presente en ayunas, el ayuno debe de ser de 8 a 14 horas, esto con el fin de que la prueba sea efectiva, además no puede haber realizado ninguna dieta que provocara la restricción de los hidratos de carbono, por los menos en los tres días anteriores, de realizarse la prueba, esto incluyendo el consumo de más de 150 hidratos de carbono al día.

Posterior a esto, se dice que se realiza una prueba de glucosa en sangre en ayunas, a la paciente se le da de tomar una carga de glucosa de 100g, y se le va controlando la glucosa de la siguiente forma, se dice que la mujer embarazada en ayunas debe presentar una glicemia menor a 95mg/dl para decir que se encuentra normal, además después del paso de 1 hora de haber consumido los 100g de carga de glucosa, debe de presentar una glicemia menor a 180mg/dl para que sea un resultado normal, a las 2 horas posterior a la toma de la carga con glucosa, la paciente debe presentar, un rango menor a 155mg/dl, para así llegar decir que está dentro de los rangos normales, y por ultimo posterior a la 3 horas post carga la paciente debe de presentar una glucosa en sangre inferior a 180mg/dl, para decir que está dentro de los límites normales.

Según Castillo (2011)

Para que la prueba sea positiva para DMG, se deben de igualar o sobrepasar como mínimo dos valores de los citados anteriormente, aunque, se ha demostrado que el solo hecho de tener uno de ellos alterado ya es indicativo de que la paciente tiene un alto riesgo de que su hijo desarrolle macrosomía fetal. (p.770)

También se puede hacer diagnóstico si a la paciente se le realiza una glicemia en ayunas y su valor es mayor o igual a 126mg/dl, o si al azar se le hace una glicemia y da mayor o igual a 200mg/dl, en cualquier momento del día. En estos casos se debe de estudiar para ver cuál es su origen. (p.112).

Por otro lado según Frías, Pérez & Saavadero (2016), mencionan que las pruebas diagnósticas deben de ser entre las semanas 24 y 28 de gestación, se dice que este periodo se tomó en cuenta gracias a un estudio de, HAPO (Hiperglicemia and Adverse Pregnancy Outcome). Que fue un estudio epidemiológico que se realizó a nivel internacional, en donde participaron 25000 mujeres y se llegó a demostrar que, el riesgo de resultados adversos maternos, fetales y neonatales, se presentaban entre las semanas 24 y 28 de gestación. Se menciona que en el 2008, se llevaron a cabo varias discusiones, para llegar a establecer establecer los criterios diagnósticos adecuados. (p.771)

Además, Frías, Pérez & Saavadero (2016), dice que, la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG) por sus siglas en inglés, mencionan que aquellas mujeres que tuvieran un perfil de riesgo, como lo es que, en la primera cita del control prenatal, cumplieran con criterios diagnósticos para diabetes mellitus gestacional, iban a recibir un diagnóstico de diabetes no gestacional. Por otra parte se dice que en el 2011, la ADA(American Diabetes Association) , basándose en el consenso de (IADPSG), el cual había recomendado que las mujeres, sin ningún diagnóstico anterior de enfermedad, deben de realizarse a prueba de tolerancia de glucosa con 75 gr de glucosa, entre las semanas 24 y 28 de gestación, como se mencionó anteriormente, para así tener un diagnóstico. Posterior a esto según Frías, Pérez y Saavadero (2016), en el 2013, al tener en cuenta el consenso de los Institutos Nacionales de Salud, (NIH por sus siglas en inglés) al igual que la ADA, que tomo en cuenta las recomendaciones para un adecuado diagnóstico, ya sea por medio del enfoque de un paso o dos (p.772).

En cuanto a el enfoque de un paso, se dice que, fue una propuesta dada por la OMS y la IADPSG, en este proceso lo que se hace, es una prueba de tolerancia de glucosa de dos horas, con 75 gr y en ayunas, esta prueba debe de hacerse en la mañana después de un ayuno de al menos 8 horas, se menciona además que, de 1 y 2 horas postcarga, y estos dos se comparan con los criterios diagnósticos recomendados, se dice que se consideran con los siguientes niveles .

Criterios diagnósticos	Glicemia en ayunas (mg/dL)	Glicemia 1 hora poscarga (mg/dL)	Glicemia 2 horas poscarga (mg/dL)
WHO	126 (7.0 mmol/L)		140 (7.8 mmol/L)
IADPSG	92 (5.1 mmol/L)	180 (10.0 mmol/L)	153 (8.5 mmol/L)

Figura 8 Criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional

Nota: Criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional mediante el diagnostico de un paso. Frias Peres & Saavadero (2016).

En cuanto al enfoque de dos pasos, según Frías, Pérez & Saavadero (2016), menciona que, el Grupo Nacional para la Información de Diabetes, por sus siglas en inglés (NDDG) y Carpenter & Counstant, esta propuesta de dos pasos se dice que, se utiliza de forma rutinaria en los Estados Unidos para diagnosticar pacientes con diabetes mellitus gestacional. Mencionan que el primer paso se basa en, realizar una prueba de tamizaje, que se hace con 50gr de glucosa, pero por lo contrario de la prueba de un solo paso, en esta no se necesita ayuno. Por lo tanto se dice que, si el nivel de glicemia es menor del valor estipulado que es, por lo general de 140mg/dl, luego de 1 hora postrara, se considera que la paciente es negativa para diabetes mellitus gestacional y no requiere de otra prueba mas, si este es el resultado de la prueba. (p.771).

Por el contrario, se menciona, que si la prueba, es mayor a 140 mg/dl, o bien como lo recomienda, el Colegio Americano de Ginecólogos Obstetras por sus siglas en inglés (ACOG) que recomienda que el corte de la prueba se menor a 135 mg/dl. Se debe de continuar con el segundo paso, que consiste en, realizar una prueba de tolerancia de glucosa, esta vez con 100gr de glucosa, para 3 horas. Se dice que esta prueba si necesita que la paciente este en ayunas y se mide el nivel de glicemia en ayuna en la primera, segunda y tercera hora, luego de la postcarga. Y posterior a esto son comparados con los criterios diagnósticos recomendados, que son los de Carpenter & Coustan, o bien los de NDDG, con estos criterios, como punto de partida se puede llegar al diagnóstico de diabetes mellitus gestacional. (p.771).

Paso 1: Prueba de tamizaje con la prueba de carga de glucosa con 50g de glucosa				
Glicemia 1 hora poscarga \geq 140 mg/dL * (7.8 mmol/L)				
Paso 2: Prueba de tolerancia oral a la glucosa con 100g de glucosa				
Criterios diagnósticos	Glicemia en ayunas (mg/dL)	Glicemia 1 hora poscarga (mg/dL)	Glicemia 2 horas poscarga (mg/dL)	Glicemia 3 horas poscarga (mg/dL)
Carpenter / Coustan	95 (5.3 mmol/L)	180 (10.0 mmol/L)	155 (8.6 mmol/L)	140 (7.8 mmol/L)
NDDG	105 (5.8 mmol/L)	190 (10.6 mmol/L)	165 (9.2 mmol/L)	145 (8.0 mmol/L)
CDA	95 (5.3 mmol/L)	191 (10.6 mmol/L)	160 (8.9 mmol/L)	

Figura 9 Prueba de tamizaje en diabetes gestacional

Nota: criterios diagnósticos, mediante el método de dos pasos, según Frías, Pérez & Saavadero(2016). (p.772).

En cuanto a las consecuencias que conlleva la diabetes mellitus gestacional según Frías Pérez y Saavadera (2016), mencionan que, puede producirse macrosomía, y esto puede conllevar en el momento del parto a una distocia de hombros y la hipoglicemia neonatal, en cuanto a la madre se menciona el riesgo que puede presentar como la hipertensión, preeclampsia, el riesgo de una cesárea y poseer embarazos posteriores con diabetes mellitus gestacional.

Glibenclamida.

Por otra parte, Rodríguez & Rivera (2017), mencionan que, las sulfonilureas, como la glibenclamida son secretagogos de insulina, los cuales, inhiben los canales de potasio sensibles a ATP y promueve la liberación de insulina a un largo plazo. Usualmente se van a utilizar en combinación con biguanidas, como es la metformina, ya que incrementa la efectividad terapéutica.

Por otra parte, García (2014), también menciona que, por el mecanismo de acción de la glibenclamida, es necesario, cierta función residual, de las células beta, se disminuye la gluconeogénesis y glucotoxicidad. Además, mejora la secreción postprandial de insulina. Por lo general va a disminuir los niveles glicémicos en aproximadamente un 20%. Se dice que, la concentración máxima de la glibenclamida, es alcanzada a las 4 horas, en cuanto a la duración de su acción es de 10 horas. Se dice que, este fue el primer hipoglucemiante oral, considerado para la diabetes mellitus gestacional.

Se dice que la mayor parte, circula unida a proteínas, según García (2014), en un 99,8%, su vida media es relativamente corta, y es metabolizada, solamente por el hígado. Además, menciona que, la transferencia feto-materna, de la glibenclamida es mayor que la materno fetal, así que la interacción entre glibenclamida y los transportadores placentarios, se dice

que, esto contribuye a una reducción en cuanto a la disminución de teratogenicidad y los efectos secundarios en el feto. p. (226).

Biguanidas.

Según Castro & Castro (2008) los antecedentes de las biguanidas se trazan a partir del uso de *Galagea Officinallis*, como tratamiento para la diabetes mellitus en la Europa medieval. Se dice que, la biguanidina, el componente activo de la *G. officinallis* la cual se uso para sintetizar varios compuestos, antia béticos, en 1920, se dice que la metformina se introdujo a finales de la década de 1950, por otra parte se menciona que la metformina es el segundo antidiabético oral mayor prescrito luego de la glibenclamida, mas utilizado a nivel mundial, en la actualidad se utiliza en mas de 90 países.



Figura 10 Galega officinalis

Nota: imagen de la planta *Galega officinallis*, planta utilizada en la Europa medieval para la diabetes mellitus. Autor: Castro & Castro (2008).

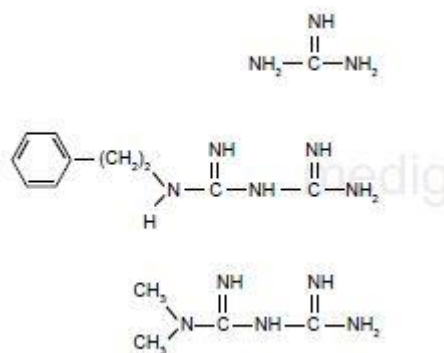


Figura 11 Estructura de la guanidina

Nota: estructura de la guanidina, a); Fenformin [fenetilbiguanida](b); y Metformin [dimetilbiguanida]. Autor.Castro & Castro (2008).

Definición de metformina.

Se dice que la metformina, corresponde al grupo de las biguanidas, la cual funciona, reduciendo la glucosa en plasma postprandial y basal. La metformina no provoca hipoglicemias, ya que no va a estimular la secreción de insulina.

Según Mompou(2017) la metformina actúa por medio de tres mecanismos.

Reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis (2) en el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización (3) y retraso de la absorción intestinal de la glucosa. La metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno actuando sobre la glucógeno sintetasa. La metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT). (p.7).

Se dice que independientemente de su acción en cuanto a la glucosa en sangre, también actúa sobre el metabolismo lipídico, teniendo así, acción favorable en cuanto a la disminución del peso del paciente. Además, estudios mencionan que este fármaco, presenta una disminución del colesterol total, colesterol de LDL, y también provoca una disminución de los triglicéridos.

Tabla 1 hipoglucemiantes orales

Blanco	Mecanismo de acción	Fármaco	Ejemplo	Descripción
Insulina	Secretagogos	Sulfonilureas	Tolbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glipizida	Estimulan secreción de la insulina al unirse y bloquear a los receptores SUR1 que despolarizan la membrana, favoreciendo la liberación de insulina vía la apertura de canales de Ca dependientes de voltaje
	Sensibilizadores	Glinidas	Nateglinida, repaglinida	Reducen la producción hepática de insulina
Biguanidas		Metformina, buformina, fenformina		
Otros	Inhibidores de α -glucosidasa Agonistas de GLP-1 Inhibidores de DPP-4	Tiazolidinedionas	Pioglitazona, rosiglitazona Acarbosa, miglitol	Reducen la absorción de carbohidratos intestinales
			Exenatida y liraglutida	Se unen al receptor a GLP-1
			Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina	Inhiben a la enzima DPP-4, incrementando el tiempo de acción de incretina

* GLP-1 = Péptido parecido al glucagón-1. DPP-4 = Dipeptidil peptidasa-4. Modificado de: [7,46].

Nota: Hipoglucemiantes orales de acuerdo a su mecanismo de acción. (Rodriguez & Rivera (2017).

absorción de metformina.

En cuanto a la absorción de la metformina Mompou (2017) menciona que

Tras la administración oral, la absorción de la metformina es saturable e incompleta. Esto sugiere que la farmacocinética de la absorción de la metformina es no lineal. Con las dosis y las posologías usuales de metformina, las concentraciones plasmáticas estables se alcanzan en un periodo de 24 a 48 horas y generalmente son inferiores a 1 µg/ml. En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina (C_{max}) no exceden los 4 µg/ml, incluso con dosis máximas. (p.7).

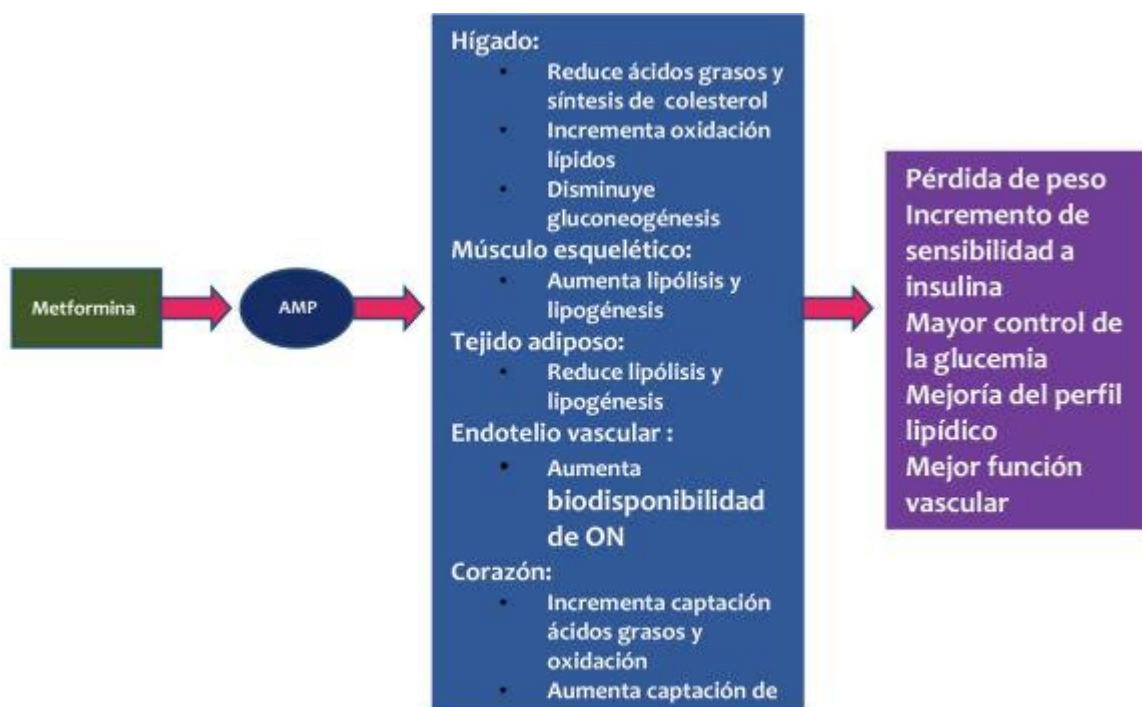
Tras la administración de una dosis de 850 mg, se observa una disminución del pico de concentración plasmática del 40 %, una disminución del 25 % del AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en tiempo hasta alcanzar el pico de concentración plasmática. No se conoce la importancia clínica de las reducciones de estos parámetros. (p.8).

efectos de activación de AMPK de metformina.

Aure, Arocha, Navas y Pallacios (2017), reportaron que, la activación de la proteinasa activada, por la adenosin monofosfato, (AMPK), se dice que esta asociada estrechamente, con los efectos pleiotropicos, de la metformina. Se menciona que la AMPK(adenosin monofosfato), es una proteína, que actúa como medidor, del estado de energía celular y sistémica, desempeña un papel decisivo, en la protección de las funciones celulares en condiciones de bajo valor energético. (figura 12)

Se dice que es activada por el incremento en la proporción AMP-ATP, (adenosin-monofosfato, adenosin trifosfato), se dice que cambia cuando hay desequilibrio en la producción y el consumo de ATP, se establece que cuando el AMP se une a una de las subunidades de AMPK(adenosin monofosfato), se genera un cambio conformacional molecular, que inhibe la desfosforilación, en el sitio de activación, de la subunidad alfa de esta molécula. Por lo tanto, se dice que, las vías catabólicas, que aumentan la cantidad de ATP, consumo de glucosa y glucolisis, se activan por la enzima AMPK, mientras que las

vías anabólicas, consumidoras de ATP, y otros procesos no esenciales un ejemplo de ello es la síntesis de proteínas, gluconeogénesis que se desactivan. (p.12).



AMPK= proteincinasa activada por adenosin monofosfato; ON= óxido nítrico

Figura 12 Efectos de activación por la AMPK por la metformina

Autor: Arocha, Navas y Pallacios (2017).

mecanismo de acción de metformina.

Según Castro & Castro (2008), la farmacéutica, de la metformina, promueve la sensibilidad a la insulina, como lo demuestran la disminución de la glucosa plasmática, y las concentraciones de insulina. Se dice que esto no es efectivo en ausencia de insulina. Se menciona que en pacientes con diabetes mellitus no dependiente, de insulina, los efectos a nivel de la disminución de glucosa se atribuyen a la disminución de la reserva hepática de la glucosa y la disminución en cuanto a la oxidación de los ácidos grasos. (p.440)

Además, se dice que, la metformina disminuye, dependiendo de la dosis la transferencia de glucosa a nivel de la luz intestinal, hacia la serosa para así reducir el proceso del 12%, se dice que este efecto inhibitor es mayor en las partes medias del intestino delgado. Explica que la metformina, disminuye el glucógeno hepático basal en los pacientes con diabetes mellitus, no dependiente de insulina. Un importante mecanismo que utiliza el medicamento para así poder disminuir el nivel de glucosa plasmática. (p.440).

Por otra parte, Castro & Castro (2008), mencionan que en los hepatocitos, las concentraciones del tratamiento con metformina, suprimen la gluconeogénesis estimulada por el glucagón, se dice que la magnitud de la reducción en la producción hepática de glucosa es de un 20%, en condiciones basales, aunado a la cantidad de glicemia, basal, que se reduce entre un (30 -40%). Todo esto sin un cambio alguno en las concentraciones de insulina. Mencionan que los hallazgos anteriores, demuestran que la biguanida, aumentan la sensibilidad del hígado a la inhibición de la insulina en la gluconeogénesis. Se establece que la metformina en animales incrementa, el uso de la glucosa, al estimularse por la insulina a nivel muscular, esto provoca que se incremente, la formación de glucógeno y oxidación a nivel de la glucosa, pero no en la extra de lactato que se produce. (p.441)

Según Castro y Castro (2008), la biguanida, disminuyen la secreción de insulina y del péptido c, tanto en estado basal como luego de una carga de glucosa. Se dice que lo anterior se observa en, pacientes sanos y pacientes con diabetes mellitus no dependientes de insulina, obesos y no obesos. Por otra parte se dice que, las biguanidas parecen cambiar la biodisponibilidad de insulina, se establece que, la metformina aumenta la disponibilidad, de insulina circulante, al realizar una modificación, de la relación entre la insulina libre y la que se une a algunas globulinas. Además, se menciona que algunos datos sugieren que, los pacientes diabéticos que son atendidos con metformina muestran una normalización en cuanto a proinsulina-insulina. ((p.441).

Además, Castro y Castro (2008), mencionan que, la metformina disminuye, la absorción a nivel intestinal, de glucosa, aminoácidos, vitamina b12, sales biliares y agua. Se establece que la metformina incrementa el uso además de la oxidación de glucosa, por el tejido adiposo como la lipogénesis. Sin embargo, se dice que para que la metformina, tenga un efecto en los tejidos periféricos, in vitro, requiere altas concentraciones, y es mas lenta, In vivo, la metformina incrementa la unión a sus receptores de insulina, aumenta la fosforilación y la actividad de tirosinasa, de los receptores de insulina. (p.441).

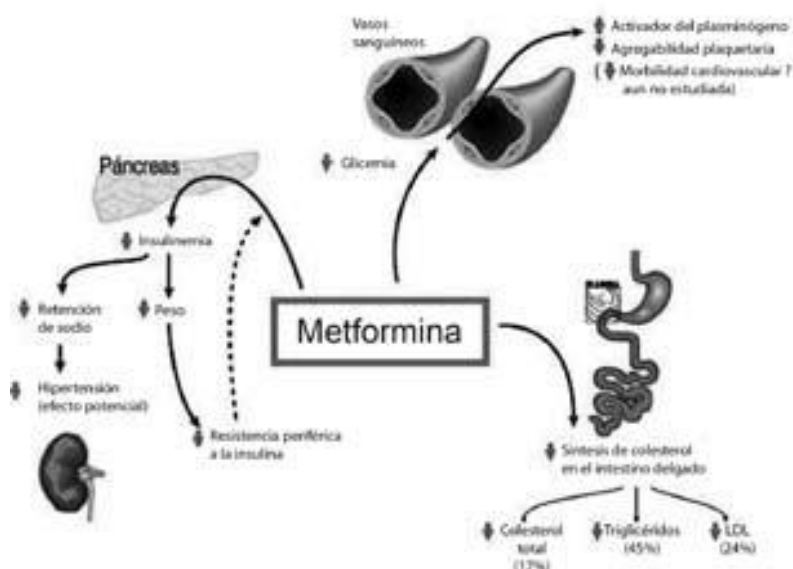


Figura 13 Efectos de la metformina

Nota: la metformina aumenta la traslocación de las isoformas GLUT-1 y el GLUT-4, de los transportadores a nivel de glucosa, en diferentes tipos celulares. Previene la resistencia, a la insulina en estructura hepática, y adipocitos, expuestos, por largos periodos a altas concentraciones de insulina. Autor: Castro y Castro (2008).

Por otra parte, Parte Aure, Arocha, Navas y Pallacios (2017), mencionan que, en cuanto al mecanismo de acción de metformina no se ha documentado lo suficiente, sin

embargo se dice que se conoce, que su efecto ocurre por inhibición de la cadena respiratoria de la mitocondria, de manera específica, en el complejo 1, sin afectar a los demás complejos, por lo cual, esto induce a la disminución, en la oxidación de dinucleótidos de Nicotinamida y Adenina (NADH), del paso de protones a través de la membrana interna de la mitocondria, y del índice del consumo de oxígeno, todo esto lleva a la reducción de gradiente de protones, y por ultimo a la regulación baja a la síntesis de ATP, a partir de ADP, con lo cual se estimula el AMPK, ya definida como un sensor regulatorio, del balance energético intracelular. (p.13).

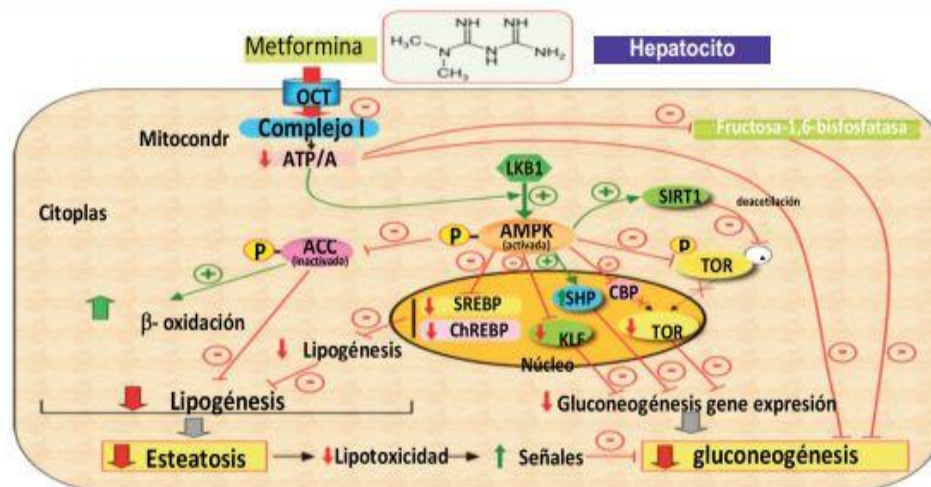


Figura 14 Mecanismos moleculares potenciales de la acción de metformina sobre la gluconeogénesis hepática

Autor: , Aure, Arocha, Navas y Pallacios (2017).

aspectos farmacocinéticos de metformina.

Según Castro y Castro (2008), mencionan que la metformina presenta una viabilidad de un 50 al 60 %, se absorbe a nivel del intestino delgado, la vida media de absorción es de, 0,9 a 2,6 horas, en cuanto a la concentración plasmática se dice que, la máxima es de 1 a 2 up por mililitro. De 1 a 2 horas después de la dosis, oral de 500 a 1000 mg, se dice que se unen a proteínas plasmáticas. En cuanto a la vida media se menciona que es de 1,5 a 4,9 horas, la vía de eliminación se da por la

orina en un aproximadamente un 90% en 12 horas y 100% en un lapso de 24 horas. Su eliminación está dada por filtración glomerular.

Se dice según Castro y Castro (2008) que, en diversos tipos de células, se demuestra que la metformina, aumento el número de receptores, de insulina, se dice que este incremento, depende de la dosis y es reversible. Sin embargo, se menciona que este efecto, se atribuye más a la disminución en la insulina con relación con el estado de pretratamiento. Además, se dice que la metformina va a promover la tolerancia oral a la glucosa, mientras que la reacción de la insulina plástica a la glucosa disminuye en pacientes con hiperinsulinemia. (p.442).

Por otra Parte Aure, Arocha, Navas y Palacios (2017), mencionan con respecto a las características farmacocinéticas, de las formulaciones de metformina que, la absorción limitada gastrointestinal, debido a la permeabilidad, se dice que su absorción ocurre, casi exclusivamente, en el tubo gastrointestinal superior, con pobre permeabilidad en el tubo intestinal inferior. Por otra parte, se menciona que, la biodisponibilidad absoluta de una dosis de metformina de 500 mg de metformina varía de un 50 a un 60%, y esto disminuye al incrementarse la dosis, se menciona que esto sugiere de alguna manera, de absorción limitada por el tiempo o por la permeabilidad (p.7.)

Aure, Arocha, Navas y Palacios (2017), además mencionan que metformina es altamente soluble, en el agua, por lo cual, resulta en una rápida dilución de la dosis, y esto significa que requiere muchos polímeros para poder controlar su liberación. Se dice que cuando se administra con la cena, el sistema de difusión, de liberación prolongada o extendida, trabaja en sintonía con la fisiología normal del vaciamiento gastrointestinal, lento y nocturno. Y esto resulta en la absorción prolongada de metformina que permite que sea una única dosis diaria. (p.7)

metabolismo.

En cuanto a su metabolismo se dice que la metformina, se dice que es excretada por la orina, según Mompou(2017) "El aclaramiento renal de la metformina es > 400 ml/min" esto quiere decir que la excreción de este fármaco, va a estar dado por la filtración glomerular, además de secreción tubular, Mompou(2017) menciona que " la vida media aparente de eliminación total es de aproximadamente 6,5 horas", por otra parte, en el hombre no se ha descrito ningún metabolismo.

Según Aure, Arocha, Navas y Palacios (2017), menciona que los principales efectos metabólicos, se resumen en, efectos antihipoglicemiantes, el cual disminuye la absorción intestinal de carbohidratos, (reduce, la hiperglicemia postprandial, inhibe la gluconeogénesis hepática y favorece el transporte de insulina dentro del musculo esquelético.

Por otra parte, Aure, Arocha, Navas y Palacios (2017), dicen que, en cuanto a su efecto protector antidiabético, proporciona protección de la célula beta pancreática de glucolipototoxicidad, en cuanto al efecto anti obesidad, se dice que, produce una disminución del apetito e incremento en la secreción de GLP-1. En cuanto a los efectos antilipidemiacos proporciona un incremento de esterificación de ácidos grasos libres e inhibición de lipólisis en adipocitos. En cuanto a su efecto hepato protector, produce una disminución de la resistencia hepática a la insulina. Y presenta un efecto cardioprotector que, produce una mejoría del perfil lipídico

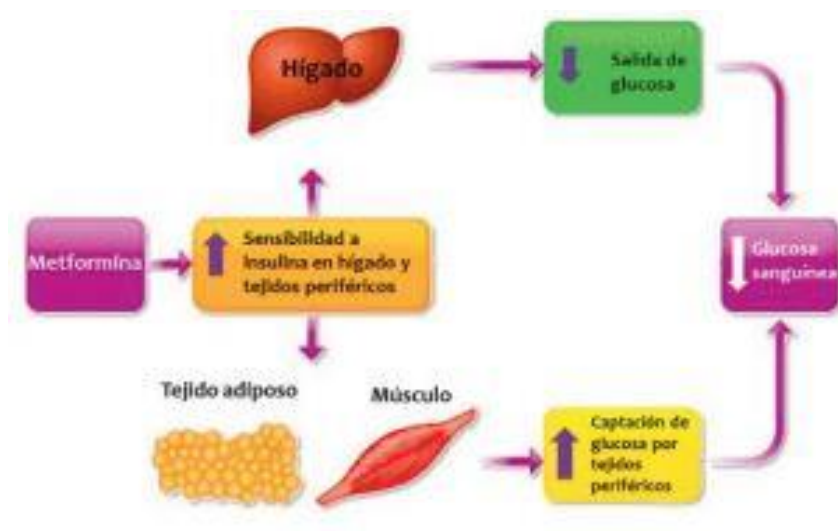


Figura 15 Principales efectos metabólicos de metformina

Nota: efectos metabólicos de metformina. Autor: Aure, Arocha, Navas y Palacios (2017).

Por lo tanto si el paciente presenta una función renal, con alteraciones, según Mompou(2017)” el aclaramiento renal disminuye proporcionalmente al de la creatinina”(p.8), por lo cual se va a prolongar la eliminación del fármaco, llevando a un aumento en plasma de metformina. Por lo cual en pacientes que presenten función renal alterada, se debe de tener las precauciones pertinentes.

reacciones adversas de metformina.

Se dice que las reacciones adversas de la metformina se van a a definir según Mompou (2017)” en muy frecuente, frecuente, poco frecuente, rara, muy raras y frecuencia no conocida.”(p.6). se dice que, cuando se habla de las reacciones adversas muy frecuentes, se refiere a las siguientes, trastornos gastrointestinales, como las náuseas, vómitos, diarreas dolor abdominal y pérdida del apetito. Se dice que se van a presentar con mayor frecuencia durante el comienzo del uso del fármaco, posteriormente es frecuente que desaparezcan. Según Mompou (2017)” Se recomienda administrar la metformina en 2 o 3 dosis al día, durante o después de las comidas”(p.6).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

En el presente capítulo se explicará la metodología a seguir para la elaboración del trabajo de investigación, la cual incluye criterios de inclusión y de exclusión de los artículos analizados. Las fuentes de información que se usaron, además de las categorías de análisis empleada, están incluidas.

Método.

Se efectuará un a revisión bibliográfica, la cual consiste en investigar, analizar y describir las experiencias de los investigadores con respecto a los problemas planteados. Se incluyen artículos que cumplen los siguientes requisitos: artículos acerca del uso de metformina y glibenclamida, que se hayan elaborado a nivel nacional e internacional, redactados en español o inglés. Se excluyen los artículos publicados antes del 2010 y los que no estén en los idiomas citados.

Fuentes de información.

En esta investigación se analizarán tesis, revisiones bibliografías y artículos científicos que se hayan publicado, y que estaban disponibles en la biblioteca nacional del BINASS, la biblioteca de la Universidad de Costa Rica, la biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas, donde se tiene acceso a diferentes bases de datos, como PubMed, Scielo, Elsevier, todo esto para un total de 17 artículos.

Criterios de inclusión y exclusión.

Se realizará un a revisión bibliográfica, la cual consiste en investigar, describir y analizar las experiencias de los investigadores con respecto a los problemas planteados. Se incluyen artículos que cumplen los siguientes requisitos: artículos acerca del tratamiento de la diabetes gestacional con el uso de hipoglucemiantes orales, que mencionen el uso de metformina y glibenclamida, que se hayan elaborado a nivel nacional e internacional, redactados en español o inglés. Se excluyen los artículos publicados antes del 2008 y los que no estén en esos idiomas citados.

Año	Autores	Título de investigación	País	Resumen
2011	Castillo	Diabetes mellitus gestacional	Costa Rica	Estudio de revisión bibliográfica a acerca de las generalidades de la diabetes mellitus gestacional, factores de riesgo, tamizaje y diagnóstico.
2012	Kellermann	Farmacoterapia oral para el	Costa Rica	Estudio de revisión

		manejo de diabetes mellitus en el embarazo		bibliográfica, el cual se baso en el uso de hipoglicemiantes orales como tratamiento de diabetes mellitus gestacional, se concluyó que la piedra angular del tratamiento es una adecuada dieta el y ejercicio físico, no obstante a esto se dice que tanto la glyburide como la merformina han demostrado ser seguras, efectivas y económicas, para el tratamiento de diabetes mellitus gestacional, sin embargo se dice que la insulina sigue siendo el tratamiento de primera elección, en aquellas pacientes que no logran un adecuado
--	--	--	--	---

				<p>control glicémico, con dieta y ejercicio únicamente. Se dice que se necesitan más estudios para que estos fármacos sean recomendados, como tratamiento de primera línea para diabetes mellitus gestacional, sin embargo, se dice que, definitivamente la metformina y la gliburidina pueden ser utilizadas en situaciones en que la administración de la insulina no sea posible.</p>
2014	García, H.	Actualización sobre el uso de hipoglicemiantes orales para el	Costa Rica	Este artículo de revisión bibliográfica se basó, en la

		tratamiento farmacológico en diabetes mellitus gestacional		actualización en cuanto al uso de los hipoglicemiantes orales como tratamiento para la diabetes mellitus gestacional. Se dice que las normas oficiales del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus
				gestacional, solo indican el uso de la insulina, en cuanto a los hipoglicemiantes orales usualmente no se recomiendan de manera oficial, se dice que, a pesar de lo mencionado anteriormente, en muchos centros han sido suministrados en aquellas pacientes que no logran controlar sus niveles de glucemia con dieta y ejercicio. Además, se menciona que no hay una evidencia

				<p>consistente de un aumento de los efectos adversos tanto maternos como neonatales con el uso de metformina comparados con insulina. Se menciona que cada vez son más los reportes, estudios observacionales, randomizados y comparativos que podrían en algún futuro ser utilizados para el desarrollo de nuevas guías de tratamiento, sin embargo, se menciona que el uso de hipoglucemiantes orales sigue siendo controversial en pacientes con diabetes mellitus gestacional.</p>
--	--	--	--	--

2014	Alcázar, Castro, Chávez, San Martín, & Serrano.	Metformina y diabetes gestacional.	México	Estudio de revisión bibliográfica, acerca de la utilidad de la metformina en la diabetes mellitus gestacional. Se menciona que la prevalencia mundial gestacional es de un 14%, se encontró que el uso de metformina es aceptado en un 76,6 % de los pacientes y
				eficaz en el 53,7%. La prevalencia de complicaciones o efectos secundarios fue baja, por lo que se menciona que su uso en el embarazo es seguro.
2015	Rivas	Diabetes y Embarazo:	Venezuela	Este estudio se basó en el

		<p>Acuerdos y Controversias sobre el diagnóstico y tratamiento</p>		<p>estudio de distintas pautas, acerca de la diabetes mellitus gestacional y su tratamiento, en cuanto a las conclusiones más relevantes, se dice que persisten aspectos controversiales en cuanto al manejo, ya que no existen un consenso de pautas de las diferentes asociaciones internacionales. Además, se mencionó que es recomendable asumir los puntos en los que se está de acuerdo, como mantener un adecuado</p>
--	--	--	--	--

				control metabólico materno, así como utilizar la evidencia de costo-efectividad disponible y brindar un razonamiento clínico individualizado.
2015	Williams	Abordaje de la diabetes mellitus gestacional	Costa Rica	Este estudio de revisión bibliográfica acerca de la fisiopatología y el abordaje apropiado, menciono, que la diabetes mellitus gestacional, es un síndrome obstétrico, en el cual, es una entremezcla de predisposición genética, así

				<p>como alteraciones endocrinas y metabólicas del embarazo, produciendo así, la resistencia de la insulina, que conlleva a un aumento de riesgos maternos y neonatales. Se dice que se debe llevar un control</p>
				<p>estricto de glicemia iniciando con intervenciones en cuanto al estilo de vida, así como un control farmacológico si fuese necesario.</p>
2016	Raichholz, Giménez,		Argentina	

	Dumoulin, & Sañudo.	Anatomía segmentaria del páncreas y variantes del desarrollo.		Estudio acerca de la anatomía segmentaria del páncreas, además de los estudios radiológicos en este órgano.
2016	Frías, Pérez, & Saavadera.	Diabetes mellitus gestacional: una aproximación a los conceptos actuales sobre estrategias diagnósticas.	Colombia	Este estudio de revisión bibliográfica, acerca de la diabetes mellitus gestacional, desde su historia, fisiopatología, factores de riesgo. Concluye que la diabetes mellitus gestacional, es un problema de carácter global, el cual, está asociado a diferentes

				<p>factores de riesgo que pueden generar complicaciones maternas, así como a nivel perinatal, cuya incidencia va en aumento. Se dice que la controversia en la elección del método diagnóstico a aplicar radica en la falta de evidencia de una estrategia sobre la otra. Se menciona que se requiere de unanimidad para llegar a establecer un concepto absoluto, entre las grandes asociaciones científicas mundiales para un adecuado</p>
--	--	--	--	--

				<p>diagnóstico. Se dice que el consenso del NIH propugna por el enfoque de dos pasos, mientras que el consenso de la IADPSG, al basarse en los resultados del estudio HAPO, justifica el uso del</p>
				<p>enfoque de un paso. Se menciona que existe una tendencia a estandarizar el enfoque de un solo paso para el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional, ya que este presenta una superioridad en costo-efectividad, así como la predicción de los</p>

				<p>resultados perinatales adversos la manera practica de realizar el análisis. Que sería mediante la aplicación PTOG con 75g de glucosa entre las semanas 24 y 28 de gestación como método de elección para diagnóstico de DMG.</p>
2017	Viroga.	Metformina En La Diabetes Gestacional, de la contraindicacion a la recomendacion	Uruguay	<p>Este estudio se basó, en un metaanálisis de la metformina como tratamiento en la diabetes mellitus gestacional, donde se concluyó, que existen resultados a favor sobre su</p>

				<p>uso. Además, se concluyó, que tanto la metformina como la insulina, logran un buen control metabólico con buenos resultados neonatales, con algunas ventajas del tratamiento con metformina, ya que se evidencio, menor ganancia de peso., además no se evidencio mayor teratogenicidad con el uso de este fármaco y presentó un menor riesgo de hipoglicemia neonatal, así que se menciona que la metformina, es una alternativa</p>
--	--	--	--	--

				válida en pacientes con diabetes mellitus gestacional sobre
				todo en aquellos pacientes con sobrepeso.
2019	Pascual, M., et al.	Ejercicio vs metformina para diabetes gestacional mellitus. Protocolo para un metaanálisis de red.	Chile y España	Con este estudio, se buscó realizar un metaanálisis de red, donde se realizó una a comparación sobre la eficacia de la metformina y el ejercicio físico en la prevención y tratamiento de la diabetes mellitus gestacional, así como la morbilidad materna y fetal asociada.

2019	Shubhi, G., Navneet, T. & Poonam, G.	Resultados maternos y neonatales en pacientes con diabetes mellitus gestacional en terapia con metformina	India	Este estudio se basó en un estudio observacional descriptivo, realizado en un hospital de clase terciaria en el norte de la India donde se quiso probar la eficacia de la metformina en pacientes diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional, así como los resultados maternos y neonatales en dichos pacientes. El estudio concluyo en que se logró un control glucémico en

				<p>un 96,2% de los pacientes con el uso de la metformina en dosis variables. Además, que el 63,5% de los pacientes no presentaban antecedentes familiares de diabetes mellitus y el aumento de peso promedio durante el embarazo fue de 6 a 10 kg.</p>
2019	Suhail, A., Furuya, K., Egon, T., Omran A., Islam., Clark, & Thalib.	Metformina en el embarazo para evitar la diabetes gestacional en mujeres alto riesgo: Metanálisis de ensayos controlados aleatorizados	Australia	Este estudio se basó en la realización de estudios observacionales y aleatorios previos, sobre la eficacia de la metformina para reducir la incidencia de diabetes mellitus

				gestacional en pacientes con alto riesgo (obesidad, síndrome de
				ovario poliquístico o resistencia a la insulina pregestacional), se dice que se inscribieron 2370 mujeres adultas cuya intervención consistió en intervención con metformina iniciando antes de la concepción o antes de las 20 semanas de gestación. Se concluyo que el riesgo de diabetes mellitus gestacional fue similar en intervención con metformina comparado con los casos controles que se les administro placebo, se mencionó que la

				<p>metformina no contribuye a evitar la incidencia de diabetes mellitus gestacional en mujeres de alto riesgo cuando se inicia el tratamiento antes del embarazo o al inicio del embarazo</p>
2019	<p>Lanlan, G., Jing, M., Jia, T., Dingyao, H., Wei, Z. & Xue, Z.</p>	<p>Eficacia comparativa y seguridad de metformina, gliburida e Insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: Un metanálisis</p>	China	<p>En este estudio se comparó la eficacia de la metformina, gliburida e insulina mediante de un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios (RCT). PubMed, Embase, CINAHL, Web of Science y Cochrane Library al 13 de noviembre de 2018, se buscaron estimaciones ajustadas de RCT</p>

				<p>sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos con metformina, gliburida e insulina en pacientes con MGD. Se menciona que se tomaron en cuenta 41 estudios 7703 pacientes con diabetes mellitus gestacional. Se concluyo que en comparación con</p>
				<p>metformina la insulina tuvo un aumento significativo en el riesgo de preeclampsia, en cuanto a los resultados del peso al nacer y la edad gestacional al momento del parto, la insulina tuvo un aumento significativo en comparación con metformina.</p>

				<p>En cuanto a la comparación entre metformina y gliburida, las pacientes que utilizaron metformina presentaron un aumento de peso menor comparado con las pacientes que utilizaron glyburida. En cuanto a la comparación de insulina con glyburida, se dice que la glyburida presentó un riesgo mayor en cuanto a la hipoglicemia neonatal. Por último, el metaanálisis concluyó que la metformina es un tratamiento</p>
--	--	--	--	---

				<p>eficaz y seguro para la diabetes mellitus neonatal. No obstante, se dice que los médicos deben prestar atención a los resultados a largo plazo de los datos relativos, en cuanto al uso de glyburdina se dice que no está claro como tratamiento de diabetes mellitus gestacional</p>
2019	Leite, R., Ribeiro, S., Ribeiro, S., Cano, O., Baptistella, N. & Carl, S.	Factores asociados con la necesidad de insulina como tratamiento complementario a la metformina en la diabetes gestacional Mellitus	Brasil	<p>El objetivo de este estudio se basó en evaluar los factores asociados con la necesidad de insulina como tratamiento complementario a la metformina en la diabetes</p>

				<p>mellitus gestacional, se realizó un estudio de casos y controles el cual si hizo con mujeres que padecían diabetes mellitus gestacional que a</p>
				<p>pesar de la dieta y el ejercicio físico necesitaban tratamiento farmacológico. Aquellas tratadas con metformina se compararon con aquellas que además de metformina se le agregó insulina a su tratamiento, se evaluaron características maternas, así como el control glicémico. Además, se evaluó la influencia de estos fármacos a nivel neonatal. De las 475</p>

				<p>mujeres analizadas que necesitaban la terapia farmacológica, se dice que 366 se sometieron a tratamiento solo con metformina y 109 insulina como tratamiento complementario a la metformina. Se concluyo que la obesidad dio lugar a la utilización de la insulina además de la metformina, mientras que la glucosa en ayunas menor a 90 mg/dL redujo las probabilidades de necesitar la combinación de metformina con insulina además de ser en conjunto con la primiaridad fueron factores protectores.</p>
2019				

	Landi, N., Radke., Boggess., Engel., Stürmer., Howe. & Jonsson, F.	Eficacia comparativa de metformina frente a insulina para la diabetes gestacional en Nueva Zelanda	Nueva Zelanda	Se realizó un estudio comparativo de metformina frente a insulina como tratamiento para la diabetes mellitus gestacional, basado en un estudio de cohortes y retrospectivas. Los grupos de tratamiento fueron similares en edad, índice de masa corporal (IMC) y momento de inicio del diagnóstico/tratamiento
				Después del ajuste, la metformina se asoció con un menor riesgo absoluto de cesárea electiva planificada, grande para la edad gestacional e hipoglicemia neonatal comparado con el uso de insulina. No hubo diferencias

				<p>clínicamente significativas en el peso al nacer promedio entre los embarazos tratados con metformina e insulina. En conclusión, la metformina puede ser un tratamiento eficaz para las mujeres con diabetes mellitus gestacional y puede reducir el riesgo de algunos resultados neonatales adversos comparados con insulina.</p>
2019	Shuster., Shireman., Shen., Flood, N., Ahmed, & Clark.	Farmacodinámica de gliburida, metformina y terapia combinada de gliburida/metformina en el tratamiento	US A	En este estudio se caracterizó por el estudio de la sensibilidad de la insulina, la respuesta de la célula y el índice

		de la diabetes mellitus gestacional	de disposición en mujeres con diabetes mellitus gestacional. Además de la eficacia de la metformina y glyburida como tratamiento para la diabetes mellitus gestacional. Se concluyo que la glyburida disminuyo la respuesta de las células significativamente , por otra parte, la metformina aumento significativamente la sensibilidad de la insulina
--	--	-------------------------------------	---

Capítulo IV

DISCUSION

Objetivo 1

El éxito en cuanto al abordaje, en una paciente con diabetes mellitus gestacional, se basa en un adecuado control metabólico, el cual si no se logra con dieta y ejercicio, lleva a la utilización de fármacos como la metformina y glibenclamida, a pesar de ser fármacos que no son pensados como primera elección, ya que por muchos años el uso de insulina ha sido lo habitual, en la actualidad cada vez más estudios lo recomiendan y analizan su efectividad.

Viroga (2017), menciona que, en el metaanálisis de Rowan, se puede evidenciar y se confirma una menor ganancia de peso, con el menor riesgo de hipoglicemia neonatal en pacientes que utilizaron metformina como tratamiento para la diabetes mellitus gestacional. Por consiguiente, se explica que se tienen, resultados firmemente consistentes a favor del uso de metformina en los cuales se establece un adecuado control glicémico, con buenos resultados a nivel neonatal. Además, se menciona que las pacientes del estudio presentaron menor ganancia de peso y tendencias a menores a hipoglicemias neonatales.

Según Buitrago y Molina (2014), analizaron 15 estudios, de los cuales un 40% se realizaron en los Estados Unidos, 20 % en la India y el 20% restante de Nueva Zelanda, Australia y Reino Unido. Donde se obtuvieron resultados acerca de pacientes diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional con embarazos únicos, las cuales, no lograron un control glicémico, con la dieta convencional y el ejercicio, y necesitaron de un

tratamiento farmacológico, en los cuales se estudió la comparación de metformina vs insulina y glibenclamida vs insulina.

En cuanto a la eficacia del control de glicemia en ayunas, según Buitrago & Molina (2014), menciona que, aunque las concentraciones de glucosa fueron ligeramente menores en el grupo de metformina y glibenclamida, comparado con insulina, las diferencias no fueron significativas ya que el promedio de insulina fue de 92,5 mg/dl y el de los hipoglicemiantes orales es de 93,5 mg/dl con una diferencia de 1,31 mg/ dl de diferencia. Se dice que tampoco hubo una diferencia significativa entre los hipoglicemiantes orales y la insulina, en el análisis de glicemia en ayunas de dos horas postprandial. A pesar de esto, se menciona que la eficacia de ambos fármacos es la adecuada.

Por otra, parte según Buitrago y Molina (2014), en ese mismo estudio, encontraron que 363 pacientes tratadas con hipoglicemiantes orales vs 370 pacientes que fueron tratadas con insulina, los resultados de concentraciones de glicemia postprandial fue significativamente menor en el grupo de metformina, que el de insulina 3.6 [-5.6 a -1.6].

Según Viroga (2017), se comparó la metformina vs insulina, para el manejo de diabetes mellitus gestacional, donde se incluyeron 5 estudios los cuales, en total sumaron 1200 pacientes, en el cual se dice que, no se evidencio diferencias significativas en las glicemias de ayuno ni postprandiales, no obstante, a esto, se dice que la tendencia, mostro niveles de glicemia más bajas en el grupo con hipoglicemiantes orales como metformina.

Todos los estudios anteriores nos demuestran que a pesar de que la mayoría de los cambios en los dos grupos no fueron significativos, en el grupo de metformina y glibenclamida siempre los niveles de glicemia se encontraban en un rango más bajo que el de la insulina, así que se puede considerar, un fármaco efectivo para la utilización contra la diabetes mellitus gestacional

permitiendo a las pacientes cumplir de una manera más segura con el tratamiento dado ya que no hay que usar inyecciones.

Esto les permitirá a los médicos estar más seguros del cumplirá con el régimen de dosificación dado que consumir un comprimido no implica mayor ciencia en comparación con la aplicación de la insulina que requiere de un cuidado espacial y una higiene adecuada que en muchos casos no se pudiera conseguir. Todo esto permitirá las futuras madres con dicha patología conseguir un adecuado nivel de glicemia diario, durante su proceso de gestación, además, que, al ser un tratamiento por vía oral hace que su adherencia sea mayor por su facilidad a la hora de consumo.

Barbour & Feig (2019), mencionan en su estudio, en el estudio que del total de mujeres que se les aplico metformina, un 46% de las mujeres asignadas al azar, necesitaron complementar la metformina con insulina. Se menciona que la dosis habitual utilizada para este estudio fue de 1g dos veces al día, además comentan que al hacer la comparación de metformina con insulina, las diferencias son de una calidad de baja a modera y en realidad no se tiene un beneficio de eficacia claro, para los fármacos usados. Se menciona que esto puede deberse más que todo a la preferencia del médico o la madre, en cuanto a la disponibilidad del fármaco, las prácticas en cuanto a la dosificación y la gravedad de la diabetes gestacional.

Es importante rescatar que a pesar de que en este estudio se tuvo que hacer una combinación de dos fármacos, ambos productos han demostrado tener eficacia para controlar los niveles de glicemia gestacional, la mayoría de las veces el añadir otro fármaco a la monoterapia se debe porque las dosis de un o de otro no son las correctas o porque no se cuenta con el equipo interdisciplinario para el monitoreo de las pacientes con diabetes mellitus gestacional.

En cuanto a la prueba de glicemia en ayunas en el Guo, et al. (2019), se valora la eficacia de metformina y glibenclamida vs insulina, el cual se realizó un estudio con 2561 pacientes, para valorar la eficacia de glibenclamida, la cual se comparó con insulina. Por otro lado, se evaluó, la eficacia de metformina, contra insulina con un grupo de 2461, de igual manera, se evidencio que no hubo resultados significativos en cuanto a la diferencia de eficacia entre metformina, glibenclamida contra insulina, ya que la diferencia fue de un 0,87 %.

Quiere decir que tanto glibenclamida, metformina e insulina, resultaron ser eficaces, donde metformina demostró una eficacia ligeramente superior a insulina y glibenclamida, por lo tanto se puede decir, que en cuanto a eficacia la metformina y glibenclamida, a pesar de no ser el tratamiento de primera línea de la diabetes gestacional, como si lo es la insulina, puede llegar a ser una opción viable, con menos costos monetarios si se compara con insulina y las pacientes pueden tener mayor adherencia al tratamiento por el modo de empleo, ya que metformina y glibenclamida se administran por vía oral contrario a insulina que es vía subcutánea.

Figura 12. Diagrama de inclusión de pacientes con diabetes mellitus gestacional.

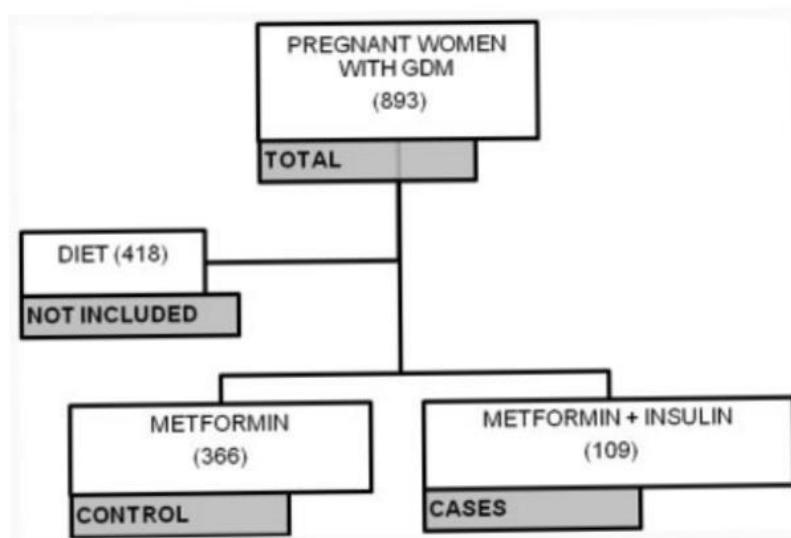


Diagrama de inclusión, donde se explica el total de mujeres con diabetes mellitus gestacional que se encuentran en el estudio de Alcázar, et al (2014). Un total de 893, de las

cuales 418 o fueron excluidas ya que su control se realizó, con dieta, por otra parte se muestra las 366 pacientes que su control se hizo con el uso de metformina y 109 pacientes que necesitaron además el uso de insulina. Alcázar (2014)

Por lo tanto, según Alcázar et al. (2017), en su estudio se analizaron a un grupo de 893 mujeres embarazadas, de las cuales 366 pacientes, que es un porcentaje de un (77,05) %, utilizaron solamente metformina como terapia única, para la diabetes mellitus gestacional. Se menciona que 109 pacientes necesitaron el uso de insulina complementado con metformina (22,95%). El uso de la metformina es una vía segura y eficaz, pero la utilización de este fármaco depende de la dosis de administración y el estado de la diabetes mellitus gestacional de la paciente.

A pesar de que en este estudio existe un porcentaje de un 22,95 % de mujeres con diabetes mellitus gestacional, que necesitaron del uso de insulina complementado con metformina, se sabe, que el uso de metformina y glibenclamida pueden depender, del estado de diabetes mellitus gestacional de la paciente, la dosificación con la que fue tratada y la adherencia al tratamiento, como se mostró en los estudios de Buitrago & Molina (2014). donde en realidad se demostró una verdadera eficacia, se puede decir que tanto la glibenclamida como metformina pueden ser medicamentos viables y aceptados para la diabetes mellitus gestacional, dependiendo si, de la gravedad de esta patología que este presentando la paciente.

A pesar de que la insulina es el tratamiento de primera línea y el más utilizado para esta patología, el uso de metformina y glibenclamida puede ser una opción eficaz y segura sino se llegan a las metas adecuadas de glicemia, con solo el plan nutricional y ejercicio. En el estudio de Alcázar et al (2017) se dice que, es una opción utilizada, y que a pesar que en los estudios de Guo, et al.(2019), la comparación entre insulina vs metformina e insulina vs glibenclamida, el promedio de disminución fue de un 0,87% no quiere decir que el uso de todos estos fármacos no sean lo más adecuado, se pudo demostrar en todos estas

investigaciones que el uso de metformina y glibenclamida es tan eficaz como insulina, que pueden ser utilizada en pacientes con diabetes mellitus gestacional.

La glibenclamida según Garcia(2014) a pesar de ser una sulfonilurea de segunda generación, y no es fármaco de primera elección en la diabetes mellitus gestacional, según los estudios anteriormente citados, se demuestra su eficacia, ya que a pesar que en las investigaciones los resultados en cuanto a la comparación entre insulina y glibenclamida son muy parecidos, esto significa que la eficacia de ambas es efectiva, por lo tanto podría ser un tratamiento viable para la Diabetes mellitus gestacional

Por otra parte, metformina también presenta resultados óptimos en los estudios previamente estudiados, donde de igual manera según los estudios de Buitrago & Molina (2014) y Viroga (2017) donde se demuestra una eficacia similar a la de la insulina, inclusive presentando porcentajes más elevados en cuanto a eficacia, siendo así una opción viable y efectiva para la madre, logrando así un adecuado control de su diabetes gestacional.

Además, Challaron, (2017) menciona que el estudio de metformina versus insulina para el tratamiento de diabetes mellitus gestacional, menciona que, existe evidencia y seguridad en metformina, además menciona que se asoció a un menor riesgo en cuanto a la hipoglicemia neonatal y menor aumento de hipoglicemia neonatal. Además, menciona que se recomienda el uso de glibenclamida como una alternativa segura y efectiva a la insulinización en mujeres con DMG.

Por otra parte, Guo, et al. (2019) en otro estudio realizado ese mismo año analizaron a 932 pacientes de las cuales un grupo de pacientes con diabetes mellitus gestacional, fueron tratadas con insulina y el otro grupo con metformina. En esta investigación se valoró la eficacia de metformina con la prueba de la hemoglobina glicosilada en donde se muestra que metformina tuvo la hemoglobina glicosilada más baja y controlada en comparación con

metformina a pesar de que los datos no fueron significativos. La diferencia observada entre ambos fármacos es de 0,84%. A pesar de que los porcentajes no sean significativos, este estudio, reafirma que tanto insulina como metformina son fármacos viables para tratamiento para la diabetes mellitus gestacional.

El uso de metformina y glibenclamida puede ser una opción viable en las pacientes de diabetes mellitus gestacional, como se analizó anteriormente, en los distintos hallazgos. Se observó que cuando se comparan ambos fármacos con insulina, se presentan porcentajes mejores que con insulina, aunque estos valores sean muy pequeños o bien iguales a las del medicamento de primera elección para la diabetes mellitus gestacional como la insulina. Esto demuestra que realmente si existe una eficacia y puede ser de gran utilidad en las pacientes con diabetes mellitus gestacional, ya que el acceso a este fármaco es más factible que insulina y lo más importante la eficacia de la metformina o glibenclamida, también van a depender de la adherencia al tratamiento por parte del paciente y manejo de dosis correctas por parte del cuerpo médico.

Tabla 2 Estudios utilizados para la evaluación de eficacia de metformina y glibenclamida comparado con metformina

Viroga 2017	Metformina en la diabetes gestacional de la contraindicación a la recomendación
Buitrago & Molina 2014	Seguridad y efectividad de hipoglicemiantes orales en mujeres con diabetes gestacional
Barbout & Feig 2019	Metformina para la diabetes mellitus gestacional, progeñie perspectiva y enfoque personalizado
Alcazar, et al. 2017	Metformina en diabetes gestacional
Guo, et al. 2019	Eficacia y seguridad comparativa de metformina, gliburida e insulina en el

	tratamiento de diabetes mellitus gestacional.
Challaron, et al. 2017	Diabetes y embarazo
Garcia 2014	Actualización sobre el uso de los hipoglicemiantes orales para el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus gestacional

Nota: estudios utilizados para evaluar la eficacia de metformina y glibenclamida en comparación con insulina. Autor: autoría propia

Objetivo 2.

En cuanto a complicaciones estudiadas por Buitrago & Molina (2014), para valorar la existencia de algún efecto adverso provocado por la insulina o los hipoglicemiantes orales, metformina y glibenclamida, se mencionan el aumento peso al nacer, hipoglicemia materna, incidencia de trastornos hipertensivos. En cuanto a el aumento del peso al nacer, según Buitrago & Molina, mencionan que las mujeres que utilizaron metformina que fue un grupo de 363 pacientes, se dice que, el peso del neonato al nacer fue ligeramente menor que el de las madres que utilizaron metformina que las que insulina que fue un grupo de 370 mujeres, la diferencia entre ambos grupos fue de 56,11g. Por otra parte, en cuanto a la hipoglicemia materna, en el cual solamente se comparó entre la glibenclamida y la insulina el cual se menciona que la diferencia fue de 1,5% entre ambas.

En cuanto a la incidencia de trastornos hipertensivos, según Buitrago & Molina (2014). se realizó un estudio en el cual se comparó el grupo de hipoglicemiantes orales metformina y glibenclamida y se comparó con insulina en el cual se dice que el grupo de insulina obtuvo

una incidencia de 10,65% de los pacientes, por otra parte, el grupo de metformina obtuvo un total de 8,6% por lo tanto insulina fue el fármaco que obtuvo mayor una mayor incidencia en cuanto a trastornos hipertensivos.

La incidencia de trastornos hipertensivos es de vital importancia para la paciente ya que además de su patología de diabetes mellitus gestacional, el presentar trastornos como la diabetes gestacional, la preeclampsia superpuesta a hipertensión crónica o bien la preeclampsia pueden adjuntar complicaciones a su cuadro. Y presentar condiciones, realmente peligrosas tanto para la madre como para el feto. Como alteraciones a nivel renal, hepático, a nivel del sistema nerviosos central, como la eclampsia que se presenta en preeclampsia, otros.

En cuanto la hipoglicemia neonatal, según Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R & Farrell T. (2010) Se comparo, el uso de hipoglimiantes orales, con insulina, para observar, cual fármaco podía producir mayor hipoglicemia neonatal, en la cual, insulina, obtuvo una incidencia de 1,59% y los hipoglicemiantes orales un 1,24%. Se menciona que los resultados no presentan una heterogeneidad notable como para ser estadísticamente significativa. Por otra parte, según Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R & Farrell T. (2010) se realizó un análisis donde se comparó a glibenclamida con metformina, en cuanto a la incidencia de hipoglicemia neonatal, donde se evidencia que, el grupo de metformina la incidencia de esta complicación fue menor que en la glibenclamida.

A pesar de que los estudios no presentan una heterogeneidad, como para ser comparados, el grupo de metformina obtuvo un menor porcentaje en cuanto a la hipoglicemia neonatal, siendo así nuevamente, una opción viable para el uso de la diabetes mellitus gestacional y así beneficiando a los neonatos, ya que según Garcia (2014) la hipoglicemia neonatal en metformina no es una complicación ya que, no actúa sobre la producción endógena de insulina. Debido a su masa molecular, su naturaleza hidrofílica, y que no se une a proteínas además se dice que el concepto que la metformina podía causar hipoglicemia neonatal se debe a que se creía que, a consecuencia de la transferencia transplacentaria, se debía por la subsecuente inducción de hiperplasia en la célula beta e hiperinsulinemia fetal. Sin embargo, se menciona que este efecto adverso involucra a los hipoglicemiantes orales, pero

de primera generación, como la clorpropamida, además se menciona que no todos los hipoglicemiantes orales cruzan la barrera feto placentaria por igual. (p.227).

En cuanto a las malformaciones congénitas, según Gutzin et al(2003) se estudió un grupo de 1344 pacientes en el primer trimestre de edad gestacional, las cuales 471 pacientes que fueron expuestos a hipoglicemiantes orales, se menciona que las pacientes del grupo expuesto, tuvo una incidencia de un 6,5 %, mientras que el grupo control, tuvo un porcentaje de 5,87% por consiguiente se menciona que la diferencia en cuanto a la incidencia de malformaciones congénitas debido a los hipoglicemiantes orales es de un 0,83%.

El tema de malformaciones congénitas en cuanto al uso de hipoglicemiantes orales, en diabetes mellitus gestacional, siempre ha sido un tema de controversia, ya que según Garcia (2016), es catalogada como categoría B, y puede ser utilizada luego del primer trimestre de gestación, por otra parte, Alcazar, et al. (2014) menciona de igual manera que la metformina también es categoría B para el embarazo así que es un fármaco eficaz y que brinda seguridad a la madre y al feto. Además en el estudio aportado por Gutzin et al (2003), podemos observar como la diferencia entre el grupo control y metformina fue de un 0,83% siendo así un porcentaje muy bajo y demostrando así su seguridad.

Por otra parte, según, Guo, et al. (2019) en un estudio en el cual mencionan el análisis de complicaciones, en las cuales se evaluaron los trastornos hipertensivos, hipoglicemia materna, aumento de peso gestacional, anomalías congénitas, hipoglucemia neonatal.

En cuanto a los trastornos hipertensivos, según Gou (2019) se incluyeron 1388 pacientes con diabetes mellitus gestacional de los cuales se analizaron, cuales pacientes presentaban mayor incidencia de trastornos hipertensivos, de acuerdo al uso del fármaco, metformina

versus insulina, donde se menciona que las pacientes que utilizaban insulina, el porcentaje de incidencia fue del 0,36% y la incidencia de metformina fue de 0,87%. Lo cual se demuestra que, en cuanto trastornos hipertensivos, no existe una diferencia entre insulina y metformina.

De igual manera como se demuestra en el estudio de Buitrago & Molina (2014), al igual que en el estudio de Gou (2019), es un estudio de vital importancia, ya que los trastornos hipertensivos en las mujeres embarazadas pueden ocasionar daños a nivel materna como fetal. El es que tanto insulina como metformina, presentan una incidencia baja en cuanto a trastornos influencia en trastornos hipertensivos en la mujer embarazada, así que este punto nos da evidencia que metformina puede ser una opción viable como medicamento para la diabetes mellitus gestacional.

En cuanto a la hipoglicemia materna, según Gou, et al. (2019) , en el cual se incluyeron 352 pacientes con diabetes mellitus gestacional los cuales, en donde se analiza el porcentaje que de hipoglicemia materna en pacientes que utilizaban metformina versus las pacientes que utilizaban insulina, en el grupo en donde se utilizó metformina el porcentaje de incidencia de hipoglicemias maternas fue de un 0,10% versus las pacientes que utilizaron insulina donde el porcentaje de hipoglicemia materna fue de un 0,75%.

En cuanto a la hipoglicemia materna se observa en el estudio de Guo, et al (2019), como a pesar de ser una diferencia de porcentaje muy poco, entre la insulina y metformina existe una menor incidencia en cuanto a la hipoglicemia materna con el uso de metformina, esto hace pensar que el uso de metformina puede ser una opción segura para estas pacientes y poder llevar un adecuado estado de salud en su embarazo.

En cuanto al aumento de peso gestacional según Gou, et al . (2019), menciona que, se involucraron 1135 pacientes con diabetes mellitus gestacional, las cuales, se utilizaron, para

estudiar, la incidencia del aumento de peso gestacional, que podría causar de más, el uso de metformina o el uso de insulina, Se menciona que, las pacientes que utilizaron metformina presentaron una incidencia de un 0,40%, por otra parte, la insulina presento una incidencia de aumento de peso gestacional de un 2,19%.

El aumento de peso en la gestante es un tema importante, ya que un porcentaje de las mujeres que padecen diabetes mellitus gestacional, se encuentran en estado de obesidad, por ende, necesitan un fármaco que proporcione menor ganancia de peso, según los hallazgos de Guo, et al. (2019), se observa como el uso de metformina puede ser una opción aceptable y beneficiar a este tipo de pacientes. Un aumento de peso puede provocar muchos problemas en estas pacientes pues puede traerles complicaciones menores como al momento de tener al bebe entre otras cosas. Todo esto sin contar lo que puede suceder en la parte psicológica a estas pacientes por este aumento.

En cuanto a anomalías congénitas, Gou et al. (2019), menciona que, se realizó un estudio para ver si se tenía más incidencia con el uso de metformina o bien insulina, en cuanto a anomalías congénitas, lo cual se realizó un estudio con 839 pacientes con diabetes mellitus gestacional, se menciona que el porcentaje de incidencia, en cuanto a anomalías congénitas por el uso de insulina fue de un 2,11% versus el grupo en donde su tratamiento fue metformina, donde la incidencia de anomalías congénitas, fue de 0,29%.

En cuanto a las anomalías congénitas, así como lo han mencionado distintos estudios podemos ver como Gutzin, et al.(2003), en su investigación demostró que el porcentaje entre el grupo control versus las pacientes que utilizaron metformina fue de menos de un 1%, Por otra parte, en el estudio de Guo, et al (2019), se demuestra como con el uso de metformina solo se encuentra problemas congénitos en en un 0,29% inclusive siendo mayor el porcentaje en las pacientes que utilizaron insulina. Siendo así la metformina una vía segura para el feto.

Tabla 3 Incidencia de complicaciones asociado a fármacos utilizados

Incidencia de complicaciones	de	Porcentaje con incidencia con el uso de metformina	Porcentaje con el uso de insulina
Cesárea electiva		18,9%	23,4%
Preeclampsia		3,6%	3,5%
Hipoglicemia neonatal		14,3%	22%
Macrosomía		10,7%	12,2%

Nota: En este estudio de Boggess (2019), se observa la incidencia de complicaciones, asociado al uso de metformina e insulina en pacientes con diabetes mellitus gestacional. Autor: autoría propia.

Boggess et al (2019) en su estudio menciona que se analizaron 3818 pacientes que fueron tratadas con metformina y 3450 con insulina. Los resultados de este estudio fue que las pacientes tratadas con metformina presentaron un nivel de incidencia menor en cuanto a parto o inducción de cesárea electiva. En cuanto a preeclampsia se observó que no hay heterogeneidad entre metformina he insulina, ya que los datos establecen que la preeclampsia en pacientes con insulina se presentó en un 3,5% y en metformina un 3,6 %. En relación a hipoglicemia neonatal se dice que el porcentaje en pacientes con el uso de metformina fue de 14,3% mientras que con el uso de insulina fue de un 22,0%, en cuanto a macrosomías en el bebe, se muestra que la incidencia con el uso de metformina es de un 10,7% mientras que con el uso de insulina fue de un 12,2%.

En cuanto a complicaciones que podría traer la metformina y glibenclamida se puede decir, que en distintos estudios como el de Bogess, et al (2019) de se demostró, que incluso cuando es comparada con insulina, presenta menos porcentaje en cuanto a la incidencia de complicaciones como cesárea electiva, macrosomía e hipoglicemia neonatal. Además, otro estudio como el de Gou et al. (2019) en donde menciona, la incidencia de malformaciones congénitas, hipoglicemia neonatal, aumento de peso materno, donde el porcentaje en cuanto a la incidencia de complicaciones es mayor en insulina que en metformina. Por otro lado, en el estudio de D Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R & Farrell T. (2010) donde se estudia la incidencia de hipoglicemia

neonatal, de igual manera se establece que el porcentaje de incidencia de la hipoglicemia neonatal es mayor en las madres de los pacientes que utilizaron insulina que los que utilizaron metformina.

La insulina, a pesar de ser considerado como tratamiento de primera elección para la diabetes mellitus gestacional, en este análisis de varios estudios se puede observar que la incidencia, en cuanto a complicaciones suele ser siempre mayor que la incidencia en cuanto a complicaciones por parte de metformina, por lo tanto, metformina podría ser, un tratamiento aceptable para el uso en la diabetes mellitus gestacional, ya que es seguro para el feto. Un ejemplo de ello es uno de los puntos más estudiados como lo es la hipoglicemia neonatal donde es menor con el uso de metformina brindándole mayor seguridad al neonato. Para la madre también hay evidencia que destacan que se presentan menor ganancia de peso, siendo este fármaco de gran utilidad en las pacientes obesas, dentro de las complicaciones. Otro punto de vista que es importante es la parte de la teratogenicidad, en la cual se demostró en estudios como el de Gou et al. (2019) y Bogess, et al (2019) que la metformina, tiene porcentajes de teratogenicidad baja, inclusive más baja que la de insulina.

En cuanto a las complicaciones se puede decir que, esa aprensión que existe, en cuanto al uso de hipoglucemiantes orales, como tratamiento para la diabetes mellitus gestacional, se en donde se reportaba hipoglicemia neonatal, donde se pensaba que se daba a consecuencia de, la transferencia transplacentaria, de los hipoglucemiantes orales, por lo cual según Garcia (2014) menciona que con la subsecuente inducción a una hiperplasia de las células beta, e hiperinsulinemia fetal. No obstante a lo anterior, se dice que este efecto adverso, principalmente corresponde al la sulfoniureas de primera generación, como lo es la tolbutamida. Se dice que nuevos estudios establecen que no todas las sulfoniureas cruzan la barrera feto placentaria. por igual.

A pesar de que autores como otra parte Buitrago & Molina (2014) mencionan que, metformina, cruza la barrera placentaria, alcanzando niveles muy similares a las maternas, además de no alterar el transporte de glucosa fetal, ya que no es un secretagogo, lo que hace

es sensibilizar los tejidos a la insulina. Por esto se estableció que el hipoglicemiante oral, que presenta menor frecuencia para causar una hipoglicemia neonatal es la metformina.

Barbour & Feig (2019), mencionan que, a diferencia de la insulina, la metformina no reduce los niveles de triglicéridos maternos, los cuales conllevan a un aumento de grasa fetal, por lo consiguiente se menciona que no es recomendable su uso cuando el feto puede estar con algún riesgo como, la insuficiencia placentaria, hipertensión gestacional, preclamsia, o bien la restricción del crecimiento. No obstante, a lo anterior, algunos casos mencionan que, la metformina puede contribuir a la prevención de la preeclampsia, al mejorar la angiogénesis.

Tabla 4 autores de estudios de las complicaciones analizada

Buitrago & Molina (2014)	Aumento peso al nacer, Hipoglicemia materna Incidencia de trastornos hipertensivos
Boggess et al (2019)	Cesárea electiva, preeclampsia, hipoglicemia neonatal, macrosomía
Gou, et al.(2019)	Trastornos hipertensivos Hipoglicemia materna Aumento de peso gestacional Hipoglicemia neonatal
Gutzin et al.(2003)	Malformaciones congénitas
Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R & Farrell T. (2010)	Hipoglicemia neonatal

Nota: complicaciones analizadas, asociados al uso de hipoglicemiantes orales, metformina, glibenclamida, comparado con insulina, ordenadas por autor. Autor: autoría propia.

Objetivo 3

En cuanto a los hipoglucemiantes orales, poseen una ventaja en cuanto al costo monetario, facilidad en cuanto a su administración, y adherencia al tratamiento. Además del bajo riesgo de teratogenicidad, como se mencionó en estudios anteriores como el de

Gutzin (2010) donde el porcentaje de diferencia entre el grupo control y el grupo que utilizó metformina fue de 0,39% planteando así una ventaja, para el feto. En cuanto al uso de metformina García (2014), menciona que esta alternativa es efectiva, para las pacientes con diabetes mellitus gestacional.

Buitrago & Molina (2014) mencionan que, en cuanto a las ventajas del uso de metformina y glibenclamida, se analizan los costos, donde se comparó los costos de metformina vs insulina y glibenclamida vs insulina, se reportó que la glibenclamida y metformina, fueron significativamente menos costosas y el ahorro en promedio de cada paciente, es de 16,84 dólares. Se menciona que el determinante más fuerte fue del ahorro, del costo de metformina y glibenclamida. Esto es de vital importancia, ya que el hecho que los fármacos, tengan un menor costo, es más accesible para la mayoría de la población, trayendo así beneficios para un adecuado control de la diabetes mellitus gestacional.

Según Viroga (2017), menciona que, considerando la posibilidad, de la aplicación de metformina por vía oral siendo este método más fácil para las pacientes con diabetes mellitus gestacional, considerándose así una ventaja, ya que la insulina debe de utilizarse a nivel subcutáneo, y requiere, entrenamiento y educación. Además, permite una mayor flexibilidad en cuanto a la dosis, y si bien se menciona que no hay suficientes estudios en cuanto al análisis del costo, a nivel económico en cuanto a metformina y glibenclamida, se conoce que el costo de insulina es mayor si se compara con el de metformina o glibenclamida.

En cuanto al uso de metformina vs insulina, Buitrago & Molina (2014) establecen que, en cuanto a la calidad de vida de las pacientes, las que fueron tratadas con metformina, se encontró un nivel de aceptación y satisfacción elevada, debido a sus escasos efectos adversos, se menciona que las pacientes expresaron que su satisfacción es tal que lo recomendarían y lo volverían a utilizar en algún momento, que el médico lo recomiende. Lo mencionado anteriormente puede reflejar la adherencia al tratamiento, además, se

menciona que, en al menos los Estados Unidos de Norteamérica, el costo del medicamento es mucho menor, si se compara con insulina, que tiene un costo más elevado, por otra parte se menciona, que no existen suficientes análisis que valoren el medicamento a nivel económico. (p.463).

Tanto Bruitrago & Molina (2014) como Viroga (2017), establecen que el costo de la metformina y glibenclamida, comparado con insulina es menor, siendo esto una ventaja ya que el costo beneficia al paciente, si se tiene un menor costo, mayor población puede tener accesibilidad al tratamiento, para la diabetes mellitus gestacional, así pueden tener mayor adherencia a su tratamiento que sea igualmente eficaz si es comparado con insulina como se observó en estudios anteriores como el de Gou et al (2019).

Además, si se habla de las ventajas en cuanto a los efectos secundarios, ya que como se mencionan en los estudios anteriores como el de Boggess, et al (2019), y Gou, et al (2019), donde se habla de la hipoglicemia neonatal, y se menciona que la incidencia de hipoglicemia neonatal es menor que el de insulina en ambos estudios, esto es de vital importancia ya que es una ventaja para el neonato. Porque la hipoglicemia neonatal, puede llevarlo a complicaciones.

En cuanto al modo de empleo del fármaco, la metformina o glibenclamida, poseen la ventaja de ser un medicamento, que no necesita de ninguna preparación para el paciente, para saber administrarlo, al ser un medicamento vía oral, lo contrario a insulina, esto hace que el paciente se sienta más cómodo con el medicamento y pueda presentar mayor adherencia al fármaco. Pacientes que tengan niveles económicos muy bajos, la utilización de insulina se les dificulta más, ya que este fármaco debe ser refrigerado, lo contrario a la metformina que al ser comprimidos puede tener mucha más accesibilidad, esto es una ventaja mas que presenta el tratamiento para las pacientes.

Por otra parte, según Alcázar, et al. (2014), menciona que el uso de metformina en pacientes con diabetes mellitus gestacional, se pensó primariamente para disminuir los riesgos de la madre misma, se dice que el uso de metformina esta relacionado con menos hipoglicemias maternas (p.352).

Lo mencionado por Alcazar, et al. (2014), es de relevancia, ya que la disminución de las hipoglicemias maternas en la madre son un beneficio para que estas puedan llevar un adecuado control en su embarazo y así generando mayor adherencia al tratamiento, ya que si las pacientes presentan hipoglicemias maternas podrían tener menor adherencia al fármaco. En su estudio Gou, et al (2019), de igual manera menciona como las pacientes con el uso de metformina presentaron un menor porcentaje de hipoglicemias maternas.

Además, Alcazar, et al. (2014), menciona que la cantidad de ganancia de peso corporal es menor con metformina, si es comparada con la utilización de insulina sola, se dice que inclusive la glibenclamida puede ser utilizada. (p.352)

Por otra parte, Alcazar et al (2014), menciona que, en particular el uso de metformina es útil en pacientes que presentan sobre peso u obesidad en el momento del diagnóstico, esto siendo de gran utilidad para dichas pacientes (p.353)., así como lo menciona Rowan (2016), en su estudio, donde se menciona que confirman una menor ganancia de peso en las pacientes que utilizaron metformina para a diabetes mellitus gestacional y además menor índice de hipoglicemia neonatal como también lo menciona, Gou, et al. (2019) en su estudio.

El aumento de peso en la gestante es un tema importante, ya que un porcentaje de las mujeres que padecen diabetes mellitus gestacional, se encuentran en estado de obesidad, por ende, necesitan un fármaco que proporcione menor ganancia de peso, según los hallazgos de Guo, et al. (2019), se observa como el uso de metformina puede ser una opción aceptable y beneficiar a este tipo de pacientes siendo esto una gran ventaja.

Esto es una ventaja, ya que un porcentaje considerable de las pacientes que presentan diabetes mellitus gestacional, se encuentran en un estado de sobrepeso u obesidad, siendo de gran utilidad para las gestantes el uso de algún fármaco que no las haga ganar mas peso, ya que puede llevar a complicaciones tanto para la madre como para el feto. Para la madre a parte de la diabetes gestacional que ya presentan, con mayor aumento de peso, podría presentar mayores complicaciones como trastornos hipertensivos.

El uso de metformina y glibenclamida, pueden ser una opción viable en todo el sentido proporcionando ventajas tanto para la madre como para el feto, desde proporcionar eficacia hasta ventajas como las mencionadas anteriormente, menor índice de hipoglicemias maternas, menor índice de hipoglicemia neonatal, menor ganancia de peso en las gestantes si es comparado con insulina. Todos estos puntos de vista son de vital importancia ya que disminuyen la incidencia de complicaciones durante el embarazo de una paciente con diabetes mellitus gestacional.

Además el costo del medicamento, hace que sea factible para la mayoría de la población, ya que el costo de insulina es mas elevado, por otra parte en cuanto a su modo de empleo, siendo el de metformina al ser vía oral mas accesible si se compara con insulina que se necesita de un entrenamiento anterior o asesoría para que sea aplicado correctamente aun así en algunas condiciones, puede que esto no se de, creando así una menor adherencia al

tratamiento, y siendo metformina una opción en la que las pacientes podrían tener mayor adherencia por si simple modo de empleo.

Conclusiones

Se demostró que el uso de metformina puede ser una opción eficaz como tratamiento en pacientes con diabetes mellitus gestacional

La metformina es una opción segura para la utilización como monoterapia, o bien complementado con insulina para el tratamiento en la diabetes mellitus gestacional.

Se demostró que la metformina y glibenclamida disminuye los niveles de glicemia postprandial y en ayunas en pacientes con diabetes mellitus gestacional.

El uso de metformina promueve menor ganancia de peso a nivel de la gestante en la diabetes mellitus gestacional si se compara con insulina.

El porcentaje de cesáreas electivas en diabetes mellitus gestacional fue menor en pacientes que utilizaron metformina para su patología comparado con insulina.

Los neonatos de las madres que obtuvieron como fármaco, metformina en diabetes mellitus gestacional, obtuvieron menor incidencia en hipoglicemias neonatales si se compara con insulina.

Los costos monetarios de metformina y glibenclamida son menores cuando se compara con insulina.

El uso de metformina en cuanto al modo de empleo no necesita capacitación por parte del cuerpo medico como si se necesita con la insulina.

El uso de metformina posee ventajas como la disminución de hipoglicemias maternas en comparación con insulina.

Recomendaciones

Se recomiendan que se realicen mas estudios en cuanto a la eficacia de y metformina para pacientes de diabetes mellitus gestacional.

Se recomienda que se efectúen más análisis en cuanto a las complicaciones asociadas al uso de metformina e insulina en la diabetes mellitus gestacional.

Se recomienda la apertura en cuanto al uso de metformina por parte del cuerpo médico en pacientes con diabetes mellitus gestacional ya que demostró ser eficaz.

Se recomienda la realización de mayores estudios en cuanto a la eficacia y uso de la glibenclamida en pacientes con diabetes mellitus gestacional

Se recomienda que se hagan más estudios en cuanto a la relación de la teratogenicidad en el uso hipoglicemiantes orales de segunda generación e insulina.

Bibliografía

- Alcazar et al. (2014), Metformina y diabetes gestacional, *Rev Esp Méd Quir*, (19),347-355.
- Alvarez, et al. (2019). Ejercicio vs metformina en la diabetes mellitus gestacional. *Centro de investigaciones Sanitarias Sociales, cuenca, España*.98(25), 1-8.
- Arocha, Aure, Navas & Palacios (2017), Metformina el fármaco del paradigma del siglo XXI, *Medicina Interna Caracas*, 33 (1), 1-18.
- Amiri, et al (2019). Tratamiento con metformina antes de la concepción versus durante todo el embarazo y riesgo de diabetes mellitus gestacional en mujeres con síndrome de ovario poliquístico: revisión sistémica, metanálisis y metarregresión. *Centro de Investigación de Endocrinología Reproductiva, Instituto de Investigación para Ciencias Endocrinas*11(58), 1-18
- Barbouy y Feig. (2019).Metformina para la gestación Diabetes Mellitus: Progenie, Perspectiva y enfoque personalizado. *Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Colorado*.(42), 396 – 399.
- Bogges, et al. (2019), Efectividad comparativa de metformina versus insulina para la diabetes gestacional en Nueva Zelanda. *O IGI NA LRE POR T*,27 (82), 1-11.
- Buitrago & Molina (2014), Seguridad y efectividad de los hipoglucemiantes orales en mujeres con diabetes gestacional, Revisión de la bibliografía, *Ginecol Obstet Mex*,(82),454-464.
- Cano de Olivera, et al (2019). Factors Associated with the Need for Insulin as a Complementary Treatment to Metformin in Gestational Diabetes Mellitus. *Rev Bras Ginecol Obstet*, (41), 697 - 702.
- Castillo (2011), Diabetes Mellitus Gestacional: Generales. *Revista Medica De Costa Rica y Centroamérica* (596),109-113.
- Castro & Castro (2008), Biguanidas, *medigraphic, Med Int Mex*,(22),439-49.
- Chillaron (2017), Diabetes y embarazo. *Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital del Mar. Barcelona. España*,4(8),438-47.
- Cruz, et al(2017), Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de Atención. *Med Int Méx*,33(1),91-98.

- Dumoulin, Giménez, Raichholz & Sañudo (2016). Anatomía segmentaria del páncreas y variantes del desarrollo, *Sección para residentes IMAENES*, 5(13), 43-52.
- Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R & Farrell T. (2010) *Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis*. *Am J Obstet Gynecol* 203(457),1-9.
- Frias, Perez & Saavadera (2016) Diabetes mellitus gestacional: una aproximación a los conceptos actuales sobre estrategias diagnósticas, *Fundación Clínica de la Mujer - Unidad de Ginecología y Obstetricia – Bogotá*, 4(67), 769-775.
- Garcia (2014). Actualización sobre los hipoglicemiantes orales para el tratamiento farmacológico en diabetes mellitus gestacional, *Revista Medica de Costa Rica y Centroamerica* (610), 225 – 229.
- Gou, et al. (2019). Eficacia y seguridad comparativas de metformina, gliburida e insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: A Metaanálisis. *Journal of Diabetes Research, Departamento de Oncología Radioterápica, Centro Oncológico de la Universidad Sun Yat-sen*, 20(19), 1-29.
- Gutzin SJ, Kozar E, Magee LA, Feig DS & Koren G. (2003) *The safety of oral hypoglycemic agent in the first trimester of pregnancy* *Can J Clin Pharmacol* (10),179-183
- Kellermann (2012), Farmacoterapia oral para el manejo de diabetes mellitus en el embarazo, *Revista Medica de Costa Rica y Centroamerica*, (602), 219-224.
- Rivas(2015). Diabetes y Embarazo: Acuerdos y Controversias sobre el diagnóstico y tratamiento, *Salus Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo*, 19 (1), 27-33.
- Valdes, et al (2008), Eficacia de los hipoglicemiantes orales en el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus gestacional, *Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universidad de Chile*,(136), 915-920.

Viroga(2017), Metformina en la diabetes gestacional, de la contraindicación a la recomendación, *Departamento de Farmacología y terapéutica, hospital de las clinicas Dr. Manuel Quintela*,1(8), 1-2.

Williams. (2015). ABORDAJE DE LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA*, (615), 367-371.

