

CARTA AL DIRECTOR

Metformina, una realidad terapéutica en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional

Marleni Hernández Parets^{1*} , Yudileidy Brito Ferrer¹ , Melba Zayas González¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

*Marleni Hernández Parets. marlenihp@infomed.sld.cu

Recibido: 25/02/2021 - Aprobado: 14/12/2021

Señor Director:

La metformina es un antidiabético oral que pertenece al grupo farmacológico de las biguanidas de probada eficacia en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II y está considerada como el fármaco de primera elección en la monoterapia para esta enfermedad. Entre sus efectos beneficiosos se destacan el incremento de la sensibilidad a la insulina, la pérdida de peso, la modificación favorable del perfil lipídico y la mejora del control de la glucemia y de la función vascular. Estas acciones están sustentadas por el incremento de la actividad del receptor de insulina dependiente de tirosina cinasa (AMPK).⁽¹⁾

El mecanismo exacto por el que la metformina funciona aún no se ha esclarecido totalmente; actúa como un antihiper glucemiante, pero no predispone a hipoglucemia. Se conoce que reduce la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis y de glucogenólisis, aumenta la captación de glucosa a nivel muscular y disminuye la absorción de glucosa a nivel del tracto gastrointestinal. En el torrente sanguíneo, una vez dentro de la célula, aumenta la glucólisis anaerobia, una de sus principales reacciones indeseables. No hay indicios de que la metformina se metabolice, su absorción principalmente ocurre en el intestino delgado, a través de los receptores de monoaminas de la membrana plasmática y se excretan sin modificación por el riñón mediante filtración glomerular y transporte activo de receptores orgánicos de cationes-2 (OCT-2).

La metformina posee una carga positiva, por lo que se acumula en las células y en las mitocondrias debido a los potenciales de membrana. En el interior de las células hepáticas la metformina induce una inhibición leve de la acción postoxidativa y modifica el estado de energía medida mediante el aumento de las proporciones citoplásmicas de ADP: ATP y AMP; estos cambios activan la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) y la relación de ADP-ATP, reducen el índice de producción de glucosa, la activación de la AMPK promueve una mayor acción de la

insulina y reducen la tasa de gluconeogénesis y de la glucogenólisis. La metformina reduce la respuesta cíclica del AMP a la estimulación del glucagón en los hepatocitos, lo que ocasiona cambios en la proteína quinasa A, inhibe la gluconeogénesis y reduce la producción de glucosa hepática y la hipoglicemia basal.

La activación de AMPK por la metformina tiene acción en múltiples tejidos y órganos; la célula pasa de un estado anabólico a uno catabólico, disminuye las vías sintéticas de consumo de ATP y restaura el equilibrio energético, inhibe la síntesis de glucosa, lípidos, proteínas y crecimiento celular y estimula la oxidación de ácidos grasos y el consumo de glucosa.

A pesar de todos sus efectos beneficiosos y de ser un medicamento bien tolerado por la mayoría de los pacientes, pueden aparecer algunos efectos adversos, sobre todo en el tracto gastrointestinal: anorexia, náuseas, vómito, diarreas, disgeusia, molestias abdominales, sabor metálico y acidosis láctica, que es la reacción más grave que puede presentarse, pero el por ciento de aparición es muy bajo; en la gestante la incidencia de esta reacción es menor a 0,03 casos por cada 1 000 pacientes por año.^(2,3) Un aspecto importante en su farmacocinética es que cruza la barrera hemato-placentaria, expone al feto a concentraciones cercanas a las de la circulación materna y logra acciones similares sobre el metabolismo de los glúcidos en ambos. La metformina, debido a su carga positiva, cruza la membrana mitocondrial de la célula gracias a los transportadores catiónicos; en la gestación estos transportadores se localizan en la placenta, lo que facilita su paso al feto. Estudios experimentales no han mostrado anomalías congénitas con dosis de metformina que estimulan a la proteína cinasa activada por AMP materno, enzima que más se relaciona con el funcionamiento de la metformina.⁽³⁾

Varios autores contraindican este agente oral en situaciones que predispongan a la acidosis láctica como en la insuficiencia respiratoria, cardíaca, hepática y renal grave, en cualquier condición hipóxica, en infecciones severas y en el consumo de alcohol. El texto básico de Farmacología Clínica para la formación del médico general la contraindica, además, en el embarazo,⁽⁴⁾ y otros autores no hacen alusión a si se puede o no utilizar en la diabetes mellitus gestacional (DMG).^(2,3,5)

La Guía para el diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional de la Asociación Panamericana para la Salud no recomienda el uso de antidiabéticos orales en el embarazo.⁽⁶⁾

Existen claras evidencias científicas de los beneficios de la metformina en la DMG avaladas por ensayos clínicos controlados (ECC) como el estudio MiG Metformina in Gestational Diabetes,⁽⁷⁾ que ha tenido un gran impacto en el manejo de la DMG en diferentes países. Este estudio concluyó que el control de la glicemia fue similar en el grupo tratado con metformina al del grupo que utilizó insulina, pero el 46% de las pacientes tratadas con metformina tuvieron que aplicarse insulina suplementaria, aunque en dosis considerablemente inferiores. No hubo diferencias significativas en la incidencia de hipoglucemia neonatal e insuficiencia respiratoria. La ganancia de peso materno fue significativamente menor en las mujeres que tomaban metformina comparado con la insulina ($0,4 \pm 2,9$ kg en el grupo de la metformina *versus* $2,0 \pm 3,3$ kg en el grupo de la insulina) $p < 0,001$. La incidencia de hipoglucemias neonatales severas ($< 1,6$ mmol/l) se redujo en el

grupo de la metformina. Además, la aceptabilidad del tratamiento fue mayor en las gestantes tratadas con metformina, a pesar de sus efectos gastrointestinales. El estudio sirvió de base para la realización posterior de un meta-análisis por ser el de mayor número de pacientes y superioridad, aunque persiste el sesgo en los diferentes criterios diagnósticos utilizados por diferentes estudios incluidos. Estas investigaciones confirman la menor ganancia de peso materno, con el menor riesgo de hipoglicemia neonatal, sin diferencias en la tasa de prematuridad. En Brasil un ECC de 94 pacientes no evidenció diferencias significativas en los resultados neonatales, salvo la tasa de hipoglucemia neonatal, que fue mayor en el grupo de insulina, sin diferencias en la tasa de prematuridad. En cuanto a los resultados maternos se vieron mayores valores de glicemias postprandiales en el grupo de insulina ($p=0,02$), sin diferencia en el por ciento de pacientes que lograban el control glicémico en la primera semana de tratamiento. En cuanto a la evidencia analizada en torno a la seguridad fetoneonatal no hay informe de reacciones adversas severas ni mayor teratogenicidad; sin embargo, existen algunas inconsistencias como en la tasa de prematuridad, que como evidenció Rowan fue mayor en el grupo de insulina (12% *versus* 7%), mientras que otros estudios muestran una relación inversa; o en la tasa de necesidad de agregado de insulina, que varía entre 10% y 46% según los resultados de este autor.⁽⁸⁾

En Reino Unido el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia, Guías NICE, recomiendan la metformina en la diabetes gestacional cuando los niveles de glucosa en sangre no se controlan con la dieta y el ejercicio físico durante una o dos semanas. La Asociación Canadiense de Diabetes considera a la metformina una alternativa a la insulina o la adiciona al tratamiento con insulina porque aproximadamente en el 40% de los casos requiere de esta última para lograr un adecuado control glicémico. En contraste la Asociación Americana de Diabetes Mellitus (ADA) sitúa a la insulina en la primera línea de tratamiento para la DMG, a pesar de que clasifica a la metformina como categoría B y refiere evidencias de seguridad y eficacia en ensayos controlados.⁽⁹⁾

En Cuba, según el Segundo Consenso Cubano de Diabetes y Embarazo, la metformina se indica en las mujeres con diabetes mellitus (DM) y SOP hasta las 22 semanas y puede mantenerse durante el embarazo en el caso de las mujeres con DM tipo II que la tomaban desde antes de concebir, a la dosis de 1 000-2 500mg/día, pero la insulina constituye el medicamento de elección para tratar a una mujer con DMG.⁽¹⁰⁾

En la actualidad la DMG es una condición de gran importancia para la medicina debido a su creciente prevalencia y asociación a complicaciones maternas y perinatales. Existen diversos factores asociados al embarazo como la obesidad, los antecedentes de diabetes y la inactividad física que generan un desbalance entre los cambios fisiológicos y patológicos propios de la DMG, los que confieren una resistencia marcada a la insulina y a la leptina, así como a la producción de citosinas pro-inflamatorias que dan lugar a complicaciones materno-fetales como la pre-eclampsia, la cesárea, los fetos macrosómicos, el trauma relacionado al nacimiento y la muerte. La metformina, por su buen perfil de seguridad, es considerada primera línea de tratamiento en la diabetes gestacional después de la intervención nutricional en algunos países porque reduce el riesgo de hipoglicemia

y la ganancia de peso corporal *versus* otros tratamientos.^(1,6)

La revisiones de la literatura han permitido comprobar como la metformina ha ido ganando aceptación en la terapéutica por sus acciones potencialmente favorables en la diabetes gestacional, en embarazadas con diabetes tipo II o síndrome de ovario poliquístico (SOP) e, incluso, en las embarazadas obesas no diabéticas, y ha pasado de ser un fármaco contraindicado en el embarazo a ser uno recomendado.

Se hace necesario retomar el tratamiento farmacológico de la DMG teniendo en cuenta los criterios de selección de un medicamento (eficacia, seguridad, conveniencia y costo) para hacer un manejo adecuado de la enfermedad y así lograr disminuir los riesgos y las complicaciones materno-fetales. Es de gran importancia que los profesionales de la salud amplíen sus conocimientos relacionados con la farmacocinética, las nuevas indicaciones clínicas, los efectos indeseables y las contraindicaciones para insertar su pronto inicio en la terapéutica médica, no solo con el fin de lograr metas glucémicas óptimas, sino también para reducir la morbilidad y la mortalidad materno-fetal.

Se debe considerar un reposicionamiento farmacológico para la metformina dentro de la terapéutica de la DMG y otras condiciones obstétricas asociadas como la pre-eclampsia y el SOP porque existen evidencias que avalan su eficacia y su seguridad durante el embarazo. A pesar de los efectos adversos que pudieran presentarse es un tratamiento de fácil administración, menos costoso y de mayor aceptabilidad por las pacientes, lo que permite una mayor adherencia al tratamiento; puede ser una alternativa válida en el manejo médico de la diabetes gestacional cuando los estilos de vida saludables no logran el control metabólico con la finalidad de disminuir las complicaciones materno-fetales. Se sugiere investigar sobre el tema porque se dispone de pocos estudios sobre la seguridad a largo plazo, además, por sus beneficios adicionales potenciales, es un fármaco paradigma del siglo XXI.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Espinoza Artavia AL, Fernandez VaglioRE. Lo nuevo en diagnóstico y tratamiento de diabetes mellitus gestacional. Rev Med Sinerg [Internet]. 2019 [citado 25/01/2021];4(4):41-54. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/180/478>. <https://doi.org/10.31434/rms.v4i4.180>
2. Powers AC, D'Alessio D. Páncreas endocrino y farmacoterapia de la diabetes mellitus e hipoglicemia. En: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman and Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12 ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 1237-1273.
3. Ayala-Yáñez R, Martínez-Ruíz M, Alonso-de Mendieta M, Cassis-Bendeck DM, Frade-Flores R. Metformina: interacciones moleculares, celulares y su repercusión en la Obstetricia. Revisión bibliográfica. Ginecol Obstet Mex [Internet]. 2020 [citado 25/01/2021];88(3):161-175. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0300-90412020000300006>. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i3.3598>
4. Cires Pujol M. Farmacos que actúan sobre el sistema endocrino y el metabolismo. En:

- Morón Rodríguez FJ, Borroto Regalado R, Calvo Barbado DM, Cires Pujol M, Cruz Barrios MA, Fernández García A, et al. Farmacología clínica. Tomo II. La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2013. p. 294-96.
5. Florez JC. Insulina y farmacos antidiabéticos: glucagon. En: Farmacología Humana. 6ta ed. España: Elsevier Masson; 2014. p. 847-57.
 6. Salzberg S, Alvariñas J, López G, Gorbán de Lapertosa S, Linari MA, Falcón E, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional. ALAD 2016 [Internet]. 2016 [citado 25/01/2021];6(4):155-69. Disponible en: https://www.revistaalad.com/files/alad_v6_n4_155-169.pdf
 7. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med [Internet]. 2008 [citado 25/01/2021];358(19):2003-15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18463376/>. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0707193>
 8. Viroga S. Metformina en la diabetes gestacional, de la contraindicación a la recomendación. Bol Farmacol [Internet]. 2017 [citado 25/01/2021];8(1):1-3. Disponible en: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/11055/1/metformina.pdf>
 9. Hyer S, Balani J, Shehata H. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 [citado 25/01/2021];19(7):1954. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073429/>. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms19071954>
 10. Segundo Consenso Cubano de Diabetes y Embarazo. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2018 [citado 19/02/2021];29(1):1-29. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532018000100001

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.