

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Los antidiabéticos orales para el control metabólico en la diabetes gestacional

MSc. Dra. Yoany Marín Tápanes, MSc. Dr. Sandi Jiménez Puñales

Hospital Ginecoobstétrico “Mariana Grajales”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

La búsqueda de terapias alternativas a la insulina para el tratamiento de la diabetes gestacional se remonta a estudios realizados desde las décadas de 1970 y 1980. Los hipoglicemiantes orales han surgido como una alternativa efectiva para el control metabólico de la diabetes gestacional; estos medicamentos han sido históricamente rechazados por la comunidad médica sobre la base de estudios con serias falencias metodológicas. La metformina es una alternativa útil y segura para su control, para disminuir los gastos y para mejorar el margen de seguridad que implica el uso de insulina. Existe suficiente información que avala que la glibenclamida es segura durante el embarazo. Muchos de los temores para el uso de los hipoglicemiantes orales han quedado esclarecidos en la actualidad. Hasta ahora no ha sido informado en gestantes el uso de otros agentes hipoglicemiantes orales y, por tanto, no deben usarse.

Palabras clave: diabetes gestacional, hipoglicemiantes orales, control metabólico

ABSTRACT

The search for alternative therapies to insulin for the treatment of gestational diabetes goes back to studies from the decade of 1970 and 1980. The oral hypoglycemic agents have emerged as an effective alternative for metabolic control of gestational diabetes; these drugs have historically been rejected by the medical community on the basis of studies with serious methodological flaws. Metformin is a useful and safe alternative for its control, to reduce costs and improve the margin of safety that involves the use of insulin. There is sufficient information that supports that glyburide is safe during pregnancy. Many of the fears for the use of oral hypoglycemic agents have been clarified today. Up to now it has not been reported in pregnant the use of other oral hypoglycemic agents and, therefore, they must not be used.

Key word: diabetes gestacional, hipoglicemiantes orales, control metabólico

INTRODUCCIÓN

La diabetes gestacional (DG) es una enfermedad caracterizada por una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, de severidad variable, que se inicia o pesquisa por primera vez durante el embarazo, se aplica independientemente de si requiere o no de insulina o si la alteración persiste después del embarazo y no

excluye la posibilidad de que la alteración metabólica reconocida haya estado presente antes de la gestación.¹⁻⁴

La prevalencia mundial de la DG se ha estimado en un 7%, pero informes recientes expresan que se ha incrementado hasta en el 14% de todos los embarazos.³

La DG se asocia a resultados maternos y fetales desfavorables como consecuencia de un mal manejo metabólico de la enfermedad, en la que la paciente persiste con hiperglicemias mantenidas, por lo que el pilar terapéutico fundamental de esta enfermedad es el régimen dietético y, en los casos refractarios, el uso de insulino terapia, que si bien es cierto es efectiva, presenta desventajas: conlleva a un tratamiento inyectable, de alto costo y de uso complejo en forma ambulatoria.¹

Para el uso de la insulina se requiere que la enferma disponga de una red fría para mantener útil la insulina y, como se administra varias veces al día, es la propia enferma la que debe aprender a administrársela; no se pueden olvidar el elevado costo de la insulina y de las jeringas diarias para su administración, el riesgo de hipoglicemia y el aumento de peso materno asociado con su uso, lo que conlleva a que el tratamiento se inicie en régimen de hospitalización para así poder monitorizar la aparición de síntomas de hipoglicemia. Es por eso que el uso de hipoglicemiantes orales adquiere importancia para el manejo de esta afección y para conocer sus efectos terapéuticos y secundarios y las complicaciones asociadas a ellos (tanto en el feto como en la madre); ese conocimiento es esencial para utilizarlo durante el embarazo.⁵

La búsqueda de terapias alternativas a la insulina para el manejo de la DG se remonta a estudios realizados en las décadas de 1970 y 1980 para evaluar la seguridad en el uso de los hipoglicemiantes orales.⁶

El uso de hipoglicemiantes orales en el tratamiento de la DG refractaria a la dieta ha sido históricamente rechazado por la comunidad médica sobre la base de unos pocos estudios de tipo observacional con serias falencias metodológicas.¹

El tratamiento con insulina subcutánea ha sido la piedra angular en el tratamiento de mujeres con DG que no logran controlarse con cambios en estilos de vida; sin embargo, los hipoglicemiantes orales surgen como alternativa eficaz y segura.⁶

DESARROLLO

Medicamentos antidiabéticos orales usados en el control metabólico de la diabetes gestacional

METFORMINA

La metformina (dimetilbiguanida), que pertenece al grupo de las biguanidas, es un medicamento hipoglicemiante de administración oral que se indica a pacientes con diabetes mellitus no dependientes de insulina para disminuir las concentraciones de glucosa en la sangre; aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye su resistencia.⁴

Ejerce su efecto al causar translocación de los transportadores de glucosa desde la fracción microsomal hasta la membrana plasmática de los hepatocitos y los

miocitos. Reduce la gluconeogénesis hepática, aumenta la utilización periférica de glucosa y disminuye los niveles séricos de triglicéridos y de colesterol y la absorción intestinal de la glucosa.⁶ Es actualmente el hipoglucemiante oral más usado y se ha observado que tiene una tasa de transferencia materno-fetal de 10 a 16%.^{4,7}

Es un medicamento categoría B para su uso en el embarazo de acuerdo con la Food and Drugs Administration (FDA), lo que indica que se considera un medicamento seguro.⁸ Se recomienda su uso después del primer trimestre del embarazo.⁶

La hipoglicemia no es un efecto adverso de este fármaco pues no actúa sobre la producción endógena de insulina. Debido a su baja masa molecular su naturaleza hidrofílica se une a proteínas y cruza libremente la barrera fetoplacentaria sin causar aumento en la tasa de transporte placentario de glucosa y en los niveles séricos de glucosa fetal o aumento en la recaptura placentaria de glucosa; además, no provoca hipoglicemia neonatal.⁶

La metformina se estudia como una alternativa útil y segura para el manejo de la mujer con DG y para disminuir los gastos y mejorar el margen de seguridad que implica el manejo con insulina.⁸ En diversos estudios se ha demostrado la seguridad de la metformina, que se puede considerar como el medicamento de primera elección para iniciar el manejo de las pacientes con diagnóstico de DG.^{9,10} Solo está contraindicada en pacientes con deterioro de la función renal o hepática y en las que tengan una afección o circunstancia que puedan cursar con hipoxia pues incrementa el riesgo de desarrollar acidosis láctica.¹¹

Uso de la metformina en la diabetes gestacional

Se debe valorar el uso de la metformina en aquellas pacientes con diagnóstico de DG en las que, pese a la dieta calculada de forma individual y el ejercicio y después de una semana, persisten los valores elevados de glucosa. Los criterios para iniciar el manejo farmacológico son 90mg (miligramos)/dl (decilitro) en ayuna y 120mg/dl posprandial a las dos horas.⁵

Se debe iniciar con 500-850mg de metformina con el alimento más importante de la paciente e incrementar semanalmente la dosis inicial, divididos en una a tres tomas al día hasta que se alcance el control metabólico; estos incrementos se deben realizar por semana para disminuir los riesgos de efectos secundarios y hasta alcanzar la dosis máxima descrita que es de 2 000 a 2 500mg por día.⁵

El uso de la metformina en las pacientes con diabetes gestacional se pensó primariamente para disminuir los riesgos para la madre misma, la utilización de este medicamento se relaciona con menos episodios de hipoglicemias y menos ganancia de peso corporal en las madres; en particular se ve que es útil en pacientes que tienen sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico.¹²⁻¹⁶

Se ha asociado a las madres con diabetes mellitus gestacional de cursar con enfermedad hipertensiva asociada al embarazo. Hay informes que plantean que las pacientes del grupo de metformina tienen menos incidencia de tener hipertensión gestacional comparadas con el grupo que solo utilizó insulina; sin embargo, en ambos grupos es similar la incidencia de cursar con preeclampsia.^{5,9}

Efectividad de la metformina en la diabetes gestacional

La efectividad de la metformina como medicamento único para el control de las pacientes con DG varía desde un 53.7 hasta un 90%. Se ha descrito que entre un 10 y un 46.3% de las pacientes tratadas con metformina requirieron, para su control metabólico, insulina.^{6,11,14-16} En el estudio Metformin in gestational diabetes trial (MiG trial) se observó que de las 373 pacientes que se incluyeron en el grupo de metformina 168 requirieron el uso de insulina (46.3%), lo que indica que el uso solo de la metformina para el control de la diabetes mellitus gestacional en este estudio es de 53.7%. La dosis de insulina que se requirió en aquellas pacientes que tomaban metformina es menor que las que se manejaron solo con insulina.¹⁶

Rowan y colaboradores realizaron un ensayo clínico en el que incluyeron a 751 pacientes que fueron aleatorizadas a recibir tratamiento con insulina o metformina. No se apreciaron diferencias en la variable principal del ensayo compuesta por hipoglucemia neonatal (<28.8mg/dl), distres respiratorio, necesidad de fototerapia, traumatismo del parto, puntuación menos siete a los cinco minutos en la escala de Apgar o prematuridad (parto antes de las 37 semanas); con 32.2% en el grupo que recibió insulina y 32% en el grupo que tomó metformina (RR=0.99; IC del 95% 0.8-1.23). Los únicos componentes de esta variable que se analizaron por separado y en los que se observaron diferencias significativas fueron la hipoglucemia neonatal (8.1% en el grupo de insulina frente al 3.3% en el de metformina; p=0.008) y la prematuridad (12.1% en el grupo de metformina frente al 7.6% en el de insulina, p=0.04). Un 46.3% de las mujeres que tomaron metformina precisaron adición de insulina para optimizar el control glicémico, pero esto no se asoció a diferencias significativas en los resultados de la variable principal (34.5% frente al 29.7% de las que no precisaron el tratamiento adicional; p=0.33). Las mujeres tratadas con metformina presentaron menos aumento ponderal entre las semanas 36 a la 37 de gestación (0.4±2.9kg (kilogramos) frente a 2±3.3kg; p<0.001). La proporción de mujeres que se mostró predispuesta a volver a tomar en futuros embarazos la medicación que había recibido fue superior en el grupo aleatorizado a metformina (76.6% frente al 27.2%; p<0.001). No hubo diferencias en otras variables ni en los efectos adversos, incluidas las malformaciones congénitas.¹⁶

Un metanálisis⁵ de cinco ensayos clínicos aleatorizados (1 270 pacientes incluidas) también concluye que la metformina es comparable a la insulina en el control de la glicemia materna y en el desenlace neonatal, mientras que en otro en el que se incluyeron 1 420 pacientes (participantes en seis ensayos)¹⁰ se encontraron diferencias estadísticamente significativas en tres variables: menor aumento de peso durante la gestación (9.54kg frente a 10.8kg de media), mayor tasa de partos prematuros (10% frente al 6.4%) y menor prevalencia de hipoglucemia neonatal (12.8% frente al 16.6%) entre las mujeres que fueron tratadas con metformina.

GLIBENCLAMIDA

La glibenclamida es una sulfonilurea de segunda generación que actúa como secretagogo de insulina. Se une a los receptores de sulfonilurea situados en las

células beta del páncreas, estimula la secreción de insulina al cerrar los canales de potasio sensibles al ATP (trifosfato de adenosina, del inglés adenosine triphosphate o ATP) y la apertura de canales de calcio, aumenta así el calcio en el citoplasma y libera de esta forma la insulina.⁶ Además, disminuye la gluconeogénesis y la glucotoxicidad y mejora la secreción posprandial de insulina; por lo general, disminuyen los niveles glicémicos en aproximadamente el 20%.⁶

La glibenclamida oral fue el primer hipoglicemiante en tomarse en consideración para el manejo de la DG; sin embargo, históricamente, ha sido rechazado su uso por el temor de causar un incremento en la insulina fetal y potenciar sus efectos como factor de crecimiento. A pesar de eso se ha logrado demostrar, mediante un modelo *ex vivo* de doble perfusión de un lóbulo placentario, que es una cantidad insignificante la que cruza la placenta (3.9%); la mayor parte circula unida a proteínas (99.8%), 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 a la reducción del riesgo de teratogenicidad y de efectos secundarios en el feto.⁶

Actualmente existe suficiente información para avalar que las sulfonilureas de segunda generación como la glibenclamida son seguros durante el embarazo y han demostrado ser tan eficaces como la insulino-terapia en el control de la hiperglicemia de las gestantes refractarias a la restricción calórica.¹⁶

Uso de la glibenclamida en la diabetes gestacional

La dosis de inicio es de 2.5mg, vía oral, por la mañana, si no se logran niveles glicémicos óptimos se aumenta la dosis a 5mg por la mañana y, si está indicado, pueden hacerse ajustes cada tres a siete días y aumentar la dosis a 5mg cada 12 horas hasta llegar a la dosis máxima de 20mg al día con el fin de alcanzar las cifras glicémicas óptimas. A su vez, existe una asociación positiva entre el peso materno preconcepcional y la dosis requerida: se considera dosis baja de glibenclamida menos de 10mg y dosis alta mayor de 10. La mayoría de pacientes se sitúan dentro de un rango de dosis entre 2.5-10mg al día.⁶

Efectividad de la glibenclamida en la diabetes gestacional

En un estudio que incluyó a 404 mujeres que fueron distribuidas en forma aleatoria entre las 11 y las 33 semanas de embarazo y que tenía el objetivo de comparar la eficacia de la glibenclamida y la insulina en el manejo de la DG el 82% de las mujeres tratadas con glibenclamida y el 88% a las que se les aplicó insulina lograron un control metabólico satisfactorio, definido como promedio de glicemias entre 90 y 105mmol/l. Solo ocho mujeres (4%) en tratamiento con glibenclamida no lograron un buen manejo metabólico y necesitaron el uso de insulina, aún con dosis máxima de este fármaco; sin embargo, la ocurrencia de hipoglicemias fue más frecuente en el grupo tratado con insulina (41 vs 4; $p=0.03$). Entre estos grupos no se encontraron diferencias significativas en cuanto a resultado perinatal, vía de parto, incidencia de preeclampsia, frecuencia de macrosomía y mortalidad neonatal.¹⁷

Otro estudio reafirma la seguridad y la efectividad de la glibenclamida y concluye que 81% (IC: 95%; 76.4-85.6) de las diabéticas gestacionales tratadas con este fármaco alcanzaron un adecuado control metabólico sin presentar riesgos teratogénicos ni metabólicos en el neonato.¹⁸

En un estudio randomizado bien controlado Langer y colaboradores demostraron que la glibenclamida es una opción de primera línea en el manejo de la DG y que es igualmente eficaz si se compara con terapia insulínica.¹⁹

METFORMINA VS GLIBENCLAMIDA

Se han comparado estos dos hipoglicemiantes orales entre si. En el estudio de Silva y colaboradores¹⁹ se observó que las mujeres tratadas con metformina (n=32) presentaban menor aumento ponderal durante el embarazo que las tratadas con glibenclamida (n=40): 10.3 ± 5.8 kg frente a 7.6 ± 8.1 kg; $p=0.02$. Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, una menor proporción de hijos de mujeres tratadas con metformina presentaban macrosomía (6.2% frente al 15%). No hubo diferencias en el resto de las variables analizadas, incluido el grado de control metabólico conseguido con cada uno de los tratamientos.

Por el contrario, en el estudio de Moore y colaboradores¹⁹ se observó una mayor tasa de fallos en el control de la glucemia en las mujeres tratadas con metformina (n=75) que en las tratadas con glibenclamida (n=74) (OR=2.7; 1.2-3.9).

Hipoglicemiantes orales vs insulina

Los metanálisis más recientes de ensayos clínicos comparativos entre insulina e hipoglicemiantes orales realizados en mujeres con DG muestran que la metformina (junto a la administración a demanda de insulina para optimizar el control glicémico) es superior a insulina sola y ambas son superiores a glibenclamida.²⁰⁻²²

Acción de los hipoglicemiantes orales sobre el feto

En cuanto a la seguridad para el feto de los hipoglicemiantes orales los estudios en animales no han mostrado un efecto teratogénico ni de la metformina ni de la glibenclamida. La evidencia a favor de su seguridad durante el embarazo en humanos trasciende la derivada de los ensayos clínicos mencionados anteriormente, aunque en la mayoría el inicio del tratamiento con hipoglicemiantes orales fue después del primer trimestre, cuando ya se ha completado el período de organogénesis. No obstante, para la metformina se dispone de datos de exposición en el primer trimestre de gestación de mujeres que tomaban el fármaco para el síndrome de ovario poliquístico y la diabetes pregestacional (o ambos), en los que no se ha observado incremento del riesgo de malformaciones fetales.²³ Aunque pocos y a corto plazo (18 meses de edad de seguimiento), algunos datos muestran que la exposición prenatal a metformina no afecta de manera adversa al desarrollo motor, lingüístico o social y posnatal.²⁴⁻

33

CONCLUSIONES

Aunque el uso de los hipoglicemiantes orales no ha quedado protocolizado aún en Cuba para el control metabólico de la DG, como se ha expuesto en esta revisión, en los últimos años estos medicamentos han surgido como una alternativa segura durante el embarazo.

Numerosos ejemplos lo constituyen el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos que incluye, en una guía de práctica clínica, la afirmación de que, en caso de ser necesario, el tratamiento con insulina y con hipoglicemiantes orales (únicamente menciona la glibenclamida y la metformina) son equivalentes y el North American Diabetes in Pregnancy Study Group y el Fifth International Workshop on Gestational Diabetes, que han tomado el uso de hipoglicemiantes orales en la DG como una práctica aceptada.

Muchos de los temores para el uso de los hipoglicemiantes orales han quedado esclarecidos a la luz de las investigaciones actuales, muchas de las que han sido realizadas con un elevado nivel de rigor científico.

Se ha demostrado que los hipoglicemiantes orales tienen ventaja sobre la insulina en cuanto a costo, adherencia al tratamiento y facilidad en la administración y la manipulación del medicamento además del bajo riesgo de teratogenicidad que confieren estos medicamentos.

Es evidente que aún falta mucho camino por andar, pero es necesario que se inicie, desde este momento, con el conocimiento de las experiencias que existen en el mundo en el uso de los hipoglicemiantes orales para el control metabólico de la DG y así ganar en experiencia propia pues esta es una alternativa prometedora para las futuras guías de tratamiento de la DG.

En la medida que se concluyan estudios en los que se demuestre la eficacia y la seguridad, a corto y a largo plazo, de la metformina y de la glibenclamida en el embarazo estas drogas podrán constituir opciones diferentes a la insulina en algunos casos de DG y, seguramente, serán aprobadas por los organismos correspondientes. Hasta ahora no ha sido informado en gestantes el uso de otros agentes antidiabéticos orales y, por tanto, no deben usarse.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gandhi P, Bustani R, Madhuvrata P, Farell T. Introduction of metformin for gestational diabetes mellitus in clinical practice: has it had an impact? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2012 [citado 15 Jul 2016]; 160(2):147-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22137984>
2. Diabetes y embarazo [Internet]. En: Aguila Setién S, Breto García A, Cabezas Cruz E, Delgado Calzado JJ, Santisteban Alba S. *Obstetricia y perinatología diagnóstico y tratamiento*. La Habana: Ciencias Médicas; 2012 [citado 26 Feb 2015]. p. 306-321. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/obstetricia_perinatologia/cap50.pdf
3. Rivas A. Diabetes y embarazo: acuerdos y controversias sobre el diagnóstico y tratamiento. *Salus* [Internet]. 2015 [citado 15 Jul 2016]; 19(1):27-33. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/s/v19n1/art06.pdf>
4. San Martín-Herrasti JM, Alcázar-Álvarez LS, Serrano-Berrones MA, Tirado-Chávez J, Castro-Herrera GA. Metformina y diabetes gestacional. *Rev Esp Méd Quir* [Internet].

- 2014 [citado 15 Jul 2016]; 19(3): 347-355. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/473/47332498014/>
5. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2013 [citado 15 Jul 2016]; 8(5):e64585. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23724063>
 6. Evelyn García-Herrera. Actualización sobre el uso de hipoglicemiantes orales para el tratamiento farmacológico en diabetes gestacional. Rev Méd Costa Rica Centroamerica [Internet]. 2014 [citado 15 Jul 2016]; LXXI (610): 225–229. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/610/art09.pdf>
 7. González Montero C, Manso Platero FJ, López Alba AJ. Antidiabéticos orales y odontología. Av Odontoestomatol [Internet]. 2014 [citado 15 Jul 2016]; 30 (5): 271-281. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v30n5/original4.pdf>
 8. Magon N, Seshiah V. Gestational diabetes mellitus: non-insulin management. Indian J Endocrinol Metab [Internet]. 2011 [citado 15 Jul 2016]; 15(4):284-293. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3193777/>
 9. Berggren EK, Boggess KA. Oral agents for the management of gestational diabetes. Clin Obstet Gynecol [Internet]. 2013 [citado 15 Jul 2016]; 56(4):827-836. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24005130>
 10. Marques P, Carvalho MR, Pino L, Guerra S. Metformin safety in the management of gestational diabetes. Endocr Pract [Internet]. 2014 [citado 15 Jul 2016]; 20(10): 1022-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24793923>
 11. Su DF, Wang XY. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2014 [citado 15 Jul 2016]; 104(3): 353-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24768511>
 12. Tertti K, Ekblad U, Koskinen P, Vahlberg T, Rönnemaa T. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin. Diabetes Obes Metab [Internet]. 2013 [citado 15 Jul 2016]; 15(3):246-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020608>
 13. Holt RI, Lambert KD. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. Diabet Med [Internet]. 2014 [citado 15 Jul 2016]; 31(3):282-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24528229>
 14. Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review. Metabolism [Internet]. 2013 [citado 15 Jul 2016]; 62(11):1522-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23886298>
 15. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, Zugaib M, Francisco RP. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2013 [citado 15 Jul 2016]; 209(1):34.e1-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23524173>
 16. Hickman MA, McBride R, Boggess KA, Strauss R. Metformin compared with insulin in the treatment of pregnant women with overt diabetes: a randomized controlled trial. Am J Perinatol [Internet]. 2013 [citado 15 Jul 2016]; 30(6):483-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23096052>
 17. Salat D, Aguilera C. Tratamiento actual de la diabetes gestacional. Med Clin (Barc) [Internet]. 2015 [citado 15 Jul 2016]; 145(6):269–272. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/es/pdf/consulta/preres/preres55.pdf>
 18. Kremer CJ, Duff P. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2004 [citado 15 Jul 2016]; 190(5):1438-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167862>

19. Langer O. Oral anti-hyperglycemic agents for the management of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2007 [citado 15 Jul 2016]; 34(2):255-274. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572271>
20. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in comparison to insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2014 [citado 15 Jul 2016]; 9(10):e109985. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0109985>
21. Balsells M, García-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2015 [citado 15 Jul 2016]; 350:h102. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609400>
22. Lenhard MJ, Kinsley BT. Insulin therapy for the treatment of type 1 diabetes during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2014 [citado 15 Jul 2016]; 27(12):1270–1275. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4133963/>
23. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2014 [citado 15 Jul 2016]; 20(5):656–69. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24861556>
24. Ijäs H, Väärasmäki M, Saarela T, Keravuo R, Raudaskoski T. A follow-up of a randomised study of merformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and developemt of the children at the age of 18 months. *BJOG* [Internet]. 2015 [citado 15 Jul 2016]; 122(7):994-1000. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25039582>
25. Silva JC, Fachin DR, Coral ML, Bertini AM. Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* [Internet]. 2012 [citado 15 Jul 2016]; 40(3):225-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22505499>
26. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. *Diabet Med* [Internet]. 2012 [citado 15 Jul 2016]; 29(7):844–54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150506>
27. Hung TH, Hsieh TT. The effects of implementing the international association of diabetes and pregnancy study groups criteria for diagnosing gestational diabetes on maternal and neonatal outcomes. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 15 Jul 2016]; 10:e0122261. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122261>
28. Hernandez-Rivas E, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Sagarra E, Chillaron JJ, Paya A, et al. Gestational diabetes in a multiethnic population of Spain: clinical characteristics and perinatal outcomes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2013 [citado 15 Jul 2016]; 100(2):215–21. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/23538268>
29. Ovesen PG, Jensen DM, Damm P, Rasmussen S, Kesmodel US. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes. a nation-wide study. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2015 [citado 15 Jul 2016]; 28(14):1720-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25228278>
30. Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 [citado 15 Jul 2016]; 37(12):3345–55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25414390>

31. Camelo Castillo W, Boggess K, Stürmer T, Brookhart MA, Benjamin DK, Jonsson Funk M. Trends in glyburide compared with insulin use for gestational diabetes treatment in the United States, 2000-2011. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 [citado 15 Jul 2016]; 123(6): 1177–84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24807336>
32. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2014 [citado 15 Jul 2016]; 20(5): 656-69. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24861556>
33. Mesdaghinia E, Samimi M, Homaei Z, Saberi F, Moosavi SG, et al. Comparison of newborn outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin or insulin: a randomised blinded trial. *Int J Prev Med* [Internet]. 2013 [citado 15 Jul 2016]; 4(3): 327-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23626890>

Recibido: 1-6-2016

Aprobado: 19-8-2016

Yoany Marín Tápanes. Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales". Avenida 26 de Julio. Reparto Escambray. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42270815 yoanymt@infomed.sld.cu