

Comissió de Millora de l'Adequació de la Pràctica Assistencial i Clínica (MAPAC)

Resumen de la evaluación 2014/14

PREGUNTA – PRESTACIÓN EVALUADA

Uso de glibenclamida en mujeres con diabetes mellitus gestacional (DMG) que necesitan tratamiento farmacológico.

RECOMENDACIÓN de la Comisión MAPAC. Fecha: Diciembre de 2014

No se recomienda utilizar glibenclamida para el tratamiento de las mujeres con diabetes mellitus gestacional que necesitan tratamiento farmacológico si se dispone de insulina o metformina.

Fundamentos de la recomendación:

1. Resumen de la evidencia científica

En los últimos años se han publicado diferentes revisiones sistemáticas y metanálisis sobre el tema que han utilizado diferentes enfoques (combinación de ensayos clínicos y estudios observacionales, combinación de ensayos clínicos que comparan diferentes fármacos o combinación de estudios que abordan una misma comparación), lo que limita su alcance y utilidad. Recientemente se ha publicado una revisión sistemática exhaustiva sobre el tema (Balsells et al., 2015), llevada a cabo por autores del Servicio de Endocrinología con la colaboración del Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. La revisión, que tiene un enfoque amplio, incluye tres metanálisis correspondientes a las comparaciones entre glibenclamida vs insulina, metformina vs insulina y metformina vs glibenclamida, y evalúa hasta 14 resultados primarios (6 maternos, 8 fetales) y 16 secundarios (5 maternos, 11 fetales).

Comparación glibenclamida vs insulina

El metanálisis de Waugh et al. (2010) incluyó cuatro ensayos clínicos y demostró menor riesgo de hipoglucemia materna (RR 0,10, IC95% 0,04 a 0,27), mayor peso neonatal (diferencia de medias 89,63 g, IC95% -1,48 a 180,75) y mayor riesgo de hipoglucemia neonatal (RR 2,07, IC95% 1,04 a 4,11) con glibenclamida. A pesar de estos resultados, el Boletín de Práctica Clínica de la ACOG de 2013 indicaba que la información disponible no demostraba efectos adversos de los fármacos orales a corto plazo, ni para la madre ni para el bebé.

El metanálisis de Zeng et al. (2014) incluyó cinco ensayos clínicos y mostró más riesgo de hipoglucemia materna (RR 1,10, IC95% 0,04 a 0,26) con insulina y más riesgo de hipoglucemia neonatal (RR 1,98, IC95% 1,17 a 3,36), mayor peso fetal (diferencia de medias estandarizada 0,21, IC95% 0,06 a 0,36) y mayor riesgo de macrosomía (RR 2,22, IC95% 1,07 a 4,61) con glibenclamida.

El metanálisis de Balsells et al. (2015) incluyó siete ensayos clínicos y entre las variables de resultado principal observó diferencias en el peso neonatal (diferencia de medias 109 g, IC95% 35,9 a 181), en el riesgo de macrosomía (RR 2,62, IC95% 1,35 a 5,08) y de hipoglucemia neonatal (RR 2,04, IC95% 1,30 a 3,20), favorable al tratamiento con insulina. El tratamiento con glibenclamida fue insuficiente en el 6,37%

de los casos, haciéndose el cambio a tratamiento con insulina.

El aumento de peso neonatal y el mayor riesgo de hipoglucemia neonatal con glibenclamida indican un mayor hiperinsulinismo fetal en este grupo, hiperinsulinismo que en ausencia de diferencias en el control glucémico hay que atribuir a la propia glibenclamida. Los datos de Langer (2010) indicaban un paso transplacentario mínimo de glibenclamida en modelos in vitro y no se detectaba el fármaco en el cordón en bebés tratados durante la gestación. Pero estudios posteriores con ensayos más sensibles demostraron un paso transplacentario significativo con una ratio materno-fetal de 0,7 por lo que es plausible que el hiperinsulinismo fetal sea secundario al tratamiento con glibenclamida.

Comparación metformina vs insulina

El metanálisis de Gui et al. (2013) incluyó cinco ensayos clínicos y mostró diferencias favorables a metformina en términos de aumento de peso materno (diferencia de medias estandarizada -0,47, IC95% -0,77 a -0,16), hipertensión gestacional (OR 0,52, IC95% 0,30 a 0,90) y favorables a insulina en términos de edad gestacional al parto (diferencia de medias estandarizada -0,14, IC95% -0,25 a - 0,03) y prematuridad (OR 1,74, IC95% 1,13 a 2,68).

El metanálisis de Balsells et al. (2015) incluyó seis ensayos clínicos y en los resultados primarios observó diferencias favorables a insulina en la edad gestacional al parto (diferencia de medias -0,16 semanas, IC95% -0,30 a - 0,02) y parto prematuro (RR 1,50, IC95% 1,04 a 2,16) y favorables a metformina en el aumento de peso materno (diferencia de medias -1,14 kg, IC95% -2,22 a -0,06) y una tendencia en cuanto a la hipoglucemia neonatal (RR 0,78, IC95% 0,60 a 1,01). Cuatro resultados secundarios fueron favorables a metformina. El tratamiento con metformina fue insuficiente en el 33,85% de los casos y se tuvo que asociar a insulina. Aunque estos resultados a corto plazo son favorables a metformina, a la hora de decidir el tratamiento farmacológico de primera elección en mujeres con DMG hay que tener presente que la metformina tiene paso transplacentario (concentraciones fetales aproximadamente 50% de las maternas), lo que hace posible que haya efectos a largo plazo, que se desconocen.

Comparación metformina vs glibenclamida

El metanálisis de Balsells et al. (2015) incluyó dos ensayos clínicos y en los resultados primarios observó diferencias en el aumento de peso materno (diferencia de medias -2,06 kg, IC95% -3,98 a -0,14), peso neonatal (diferencia de medias -209 g, IC95% -314 a -104), macrosomía (RR 0,33, IC95% 0,13 a 0,81) y bebés grandes para la edad gestacional (RR 0,44, IC95% 0,21 a 0,92) favorables a metformina. Un resultado secundario fue favorable a glibenclamida. El tratamiento oral fue insuficiente en el 26,8% de las pacientes tratadas con metformina y en el 23,5% de las tratadas con glibenclamida. Globalmente, los resultados de este metanálisis corroboran los resultados de las otras dos metanálisis que comparaban glibenclamida vs insulina y metformina vs insulina.

2. Metodología de la revisión de la evidencia

La recomendación se basa en una revisión sistemática (RS) (Balsells et al., 2015) exhaustiva y actualizada de ensayos clínicos controlados y aleatorizados realizados en mujeres con DMG. Se trata de una RS de calidad que ha utilizado una metodología rigurosa tanto en cuanto a la búsqueda bibliográfica (hasta mayo de 2014), la explicitación de los criterios de elegibilidad de los estudios, el análisis del riesgo de sesgo y el análisis y presentación de los resultados.

La RS analiza 15 estudios con una población total de 2.059 mujeres e incluye tres metanálisis que abarcan las comparaciones siguientes: glibenclamida vs insulina, metformina vs insulina y metformina vs glibenclamida. En ellos se evalúan hasta 14 resultados primarios (6 maternos, 8 fetales) y 16 secundarios (5 maternos, 11 fetales).

Referencias

- Balsells M, García-Patterson A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015 Jan 21;350:h102.
- Waugh N, Royle P, Clar C, Henderson R, Cummins E, Hadden D, et al. Screening for hyperglycaemia in pregnancy: a rapid update for the National Screening Committee. *Health Technol Assess* 2010;14:1-183.
- Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin No. 137: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122:406-16.
- Zeng YC, Li MJ, Chen Y, Jiang L, Wang SM, Mo XL, Li BY. The use of glyburide in the management of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Adv Med Sci* 2014;59:95-101.
- Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1134-8.
- Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013 May 27;8(5):e64585.