

Trabajos Originales

Uso de hipoglicemiantes orales durante la lactancia

Du Young Hwang¹, Jorge A. Carvajal, PhD.²

¹Programa de Obstetricia y Ginecología, Departamento de Obstetricia y Ginecología; ²Unidad de Medicina Materno-Fetal, División de Obstetricia y Ginecología. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

Antecedentes: Los hipoglicemiantes orales son una alternativa emergente en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional (DMG), pero existe poca información acerca de su uso durante la lactancia. **Objetivo:** Revisar la evidencia respecto a la seguridad del uso de los hipoglicemiantes orales durante la lactancia. **Resultados:** Encontramos 3 trabajos que evaluaron el paso de metformina a la leche materna: hubo traspaso de metformina a leche materna en todos los casos. La concentración de metformina excretada a la leche fue en promedio 48% de la concentración plasmática materna. Las dosis calculadas que recibieron los lactantes en promedio fue 0,38% de la dosis materna, ajustada por peso. La concentración promedio de metformina en los lactantes fue de 0,025 mg/L. No se reportaron efectos adversos en los lactantes, incluso en el seguimiento a 6 meses de vida. Se encontró sólo un trabajo en relación a glibenclamida y lactancia materna, en el que no se detectó excreción del fármaco a la leche materna. **Conclusiones:** Los hipoglicemiantes orales parecen ser medicamentos seguros durante la lactancia, sin embargo, la evidencia es escasa. Sugerimos el uso de la glibenclamida por sobre metformina, por su nulo paso a la leche materna.

PALABRAS CLAVES: *Lactancia materna, hipoglicemiantes orales, diabetes mellitus gestacional*

SUMMARY

Background: Oral hypoglycemic agents are an emergent therapy for the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM), but there is little information about its use during breastfeeding. **Objectives:** To review the available evidence regarding the use and safety of oral hypoglycemic agents during breastfeeding. **Results:** We found 3 studies that described the transfer of metformin to breast milk; there was transfer of metformin to breast milk in all cases. The concentration of metformin in breast milk was 48% of the maternal plasma concentration. The calculated dose for the infants was 0.38% of the maternal weight adjusted dose. The mean concentration of metformin in the infant's plasma was 0.025 mg/L. No adverse effects were reported in the infants, including 6 months of follow-up. Only one study investigated glyburide and breastfeeding, showing no excretion to breast milk. **Conclusion:** Oral hypoglycemic agents seem to be safe during breastfeeding; however, the available data is scarce. We suggest the use of glyburide over metformin because of its null excretion to breast milk.

KEY WORDS: *Maternal breastfeeding, oral hypoglycemic, diabetes mellitus gestational*

INTRODUCCIÓN

Diabetes mellitus gestacional (DMG) es cualquier intolerancia a los hidratos de carbono que comienza o es diagnosticada por primera vez en el embarazo (1). La incidencia de la DMG en Chile es de 11 a 13% (2,3).

El tratamiento de la DMG se basa en ejercicio y dieta. La dieta es el pilar fundamental del manejo, logrando un buen control glicémico en al menos el 75% de las pacientes (4). Las pacientes que no responden a dieta y ejercicio requieren tratamiento farmacológico. En estos casos, por su seguridad, la insulina es el medicamento de elección (5).

Los hipoglicemiantes orales son una alternativa emergente en el tratamiento de la DMG; siendo la metformina y la glibenclamida los hipoglicemiantes orales más usados. La metformina es un hipoglicemiante oral de la familia de las biguanidas, que actúa disminuyendo la gluconeogénesis hepática y la absorción de glucosa en el intestino. Además favorece la utilización de glucosa en tejidos periféricos, principalmente músculo y células adiposas. Una de las ventajas de la metformina es que no se asocia a mayor riesgo de hipoglicemia (6). La glibenclamida o glyburide es una sulfonilurea de segunda generación, que estimula la secreción de insulina desde el páncreas. Se caracteriza por un alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (98-99%) y una vida media relativamente corta (2-4 horas) (7).

En comparación a la insulina, los hipoglicemiantes orales tienen menor costo, son de fácil administración y de amplia disponibilidad. Por eso es atractivo su uso en mujeres con DMG, ante la falla de tratamiento con dieta y ejercicio. Además, los hipoglicemiantes orales son fármacos comúnmente usados en pacientes con diabetes mellitus o intolerancia a los hidratos de carbono previo al embarazo, así como también en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y resistencia a insulina.

Aún no existe consenso con respecto al uso de hipoglicemiantes orales durante el embarazo. La American Diabetes Association (ADA) recomienda suspenderlos, ya que podrían atravesar la barrera placentaria y causar hipoglicemia neonatal o teratogenicidad (5). El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomienda su uso "limitado e individualizado" hasta que haya mayor información acerca de su eficacia y seguridad (8). Sin embargo, hay estudios que apoyan el uso de hipoglicemiantes orales en el tratamiento de la diabetes mellitus durante el embarazo. Recientemente efectuamos un metaanálisis que apoya el uso de los hipoglucemiantes orales durante el embarazo como una alternativa eficaz y segura, comparable a insulina. La glibenclamida es propuesta como el fármaco de elección, ya que no cruza la placenta, tiene menor tasa de fallo y es igual de efectiva que la metformina (9).

Existe poca información acerca del uso de hipoglicemiantes orales durante la lactancia materna. No existen recomendaciones acerca de su uso y los estudios de excreción a leche materna y los efectos sobre el desarrollo del lactante son escasos. En la práctica clínica habitual, se discute cuál es el mejor tratamiento para las pacientes que deben continuar con su tratamiento hipoglicemiante post parto. Puede usarse insulina, ya que se ha demostrado que ésta no se excreta a la leche, aunque sería más cómodo usar hipoglicemiantes orales (10).

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia respecto a la seguridad de los hipoglucemiantes orales durante la lactancia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en la base de datos Medline, ingresando los términos "Hypoglycemic agents" (Mesh) AND "Breastfeeding" (Mesh), "Metformin" (Mesh) AND "Breastfeeding" (Mesh) y "Glyburide" (Mesh) AND "Breastfeeding" (Mesh). Con esta estrategia de búsqueda se encontraron 84 trabajos, de los cuales sólo 5 aportaban información original sobre del tema y fueron incluidos en esta revisión. Además se encontraron 5 artículos de revisión acerca de uso de hipoglicemiantes orales durante la lactancia materna.

RESULTADOS

Se encontraron 3 trabajos de metodología similar que evaluaron traspaso de metformina a la leche materna. Además se encontró un estudio de seguimiento a lactantes de madres que recibieron metformina. Se encontró sólo un trabajo en relación a glibenclamida y lactancia materna.

Tres estudios que evaluaron traspaso de metformina a la leche materna, se estudiaron 19 nodrizas en total (6,11,12). Ellas recibieron entre 500 y 1500 mg de metformina al día durante la lactancia. Las concentraciones plasmáticas maternas fueron en promedio 0,77 mg/L. En todas se encontró excreción de metformina en la leche, con un promedio de 0,28 mg/L. Se calculó la proporción de concentración entre leche y plasma, la que en promedio fue de 0,48. En todos los trabajos se calculó en base a estos datos la dosis que recibieron los lactantes, que en promedio fue de 0,04 mg/kg/d, equivalente a un 0,38% de la dosis materna ajustada por peso (Tabla I). Ninguno de los lactantes estudiados (n=9) presentó efectos adversos. Se midió la concentración plasmática en 6 niños, que en promedio fue de 0,025 mg/L (Rango: 0-0,08 mg/L) (Tabla I).

Un trabajo prospectivo realizado en 2006 incluyó a 111 lactantes de madres con síndrome de ovario poliquístico que usaban metformina. De este grupo, 61 lactantes recibieron lactancia materna exclusiva y

Tabla I
ESTUDIOS DE METFORMINA EN LACTANCIA MATERNA

Autor	n madres	Dosis metformina (mg/d), vía oral	Proporción de concentración Leche: Plasma (rango)	n lactantes	Dosis lactantes (mg/kg/d - %DMAP)	Concentración plasmática de metformina en lactantes
Hale (2002)	7	1500	0,35 (0,2-0,5)	4	0,04-0,28%	0,04 mg/L (rango 0,01-0,08)
Gardiner (2003)	5	1000 ó 500 dosis única	0,47 (0,27-0,71)	2	0,04-0,2%	0 mg/L
Briggs (2005)	5	1000	0,63 (0,36-1,00)	3	0,04-0,65%	No medido

DMAP: Dosis materna ajustada por peso.

Resumen de los estudios experimentales encontrados en relación a metformina y su traspaso a la leche materna. En todas las nodrizas se encontró excreción del fármaco por la leche. No se reportaron efectos adversos en los lactantes. Las dosis de los lactantes fueron calculadas en base a un consumo diario de leche supuesto de 150 mg/kg/d.

50 fueron alimentados exclusivamente con fórmula. Fueron seguidos a los 3 y 6 meses en la consulta de su pediatra. Se observó que el grupo que tuvo lactancia materna no tuvo diferencias en el crecimiento, desarrollo motor, social o enfermedades intercurrentes, comparado al grupo que usó fórmula (13).

En cuanto a glibenclamida (glyburide), en el 2005 se realizó un estudio en el que participaron 13 mujeres: 8 mujeres recibieron una dosis única de 5 o 10 mg de glyburide y 5 mujeres recibieron 5 mg/d por 5 a 16 días post parto. En ninguno de los grupos se detectó el fármaco en la leche materna. Se calculó una "dosis máxima teórica" en base al límite inferior de detección de la técnica que usaron (0,005 ug/mL). En el grupo dosis única, la exposición de los lactantes fue menor a 1,5-0,7% de la dosis materna ajustada por peso. Considerando un consumo de leche de 150 ml/kg/d, la dosis teórica máxima recibida por los lactantes fue menor a 0,00075 mg/kg/d. En el grupo tratamiento diario, tampoco se detectó glyburide en la leche materna. En esta rama del estudio, el límite de detección de la técnica fue de 0,08 ug/mL, con lo que los resultados teóricos calculados fueron de 28% glyburide y 27% glipizide (% de la dosis materna, ajustada por peso). En este caso, los valores obtenidos parecen altos, pero sólo se debieron a la baja sensibilidad del método usado. Los niveles de glicemia fueron normales en todos los lactantes y no se pudo detectar glyburide en el plasma de 3 lactantes examinados (7).

DISCUSIÓN

Existe escasa información acerca de la seguridad de los hipoglicemiantes orales durante la

lactancia materna. Los estudios encontrados son pequeños y sólo se encontró un trabajo de seguimiento a corto plazo. Los resultados encontrados concuerdan con revisiones anteriores en la literatura (14,15).

Tres estudios experimentales y un estudio prospectivo apoyan la seguridad de la metformina durante la lactancia. Si bien se detectó transmisión del fármaco a la leche en todas las nodrizas, la proporción de la concentración entre leche y suero siempre fue baja, determinando una dosis mínima para los lactantes. Se observó que la excreción de la metformina por la leche fue constante y en bajas concentraciones, a pesar de los peak plasmáticos. Este patrón sugiere que la metformina se transfiere a la leche materna de manera no pasiva, posiblemente por transporte activo saturable.

En ninguno de los lactantes estudiados se detectó metformina en plasma y tampoco efectos adversos clínicamente significativos. El seguimiento de los lactantes expuestos a metformina durante la lactancia a 3 y 6 meses no detectó diferencias significativas en relación a un grupo control.

Sólo se encontró un estudio en relación a glibenclamida (glyburide) y lactancia materna, en el cual no se detectó el fármaco en la leche materna. Tampoco se detectó glibenclamida en los lactantes estudiados. No se han realizado estudios de seguimiento a los lactantes.

CONCLUSIONES

Los hipoglicemiantes orales parecen ser medicamentos seguros durante la lactancia, sin embargo, la evidencia es escasa. Falta realizar estudios

prospectivos randomizados en los que se compare lactancia materna con y sin uso de hipoglicemiantes orales, con seguimiento a largo plazo.

En base a los antecedentes presentados, recomendamos el uso cauteloso de los hipoglicemiantes orales durante la lactancia materna, con vigilancia estricta del lactante. Sugerimos el uso de la glibenclamida por sobre metformina, por su nulo paso a la leche materna.

REFERENCIAS

1. Committee opinion no. 504: screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2011;118:751-3.
2. Huidobro A, Fulford A, Carrasco E. Incidencia de diabetes gestacional y su relación con obesidad en embarazadas chilenas. *Rev Méd Chile* 2004;132:931-8.
3. Mella I, López G, Durruty P, García de los Ríos M. Frecuencia de diabetes gestacional en embarazadas en riesgo diabético de Santiago, Chile. *Bol Of Sanit Panam* 1990;109:342-9.
4. Landon MB, Gabbe SG. Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2011;118:1379-93.
5. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, *et al*. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31:1060-79.
6. Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP, Padilla G, Wan S. Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol* 2005;105:1437-41.
7. Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM, Ambrose PJ, Moskovitz DN, Nageotte M, *et al*. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care* 2005;28:1851-5.
8. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005;105:675-85.
9. Pavlovic M, Carvajal J. Hipoglicemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. Revisión sistemática de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013;78:167-78.
10. Spencer JP, Gonzalez LS 3rd, Barnhart DJ. Medications in the breast-feeding mother. *Am Fam Physician* 2001;64:119-26.
11. Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia* 2002;45:1509-14.
12. Gardiner SJ, Kirkpatrick CM, Begg EJ, Zhang M, Moore MP, Saville DJ. Transfer of metformin into human milk. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:71-7.
13. Glueck CJ, Salehi M, Sieve L, Wang P. Growth, motor, and social development in breast- and formula-fed infants of metformin-treated women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr* 2006;148:628-32.
14. Feig DS, Briggs GG, Koren G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? *Ann Pharmacother* 2007;41:1174-80.
15. Glatstein MM, Djokanovic N, Garcia-Bournissen F, Finkelstein Y, Koren G. Use of hypoglycemic drugs during lactation. *Can Fam Physician* 2009;55:371-3.