

Insulina e hipoglicemiantes orales durante la gestación y su efecto en el neurodesarrollo: una revisión sistemática

Insulina e hipoglicemiantes orais durante a gravidez e seus efeitos no neurodesenvolvimento: uma revisão sistemática
L'insuline et les hypoglycémiantes oraux pendant la grossesse et leurs effets sur le développement neurologique: une revue systématique
Insulin and oral hypoglycemic agents during gestation and its effect on neurodevelopment: a systematic review

Gina Paola Fonseca Estupiñan¹, Teresita Villaseñor Cabrera¹ y
Joaquín García Estrada¹

1. Universidad de Guadalajara, México.

Resumen

En el manejo de pacientes con Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) el tratamiento farmacológico estándar ha sido la insulina. Sin embargo, los hipoglicemiantes orales han sido cada vez más utilizados a partir de investigaciones que muestran su eficacia y seguridad a corto y largo plazo. En ninguno de los dos casos se ha sistematizado el análisis del efecto del tipo de tratamiento sobre el neurodesarrollo del producto, lo cual ayudaría a los especialistas en salud asegurar que no hay riesgo en los hipoglicemiantes orales e identificar la inocuidad de la insulina, considerando que algunos fármacos logran atravesar la barrera hemato-placentaria. El objetivo de este trabajo fue identificar y revisar los estudios que describieron las implicaciones en el desarrollo de procesos cognitivos, sociales y en la motricidad de lactantes e infantes prenatalmente expuestos a diferentes tratamientos farmacológicos. Se realizó una búsqueda sistemática siguiendo las directrices PRISMA, en la que se recolectaron 8 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. En los estudios recabados se analizaron comparaciones de metformina vs insulina, insulina vs control, metformina vs control y de insulina vs dieta vs control. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas para las áreas motoras, cognitivas y sociales al comparar metformina vs insulina y metformina vs control. Por otro lado, se observó menor rendimiento para procesos del lenguaje en los productos de madres tratadas con insulina cuando se compararon con los de madres controladas mediante dieta y con los controles. La principal prueba utilizada para evaluar neurodesarrollo fue la escala Bayley. Se requieren investigaciones que comparen los efectos del tratamiento con otros hipoglicemiantes orales.
Palabras clave: neurodesarrollo, insulina, hipoglicemiante oral, metformina.

Resumo

O manejo de pacientes com Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) o tratamento farmacológico padrão tem sido a insulina. No entanto, os hipoglicemiantes orais têm sido cada vez mais utilizados com base em pesquisas que mostram sua eficácia e segurança a curto e a longo prazo. No entanto, em nenhum dos casos foi sistematizado a análise do efeito desse tipo de tratamento no neurodesenvolvimento. Isto porque esses achados ajudariam os especialistas em saúde a garantir que não há risco nos hipoglicemiantes orais e a identificar a segurança da insulina, visto que alguns medicamentos conseguem atravessar a barreira hemato-placentária. O objetivo deste trabalho foi identificar e revisar os estudos que descreveram as implicações no desenvolvimento dos processos cognitivos, sociais e motores de bebês e crianças expostas no pré-natal e a diferentes tratamentos farmacológicos. Foi realizada uma revisão sistemática seguindo as diretrizes do PRISMA, na qual foram coletados 8 artigos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão. Nos artigos selecionados, as comparações da metformina vs. insulina, insulina vs. controle, metformina vs. controle e insulina vs. dieta vs. controle foram analisadas. Os resultados mostraram que não houve diferenças significativas para as áreas motora, cognitiva e social ao comparar metformina vs insulina e metformina vs controle. Por outro lado, foi observado um desempenho inferior para os processos de linguagem nas crianças em que as mães foram tratadas com insulina quando comparados aos de mães tratadas com dieta e de controles. O principal teste usado para avaliar o neurodesenvolvimento foi a escala de Bayley. São necessárias pesquisas comparando os efeitos do tratamento com outros agentes hipoglicemiantes orais.
Palavras-chave: neurodesenvolvimento, insulina, hipoglicemiante oral, metformina.

Artículo recibido: 10/12/2019; Artículo revisado: 14/08/2020; Artículo aceptado: 26/08/2020.

Toda correspondencia relacionada con este artículo debe ser enviada a Joaquín García Estrada, Calle Monte Blanco 300, Colonia Independencia Oriente, Guadalajara Jalisco, CP 44340, México.

Email: jgarciaestrada@gmail.com

DOI:10.5579/ml.2019.0599

Résumé

Dans la prise en charge des patients atteints de diabète sucré gestationnel (DSG), le traitement pharmacologique standard a été l'insuline. Cependant, les hypoglycémisants oraux sont de plus en plus utilisés sur la base de recherches montrant leur efficacité et leur innocuité à court et à long terme. Dans aucun des deux cas, l'analyse de l'effet du type de traitement sur le neurodéveloppement du produit n'a été systématisée, ce qui aiderait les spécialistes de la santé à s'assurer qu'il n'y a pas de risque dans les hypoglycémisants oraux et à identifier la sécurité de l'insuline, considérant que certains médicaments réussissent à franchir la barrière hémato-placentaire. L'objectif de ce travail était d'identifier et de passer en revue les études décrivant les implications dans le développement des processus cognitifs, sociaux et moteurs des nourrissons et des nourrissons exposés prénatalement à différents traitements pharmacologiques. Une recherche systématique a été effectuée conformément aux lignes directrices PRISMA, dans laquelle 8 articles ont été collectés qui répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion. Dans les études collectées, les comparaisons de la metformine par rapport à l'insuline, de l'insuline par rapport au contrôle, de la metformine au contrôle et de l'insuline au régime alimentaire au contrôle ont été analysées. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différences significatives pour les domaines moteur, cognitif et social lors de la comparaison de la metformine vs insuline et de la metformine vs contrôle. En revanche, des performances plus faibles pour les processus langagiers ont été observées dans les produits des mères traitées par insuline par rapport à ceux des mères contrôlées par un régime et avec des témoins. Le principal test utilisé pour évaluer le développement neurologique était l'échelle de Bayley. Des recherches sont nécessaires pour comparer les effets du traitement avec d'autres agents hypoglycémisants oraux.

Mots clés: neurodéveloppement, insuline, hypoglycémiant oral, metformine.

Abstract

In the management of patients with Gestational Diabetes Mellitus (DMG) the standard pharmacological treatment has been insulin. However oral hypoglycemic agents have been increasingly used from research that shows their efficacy and safety in the short and long term. In neither case has the description of the effect of the type of treatment on the neurodevelopment of the product been systematized, which would help health specialists ensure that there is no risk in oral hypoglycemic agents and identify insulin safety, considering that some drugs manage to cross the blood-placental barrier. The objective is to synthesize the studies that have aimed to describe the implications in the development of cognitive, social, language and motor processes of nursing and infants prenatally exposed to different pharmacological treatments. A systemic search was carried out following the PRISMA guidelines, where 8 articles were collected that met the inclusion and exclusion criteria. In the studies collected, comparisons of metformin vs. insulin, insulin vs. control, metformin vs. control and insulin vs. diet vs. control are described. As a result, it is highlighted that no significant differences were found in the language, cognitive and social motor areas of metformin vs insulin and metformin vs control. There was lower performance in language areas in products of mothers treated with insulin when compared to those of mothers controlled by diet and with controls. The main test used to evaluate neurodevelopment was the Bayley scale. Research comparing the effects of treatment with other oral hypoglycemic agents is required.

Key words: neurodevelopment, insulin, oral hypoglycaemic, metformin.

1. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica que puede aparecer cuando el páncreas no logra producir suficiente insulina o cuando el organismo no la utiliza eficazmente, lo que se conoce como resistencia a la insulina (OMS, 2018). Esta enfermedad está caracterizada por una alteración en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, baja secreción de insulina y grados variables de resistencia a la misma. Cuando se ha instalado la enfermedad, puede presentarse hiperglucemia en ayunas con algunas micro o macro angiopatías responsables de ceguera, insuficiencia renal, coagulopatías y deficiente cicatrización de heridas (Islas & Revilla, 2013).

En mujeres gestantes se produce resistencia a la insulina, naturalmente, alrededor de las 24 o 28 semanas con el fin de dirigir hacia la placenta los nutrientes almacenados y así sustentar un adecuado crecimiento del feto (García, 2008). Este proceso coincide con el alza secretoria de lactógeno placentario humano, hormona responsable de la resistencia a la insulina durante el embarazo, que en algunos casos puede llegar a niveles similares a los presentados en Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2; Cruz et al., 2015). Este proceso se conoce como Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), una complicación común durante el embarazo que se relaciona con disminución de la tolerancia a la glucosa por la mujer embarazada y que puede afectar la salud y desarrollo del feto (Xu & Xie, 2019).

Según la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) la diabetes ha aumentado con una prevalencia de 15.8% al año, siendo el 33% de este segmento sujetos mayores de 15 años y de éstos; 15% adultos y 0.4% niños (OCDE, 2017). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2016 la diabetes alcanzó una mortalidad de hasta 14% (OMS, 2016). Durante el embarazo, es la enfermedad metabólica más frecuentemente asociada con mal pronóstico perinatal, en las que más del 90% de estos casos corresponden a diabetes preexistente y solo 8 a 10 % a diabetes gestacional, ya sea tipo 1 o 2 (Kim et al., 2002).

Las consecuencias que tiene la diabetes sobre el feto son muy diversas, incluyen un mayor riesgo de llegar a desarrollar obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular (Cheung & Byth, 2003), deficiencias en el desarrollo intelectual y en la motricidad gruesa y fina (Ornoy et al., 2001; Ratzon et al., 2000; Silverman et al., 1998). Además, otros déficits neurológicos han sido asociados con anomalías metabólicas producidas en la segunda mitad del embarazo (Dionne et al., 2008; Fraser et al., 2012; Ornoy et al., 1999; Rizzo et al., 1995).

Las primeras medidas para el control glucémico de la madre gestante son la dieta y el ejercicio. Si estos no logran disminuir los niveles de glucemia en alrededor de dos semanas hasta menos de 95mg/dL en ayuno y 120 mg/dL postprandial debe considerarse el tratamiento farmacológico con insulina o hipoglucemiantes orales (Negrato & Zajdenverg, 2012). La insulina es el medicamento de elección

para estos casos porque no cruza la barrera placentaria y se ha demostrado plenamente su eficacia para alcanzar y mantener un buen control glucémico (Homko et al., 2004). Se considera un excelente recurso cuando la paciente presenta DM2 preexistente y no ha respondido al tratamiento con otros hipoglucemiantes orales (Negrato & Zajdenverg, 2012).

La administración de insulina es lo recomendado por las guías de práctica clínica y de manejo de DMG de la Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association, 2017), el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, 2018) y la Asociación Canadiense de Diabetes (Thompson et al., 2013). En contraste, el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención del Reino Unido (NICE) no considera la insulina como primera opción, solo cuando la metformina, un hipoglucemiante oral, se encuentre contraindicada o se manifieste rechazo (NICE, 2015).

Los hipoglucemiantes orales son otra forma de tratamiento para madres con diabetes gestacional. Entre estos, solo la metformina se ha clasificado como de categoría “B”, es decir, que la evidencia no describe riesgos para utilizarla durante el embarazo (Araya, 2009). De otros medicamentos no se tienen datos suficientes respecto a su uso durante el embarazo, por lo que se consideran de categoría C, como la Glibenclamida (gliburida), sulfonilurea de 2da generación (Lan, 2007).

Se han realizado diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis que comparan las consecuencias perinatales y posnatales de la insulina vs hipoglucemiantes orales a nivel general (Amin et al., 2015; Balsells et al., 2015; Butalia et al., 2017; Gui et al., 2013; Lv et al., 2015; Pascual-Morena et al., 2019; Poolsup et al., 2014; Song et al., 2017; van Weelden et al., 2018; Xu & Xie, 2019; Zhen et al., 2018). Sin embargo, no ha sido sistematizada la revisión de consecuencias por el tratamiento farmacológico sobre el neurodesarrollo, el tipo de instrumentos utilizados, la forma de recolección de datos, las edades evaluadas y las diferencias encontradas a partir del tratamiento.

Con el fin de aumentar la confianza sobre el uso seguro de hipoglucemiantes orales respecto a la reconocida inocuidad de la insulina durante la gestación, para el presente trabajo se identificaron aquellas investigaciones que evaluaron el neurodesarrollo en lactantes e infantes prenatalmente expuestos a diferentes tipos de tratamiento farmacológico, con el fin de analizarlas y tomar en cuenta sus resultados para contrastarlos y hacer propuestas a los médicos tratantes, así como también para diseñar otras futuras líneas de investigación.

2. MÉTODO

2.1 Diseño

Se realizó una revisión sistemática a partir de las directrices PRISMA, con el fin de garantizar que los artículos incluidos cumplieran con los 27 ítems que describen los requisitos para cada sección de la revisión.

2.2 Criterios de elegibilidad y estrategia de búsqueda

Esta revisión sistemática se limitó a describir los efectos sobre el neurodesarrollo de lactantes e infantes en relación al uso de

insulina o hipoglucemiantes orales durante la gestación. Se consideró como principal criterio que uno de los objetivos de los artículos fuera la evaluación del neurodesarrollo, además de la descripción del instrumento utilizado para la recolección de datos y la descripción del manejo farmacológico. Se seleccionaron los artículos escritos en el idioma inglés publicados en revistas indexadas durante los años 1994-2019.

Las principales fuentes de información fueron bases de datos electrónicas Pubmed y Web of Science. Solo se consideraron los artículos que incluían resúmenes en inglés, con el fin de asegurar la homogeneidad de los estudios incluidos. La búsqueda se realizó combinando las palabras claves: *neurodevelopmental AND gestational diabetes AND insulin; neurodevelopmental AND gestational diabetes AND metformin; neurodevelopmental AND gestational diabetes AND oral hypoglycemic agent; diabetes, gestational OR GDM AND metformin OR biguanides OR glyburide OR sulfonylurea OR hypoglycemic agents AND neurodevelopmental; neurodevelopmental AND hypoglycemic agents; Developmental outcomes AND insulin treatment; Developmental outcomes AND metformin; neurological measures AND gestational diabetes AND insulin.*

Además se analizaron otros artículos relacionados, identificados en el listado de referencias, sobre todo aquellos de revisión, hasta que no se encontraron más artículos (lo cual se realizó repetidamente).

2.3 Análisis de datos

Todos los estudios recabados se importaron al software de gestión de citas bibliográficas EndNote versión 9. La organización de los datos incluyó una hoja en Excel y una tabla personalizada con el nombre de los autores, año, objetivo, tipo de estudio, instrumento utilizado, tratamiento farmacológico, edades, áreas de neurodesarrollo evaluadas y conclusiones.

Se extrajo la siguiente información de cada estudio para su posterior análisis: 1) características de los participantes de la investigación (edad, nacionalidad); 2) tratamiento farmacológico utilizado; 3) comparación entre medicamentos; 4) método de recolección de datos; 5) instrumentos utilizados; 6) procesos cognitivos evaluados.

3. RESULTADOS

En la figura 1 se describe la cantidad de registros hallados y las fases que detallan la inclusión y exclusión de cada artículo. En la Tabla 1 se resumen los resultados de los artículos revisados.

Las investigaciones dirigidas a la evaluación del neurodesarrollo desde variables de desarrollo motor, lenguaje, cognitivo o social fueron limitadas, y no se ha podido identificar una revisión que tuviera como único objetivo este análisis. Dada la trascendencia de estas variables para el desarrollo y adaptación del sujeto a su entorno, nuestro análisis focalizó estos datos con los siguientes resultados:

3.1 Características de la población estudiada

Fueron seleccionadas investigaciones que consideran dentro de sus objetivos la evaluación del neurodesarrollo y en las que se distinguieron los diferentes tratamientos. Exceptuando el

Tabla 1.
Resumen de resultados de la revisión sistémica.

Autores	Tipo de estudio	Tratamientos comparados	Muestra	Edades	Conclusiones
Sells et al. (1994)	Longitudinal	Insulina vs control Control temprano vs control tardío	Insulina (n= 109) Grupo control (n=90) Control temprano (n=70) Control tardío (n=39)	6, 12, 24, 36 meses	Motor: sin diferencias significativas Lenguaje: diferencias significativas a los 3 años en hijos de madres con control tardío vs control temprano No diferencias significativas a los 6, 12, 24 y 36 meses en Bayley o Inteligencia Sujetos de control tardío obtuvieron puntuaciones inferiores en lenguaje que control y control temprano
Ornoy et al. (1999)	Casos y controles	Insulina Vs control	Insulina (n= 32) Grupo control (n=57)	De 5,2 a 12,1 años	Puntuaciones menores en áreas verbales en niños nacidos de madres con diabetes gestación tratadas con insulina que grupo control. Funciones sensoriales y motoras: sin diferencias entre grupos Menor desempeño que los controles en los niños más pequeños tratados con insulina en funciones motoras finas y gruesas y déficit de atención.
Glueck et al. (2004)	Casos vs controles	Metformina VS placebo	Metformina (n= 126) Controles (n=252)	18 meses	Desarrollo motor y social: No se encontraron diferencias significativas.
Zornoza-Moreno et al. (2014)	Estudio de cohorte prospectivo	Dieta vs insulina rápida vs control	Dieta (n=21) Insulina (n=19) Grupo control (n=23)	6 y 12 meses	Desarrollo mental y psicomotor: menor en hijos de madres diabéticas que controles. Mental y psicomotor: más bajo por tratamiento con insulina que control por dieta.
Tertti et al. (2015)	Seguimiento a ensayo controlado aleatorizado realizado previamente.	Insulina Vs Metformina	Insulina (n=71) Metformina (n=75)	2 años	Sin diferencias significativas entre grupos.
Ijäs et al. (2015)	Seguimiento de estudio aleatorizado	Metformina vs insulina	Insulina (n=50) Metformina (n=47)	6, 12 y 18 meses	Niños con metformina más pesados Sin diferencias en desarrollo motor, lingüístico y social.
Wouldes et al. (2016)	Estudio prospectivo de seguimiento	Metformina vs insulina	Total (n= 211) 128 de <i>Auckland, Nueva Zelanda</i> Metformina (n=64) Insulina (n=64) <i>Adelaide, Australia</i> Metformina (n=39) Insulina (n=49)	2 años	No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las áreas Si diferencias en desarrollo motor y cognitivo por etnia y estilo de vida (más bajo en Nueva Zelanda que en Australia).
Landi et al. (2019)	Estudio de cohorte poblacional	Metformina vs insulina	Total (n=3.928) Metformina (n=1996) Insulina (n=1932)	4-5 años	Sin diferencias significativas en el crecimiento o desarrollo conductual y emocional entre los dos grupos.

Nota: n= muestra.

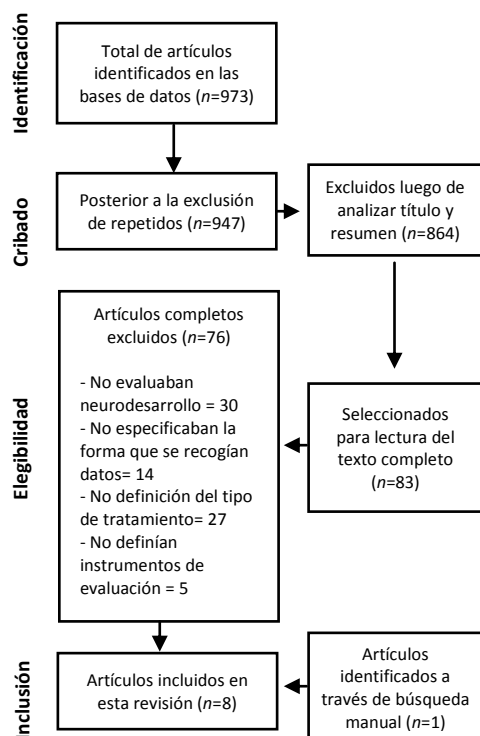
trabajo de Zornoza-Moreno et al. (2014) que fue realizado con población hispano-hablante y la de habla hebrea en Israel Ornoy et al. (1999), las demás investigaciones se realizaron en poblaciones de habla inglesa que incluyeron Estados Unidos (Glueck, 2004; Sells et al., 1994), Nueva Zelanda (Landi et al., 2019; Wouldes et al., 2016), Finlandia (Ijäs et al., 2015; Tertti et al., 2015) y Australia (Landi et al., 2019).

Las edades de los productos evaluados abarcaron especialmente entre los 6-36 meses (Glueck, 2004; Ijäs et al., 2015; Sells et al., 1994; Tertti et al., 2015; Wouldes et al., 2016; Zornoza-Moreno et al., 2014). Otros estudios se enfocaron en las edades escolar y preescolar (Landi et al., 2019; Ornoy et al., 1999).

Las condiciones de la enfermedad de la madre por las que fue necesario darles el tratamiento farmacológico fueron predominantemente por DMG (Ijäs et al., 2015; Ornoy et al., 1999; Sells et al., 1994; Terti et al., 2015; Wouldes et al., 2016; Zornoza-Moreno et al., 2014), el estudio de Glueck et al. (2004) analizó mujeres con ovarios poliquísticos, este se incluyó en la revisión por la especificación del tipo de fármaco utilizado (metformina) y el objetivo de evaluar el neurodesarrollo.

Figura 1.

Diagrama de Flujo del proceso de búsqueda.



3.2 Áreas de neurodesarrollo evaluadas

Las principales áreas de interés para los investigadores incluyeron procesos de lenguaje, motricidad, procesos cognitivos, habilidades de la vida diaria y habilidades sociales (Glueck, 2004; Ijäs et al., 2015; Sells et al., 1994; Terti et al., 2015; Wouldes et al., 2016; Zornoza-Moreno et al., 2014). En otras publicaciones se describió la valoración del coeficiente intelectual y englobaron elementos de funciones sensoriales, motoras y conductuales (Ornoy et al., 1999), o adicionales al desarrollo emocional (Landi et al., 2019).

3.3 Tratamientos farmacológicos comparados

Uno de los criterios de inclusión de los artículos fue que especificaran el tipo de tratamiento al que fue expuesto el producto durante la gestación, lo cual excluyó diferentes investigaciones que evaluaban de alguna manera el efecto sobre neurodesarrollo, pero que no especificaron la cantidad de madres expuestas a determinado tratamiento. Al respecto; se describen como principales las comparaciones: insulina vs

metformina (Ijäs et al., 2015; Landi et al., 2019; Terti et al., 2015; Wouldes et al., 2016), insulina vs control (Ornoy et al., 1999; Sells et al., 1994), metformina vs placebo (Glueck, 2004) y dieta vs insulina vs control (Zornoza-Moreno et al., 2014).

3.4 Instrumentos utilizados para evaluar neurodesarrollo

Los instrumentos utilizados para la evaluación del neurodesarrollo incluyeron cuestionarios y pruebas de evaluación estandarizadas, dentro de los cuestionarios se encuentran: el Cuestionario de la Academia Estadounidense de Pediatría (Glueck, 2004), Cuestionario de Connors de los padres, Cuestionario Achenbach, Cuestionario de Bruininks (Ornoy et al., 1999), Cuestionario de la encuesta obtenida en las clínicas de Bienestar Infantil (Ijäs et al., 2015), Cuestionario del Crecimiento del Niño y de Fortalezas y Dificultades (SDQ) para el desarrollo del comportamiento (Landi et al., 2019). Las pruebas utilizadas incluyeron: Escala de Desarrollo Infantil Bayley (BSID-II) (Sells et al., 1994; Terti et al., 2015; Wouldes et al., 2016; Zornoza-Moreno et al., 2014), Escala de Inteligencia Stanford-Binet y Escala del comportamiento adaptativo de Vineland (Sells et al., 1994), Escala de Inteligencia WISC-R (Ornoy et al., 1999). Además se utilizaron otros test y pruebas como Prueba Neurológica de Touven y Precht, Test Gestáltico de Bender, Test de Integración Southern California, Prueba de Pollack-Tapper (Ornoy et al., 1999), y otras formas de medición que incluyen los datos de dosificación farmacéutica, registros demográficos y Evaluación de la salud preescolar B4 ScholCkeck (B4 SC) (Landi et al., 2019).

3.5 Efectos sobre neurodesarrollo

Los resultados se describen de acuerdo al tipo de tratamiento comparado de la siguiente manera:

3.5.1 Insulina vs controles: No se encontraron diferencias significativas en desarrollo motor ni de lenguaje en los niños evaluados expuestos a insulina o controles de 6 a 36 meses. Sí se encontró un menor puntaje en el área de lenguaje de los productos que fueron diagnosticados más tardíamente (Sells et al., 1994).

En edad escolar se encontraron puntuaciones menores en áreas de lenguaje, motricidad fina y gruesa, y déficit de atención en niños más pequeños expuestos a insulina que los niños controles, al respecto; destacando como conclusión relevante de los investigadores que estas diferencias tienden a desaparecer con la edad (Ornoy et al., 1999).

3.5.2 Metformina vs placebo: No se encontraron diferencias significativas en el desarrollo motor y social de niños expuestos a metformina o controles (Glueck, 2004).

3.5.3 Insulina vs Metformina: No se encontraron diferencias significativas en desarrollo motor, lingüístico, social y cognitivo de niños expuestos a insulina o metformina (Ijäs et al., 2015; Landi et al., 2019; Terti et al., 2015; Wouldes et al., 2016).

3.5.4 Insulina vs Dieta vs Control: Se describió un bajo rendimiento en las áreas cognitiva y motoras en hijos de

madres diabéticas tratadas con insulina o con dieta especial comparadas con el grupo control, así como menor rendimiento en cognición y habilidades motoras en los hijos de madres diabéticas tratadas con insulina, que los de madres controladas con dieta.

4. DISCUSIÓN

Los estudios realizados hasta la fecha han intentado identificar las consecuencias y riesgos por el control medicamentoso de hiperglucemia en madres gestantes a corto, mediano o largo plazo mediante evaluación del peso, talla, glucemia y otros aspectos que se pueden conocer a profundidad en las diversas revisiones sistémicas y meta análisis ya publicados sobre el tema (Amin et al., 2015; Balsells et al., 2015; Butalia et al., 2017; Gui et al., 2013; Lv et al., 2015; Pascual-Morena et al., 2019; Poolsup et al., 2014; Song et al., 2017; van Weelden et al., 2018; Xu & Xie, 2019; Zhen et al., 2018).

Con relación a la descripción del neurodesarrollo son pocas las investigaciones que especificaron dentro de sus objetivos los efectos sobre este, y que hayan tratado de comparar la conveniencia de los tratamientos utilizados. Hasta el momento no se han encontrado diferencias significativas en procesos motores, lenguaje o cognición entre los tratamientos farmacológicos más utilizados; metformina e insulina (American Diabetes Association, 2017; Negrato & Zajdenverg, 2012; Obstetrics, 2018; Thompson et al., 2013). Sin embargo, sí se encontraron diferencias especialmente en lenguaje entre insulina y otras formas de control como el ejercicio. Este hallazgo es importante para el mejor manejo futuro de madres gestantes, ya que aquellas que fueron controladas con dieta y ejercicio mostraron un mejor control glucémico, menos de 95mg/dL en ayuno y 120 mg/dL postprandial (Negrato & Zajdenverg, 2012). No se identificaron investigaciones que permitan comparar los efectos de otros hipoglucemiantes utilizados en madres con DMG.

Con este análisis resulta evidente la necesidad de realizar investigaciones que describan los efectos en el neurodesarrollo por el uso de los fármacos mayormente utilizados por los servicios de salud, con el fin de aumentar las evidencias sobre su seguridad o posibles riesgos y disminuir con ello la carga financiera para el sector salud, tomando en cuenta sus efectos a corto, mediano y largo plazo para las madres y sus productos.

5. LIMITACIONES

Encontramos como limitación que algunos de los estudios no utilizaban instrumentos de medición con datos normativos (Glueck, 2004; Ijäs et al., 2015). En otros artículos la recolección de la información fue a partir de bases de datos ya existentes, en las que no se tuvo control específico sobre la medición de neurodesarrollo (Ijäs et al., 2015; Landi et al., 2019). Así mismo, se considera que para futuras investigaciones que comparen los efectos de insulina e hipoglucemiantes orales deben tenerse en cuenta los factores étnicos y del estilo de vida, para dar mayor seguridad al uso de estos medicamentos durante el embarazo (Xu & Xie, 2019). En otros casos no se hizo un buen manejo del grupo

control, respecto a la comparación con las madres que recibieron distintos tratamientos (Tertti et al., 2015).

La búsqueda de investigaciones que compararan el efecto del manejo farmacológico de madres gestantes sobre el neurodesarrollo se vio limitada porque la mayoría de revisiones y meta-análisis se han centrado en estudiarlos efectos de la enfermedad sobre aspectos físicos, somatomorfos y consecuencias perinatales, y muy pocos estuvieron centrados en la valoración del neurodesarrollo. La mayoría de las investigaciones describen de forma general los efectos sobre los productos a partir de la enfermedad de la madre y no por el tipo de tratamiento utilizado.

6. CONCLUSIONES

Los principales hallazgos de esta revisión se resumen en los siguientes puntos:

1. Los estudios revisados no reportaron hasta ahora diferencias significativas en áreas de lenguaje, desarrollo motor, cognitivo y social del uso de metformina vs insulina o metformina vs control durante la etapa gestacional. Sin embargo, se encontraron reportes que sugieren un menor rendimiento en áreas de lenguaje en los sujetos de madres tratadas con insulina, cuando se compararon con aquellas controladas con dieta y ejercicio, este último relacionado con un mejor control glucémico de las madres.
2. La principal prueba utilizada para evaluar neurodesarrollo fue la escala Bayley. Sin embargo, se utilizaron cuestionarios y otras pruebas y test en la recolección de los datos.
3. Los tipos de estudios fueron en su mayoría prospectivos-longitudinales enfocados en las edades de primera infancia.
4. Las principales investigaciones se han realizado con población de habla inglesa considerando los baremos de la escala Bayley.
5. Para futuras investigaciones se deben considerar los efectos de otros hipoglucemiantes sobre el neurodesarrollo, indicados para tratar diabetes gestacional u ovarios poliquísticos, además de considerar la importancia de un control estricto de dosificación y edad gestacional en la que se inició el manejo farmacológico.

Referencias

- American College of Obstetricians and Gynecologists (2018). ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*, 131(2), e49-e64. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002501>
- American Diabetes Association. (2017). Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*, 40(Supplement 1), S114-S119. <https://doi.org/10.2337/dc17-S016>
- Amin, M., Suksomboon, N., Poolsup, N., & Malik, O. (2015). Comparison of Glyburide with Metformin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Drug Investigation*, 35(6), 343-351. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0289-3>
- Araya, R. (2009). Diabetes y embarazo. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas*, 24(1-2), 614-624.
- Balsells, M., Garcia-Patterson, A., Sola, I., Roque, M., Gich, I., & Corcoy, R. (2015). Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic

- review and meta-analysis. *BMJ*, 350, h102. <https://doi.org/10.1136/bmj.h102>
- Butalia, S., Gutierrez, L., Lodha, A., Aitken, E., Zakariassen, A., & Donovan, L. (2017). Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*, 34(1), 27–36. <https://doi.org/10.1111/dme.13150>
- Cheung, N. W., & Byth, K. (2003). Population Health Significance of Gestational Diabetes. *Diabetes Care*, 26(7), 2005–2009. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.7.2005>
- Cruz, J., Hernández, P., Grandía, R., Lang, J., Valdés, A., González, K., & Márquez, A. (2015). Consideraciones acerca de la diabetes mellitus durante el embarazo. *Revista Cubana de Endocrinología*, 26(1), 47–65.
- Dionne, G., Boivin, M., Seguin, J. R., Perusse, D., & Tremblay, R. E. (2008). Gestational Diabetes Hinders Language Development in Offspring. *Pediatrics*, 122(5), e1073–e1079. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3028>
- Fraser, A., Nelson, S. M., Macdonald-Wallis, C., & Lawlor, D. A. (2012). Associations of Existing Diabetes, Gestational Diabetes, and Glycosuria with Offspring IQ and Educational Attainment: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Experimental Diabetes Research*, 2012, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2012/963735>
- García, C. (2008). Diabetes mellitus gestacional. *Medicina Interna de México*, 24(2), 148–156.
- Glueck, C. J. (2004). Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Human Reproduction*, 19(6), 1323–1330. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh263>
- Gui, J., Liu, Q., & Feng, L. (2013). Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 8(5), e64585. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064585>
- Homko, C. J., Sivan, E., & Reece, A. E. (2004). Is There a Role for Oral Antihyperglycemics in Gestational Diabetes and Type 2 Diabetes during Pregnancy?. *Treatments in Endocrinology*, 3(3), 133–139. <https://doi.org/10.2165/00024677-200403030-00001>
- Ijäs, H., Väärasmäki, M., Saarela, T., Keravuo, R., & Raudaskoski, T. (2015). A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122(7), 994–1000. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12964>
- Islas, S., & Revilla, M. (2013). *Diabetes mellitus, concepto y clasificación*. Editorial Alfin.
- Kim, C., Newton, K. M., & Knopp, R. H. (2002). Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*, 25(10), 1862–1868. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1862>
- Lan, O. (2007). From Educated Guess to Accepted Practice: The Use of Oral Antidiabetic Agents in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 50(4), 959–971. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31815a55f3>
- Landi, S. N., Radke, S., Engel, S. M., Boggess, K., Stürmer, T., Howe, A. S., & Funk, M. J. (2019). Association of Long-term Child Growth and Developmental Outcomes With Metformin vs Insulin Treatment for Gestational Diabetes. *JAMA Pediatrics*, 173(2), 160–168. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4214>
- Lv, S., Wang, J., & Xu, Y. (2015). Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 292(4), 749–756. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3692-3>
- Negrato, C. A., & Zajdenverg, L. (2012). Self-monitoring of blood glucose during pregnancy: indications and limitations. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 4(1), 54. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-54>
- NICE. (2015). *Diabetes in Pregnancy. management from preconception to the postnatal period*. National Institute for Health and Excellence.
- OCDE. (2017). *Informe Biannual Health at a Glance 2017*. Recuperado de: <http://www.oecd.org/health/health-systems/health-at-a-glance-19991312.htm>
- OMS. (2016). *Informe mundial sobre la diabetes. Resumen de orientación*. <https://www.who.int/diabetes/global-report/es/>
- OMS. (2018). *Diabetes*. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/diabetes>
- Ornoy, A., Ratzon, N., Greenbaum, C., Wolf, A., & Dulitzky, M. (2001). School-age Children Born to Diabetic Mothers and to Mothers with Gestational Diabetes Exhibit a High Rate of Inattention and Fine and Gross Motor Impairment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 14(Supplement). <https://doi.org/10.1515/JPEM.2001.14.S1.681>
- Ornoy, A., Wolf, A., Ratzon, N., Greenbaum, C., & Dulitzky, M. (1999). Neurodevelopmental outcome at early school age of children born to mothers with gestational diabetes. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 81(1), F10–F14. <https://doi.org/10.1136/fn.81.1.F10>
- Pascual-Morena, C., Martínez-Vizcaíno, V., Álvarez-Bueno, C., Pozuelo-Carrascosa, D. P., Notario-Pacheco, B., Saz-Lara, A., Fernández-Rodríguez, R., & Cavero-Redondo, I. (2019). Exercise vs metformin for gestational diabetes mellitus. *Medicine*, 98(25), e16038. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016038>
- Poolsup, N., Suksomboon, N., & Amin, M. (2014). Efficacy and Safety of Oral Antidiabetic Drugs in Comparison to Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 9(10), e109985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109985>
- Ratzon, N., Greenbaum, C., Dulitzky, M., & Ornoy, A. (2000). Comparison of the motor development of school-age children born to mothers with and without diabetes mellitus. *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics*, 20(1), 43–57. https://doi.org/10.1080/J006v20n01_04
- Rizzo, T. A., Dooley, S. L., Metzger, B. E., Cho, N. H., Ogata, E. S., & Silverman, B. L. (1995). Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 173(6), 1753–1758. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90422-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90422-0)
- Sells, C. J., Robinson, N. M., Brown, Z., & Knopp, R. H. (1994). Long-term developmental follow-up of infants of diabetic mothers. *The Journal of Pediatrics*, 125(1), S9–S17. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(94\)70170-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(94)70170-9)
- Silverman, B. L., Rizzo, T. A., Cho, N. H., & Metzger, B. E. (1998). Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care*, 21 Suppl 2, B142–B149.
- Song, R., Chen, L., Chen, Y., Si, X., Liu, Y., Liu, Y., Irwin, D. M., & Feng, W. (2017). Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: A meta-analysis. *PLOS ONE*, 12(8), e0182488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182488>
- Tertti, K., Eskola, E., Rönnemaa, T., & Haataja, L. (2015). Neurodevelopment of Two-Year-Old Children Exposed to Metformin and Insulin in Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 36(9), 752–757. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000230>

- Thompson, D., Berger, H., Feig, D., Gagnon, R., Kader, T., Keely, E., Kozak, S., Ryan, E., Sermer, M., & Vinokuroff, C. (2013). Diabetes and Pregnancy. *Canadian Journal of Diabetes*, 37, S168–S183. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.01.044>
- van Weelden, W., Wekker, V., de Wit, L., Limpens, J., Ijäs, H., van Wassenauer-Leemhuis, A. G., Roseboom, T. J., van Rijn, B. B., DeVries, J. H., & Painter, R. C. (2018). Long-Term Effects of Oral Antidiabetic Drugs During Pregnancy on Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis of Follow-up Studies of RCTs. *Diabetes Therapy*, 9(5), 1811–1829. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0479-0>
- Wouldes, T. A., Battin, M., Coat, S., Rush, E. C., Hague, W. M., & Rowan, J. A. (2016). Neurodevelopmental outcome at 2 years in offspring of women randomised to metformin or insulin treatment for gestational diabetes. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 101(6), F488–F493. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309602>
- Xu, Q., & Xie, Q. (2019). Long-term effects of prenatal exposure to metformin on the health of children based on follow-up studies of randomized controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 299(5), 1295–1303. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05124-w>
- Zhen, X. M., Li, X., & Chen, C. (2018). Longer-term outcomes in offspring of GDM mothers treated with metformin versus insulin. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 144, 82–92. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.07.002>
- Zornoza-Moreno, M., Fuentes-Hernández, S., Carrión, V., Alcántara-López, M. V., Madrid, J. A., López-Soler, C., Sánchez-Solís, M., & Larqué, E. (2014). Is low docosahexaenoic acid associated with disturbed rhythms and neurodevelopment in offsprings of diabetic mothers?. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(8), 931–937. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.104>

Agradecimientos: Al Dr. Fernando Jauregui Huerta por sus aportes realizados. Este trabajo fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).