

DIABETES GESTACIONAL

SAMUEL GÉLVEZ TÉLLEZ

Residente de Ginecología y Obstetricia tercer año
Universidad de Antioquia

El embarazo es un estado metabólico complejo, que involucra alteraciones importantes en el perfil hormonal. Se caracteriza por hiperinsulinemia y resistencia a la insulina en respuesta a los efectos hiperglicemiantes del metabolismo de los carbohidratos. Durante el primer trimestre y la primera mitad del segundo, ocurre un incremento a la sensibilidad de la insulina secundario al aumento de los estrógenos circulantes. En contraste, en la mitad del segundo trimestre y principios del tercero hay un incremento en la resistencia a la insulina, una disminución de la sensibilidad a su acción y un aumento de 200-300% en la respuesta de la insulina a la glucosa. Esto sirve para suplir las demandas metabólicas del feto, el cual obtiene el 80% de su energía de la glucosa, mientras se mantiene el estado de euglucemia en la madre. Las demandas aumentadas de glucosa de la placenta y del feto se aproximan al equivalente de 150 gramos de glucosa por día en el tercer trimestre. En adición a lo anterior la tasa metabólica esta incrementada alrededor de 300 Kcal/día. Este incremento nutricional hace a la madre más vulnerable a la cetosis. El transporte de glucosa al feto ocurre en proporción directa a los niveles de glucosa materna, y hay un aumento de cerca de cinco veces en el transportador de glucosa placentario (GLUT-1), el cual incrementa el flujo de glucosa transplacentaria, aún en ausencia de hiperglicemia materna. Se ha demostrado que en el tercer trimestre del embarazo normal, hay expresión disminuida de la proteína transportadora de glucosa GLUT-4 en el tejido adiposo materno y disminución del desplazamiento de

GLUT-4 a la membrana celular en el músculo esquelético, lo que contribuye a la resistencia de la insulina en el embarazo.

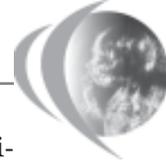
La placenta es responsable de la producción de hormonas que reprograman la fisiología materna para hacerla insulino-resistente en el segundo y tercer trimestre, lo que asegura un suministro adecuado de nutrientes al feto en crecimiento. Esto se debe a un aumento de la hormona de crecimiento placentaria, en combinación con el lactógeno placentario, progesterona y posiblemente TNF α . El lactógeno placentario humano tiene un papel clave en la estimulación de la producción de insulina en los islotes pancreáticos, aumentando dos a tres veces la secreción de insulina.

El embarazo normal se asocia con disminución de la glucosa plasmática e hiperinsulinemia en ayunas, debido a un aumento de la respuesta a la glucosa por la unidad feto-placentaria, así como disminución en la glicogenólisis y la producción hepática de glucosa. Un aumento moderado de la glucosa posprandial asociado con hiperinsulinemia posprandial materna, especialmente en el segundo y tercer trimestre. Los aminoácidos están disminuidos, mientras que los triglicéridos, el colesterol, y los ácidos grasos libres están aumentados.

DIABETES GESTACIONAL

Se define como la intolerancia a los carbohidratos, de diferente grado de severidad, cuyo inicio o primer reconocimiento se realiza durante el embarazo. Este concepto es aplicable independientemente del uso de la insulina en el tratamiento o si persiste la diabetes después del embarazo. No excluye la posibilidad del inicio de la intolerancia a los carbohidratos antes del embarazo.

En los Estados Unidos anualmente se diagnostican 135.000 a 200.000 pacientes con diabetes gestacional. Representando el 90-95%



de los casos de diabetes mellitus que complica el embarazo. Su incidencia está alrededor del 2-14% de los embarazos y es mayor en los grupos étnicos con mayor incidencia de diabetes tipo 2 (hispanos, afroamericanos, nativos americanos y habitantes de las islas del pacífico). Aproximadamente del 9-12% de las pacientes con diabetes mellitus tipo 2, no diagnosticadas, se incluyen en el grupo de DMG.

Resultados perinatales adversos

La hiperglicemia materna junto con la hiperinsulinemia fetal son fundamentales en la patofisiología de las complicaciones diabéticas en el embarazo. Los hijos de madres con diabetes gestacional tienen un incremento del riesgo de 3 a 8 veces de mortinatos, alteraciones del crecimiento fetal (macrosomía y RCIU), complicaciones hematológicas (bilirrubinemia y policitemia), complicaciones respiratorias y trauma (distocia de hombros) afectando la morbi-mortalidad perinatal. Las anomalías congénitas y los abortos espontáneos son complicaciones más serias en la diabetes pregestacional que en la DMG.

Entre los riesgos inmediatos en la madre con DMG están: incidencia aumentada de cesárea (30 %), preeclampsia (20-30 %), polihidramnios (20 %), y parto pretérmino. Además, hay reportes de varias complicaciones a largo plazo en los hijos nacidos de madres diabéticas, como la obesidad en la adolescencia y más tarde en la vida, las tasas más altas de diabetes y posiblemente daño intelectual del niño.

Debido a que la macrosomía y la hiperinsulinemia fetal son las complicaciones centrales en DMG, los umbrales necesarios para disminuir estas complicaciones serían: una glicemia media de 90 mg/dl a 100 mg/dL (un promedio de las glicemias tomadas durante el día) y una glucemia posprandial de 110 mg/dL a 120 mg/dL.

El control glicémico alcanzado con la terapia intensificada previene las complicaciones microvasculares y macrovasculares, mejora el resultado del embarazo y la calidad de vida.

Las mujeres con DMG representan un grupo de pacientes con alto riesgo (aproximadamente un 50 %) de desarrollar DM2 en los siguientes 5-10 años. Las mujeres con hiperglicemia en ayuno, DMG diagnosticada antes de las 24 semanas, con obesidad, o aquellas que pertenecen a un grupo étnico con alto predominio de Tipo DM2, o con una prueba de tolerancia a la glucosa (PTOG) con 75 gramos positiva a las 6 semanas posparto, son las que tienen el riesgo más alto de desarrollar DM2. Por lo cual la DMG se considera un marcador metabólico para DM2.

DIAGNÓSTICO

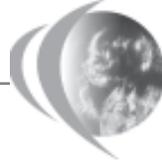
Los criterios diagnósticos usados en los Estados Unidos son los de Carpenter y Coustan, los cuales han sido adoptados por ADA y la Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. Las recomendaciones de tamización han sido estratificadas de acuerdo al riesgo: bajo riesgo, riesgo moderado, y alto riesgo de DMG. La mayoría de médicos emplean la prueba de tamización en las mujeres entre las 24-28 semanas de gestación, sobre todo en las poblaciones con mayor prevalencia de DMG como la nuestra. Sin embargo en las poblaciones con menor incidencia de DMG, la aplicación de esta prueba de manera selectiva ha demostrado ser eficaz.

Bajo Riesgo: no requiere pruebas de glucosa, esta categoría se limita a aquellas mujeres que cumplen todos los siguientes criterios:

Edad menor de 25 años

Peso normal antes del embarazo

Miembro de un grupo étnico con bajo predominio de DMG



Sin familiares de primer grado con diagnóstico de diabetes

Sin historia de tolerancia anormal a la glucosa

Sin historia de resultado obstétrico adverso o de hijo macrosómico.

Riesgo Medio: Pacientes mayores de 25 años y sin otro factor de riesgo. Ellas deberían recibir una carga de 50 gramos de glucosa entre las 24-28 semanas y de ser positivo, se les debe realizar una prueba de tolerancia a la glucosa (PTOG) con 100 gramos.

Alto riesgo: Pacientes que cumplan los siguientes criterios:

Obesidad

Historia personal de DMG o feto macrosómico previo

Glicosuria

Fuerte historia familiar de diabetes

Requiere prueba de tolerancia oral a la glucosa con 100 gr. tan pronto el embarazo ha sido diagnosticado, repitiendo el examen a las 24-28 semanas si el primer resultado fue normal.

La prueba de O'sullivan con carga de 50 gramos de glucosa es el método de tamización aceptado para DMG. Se considera positivo si supera el rango de 130-140 mg/dl. De ser positivo, debe ser seguido de la PTOG de tres horas con 100 gramos de glucosa. La sensibilidad y la especificidad de la prueba dependerán del umbral escogido y el punto de corte puede ser seleccionado según el predominio de DMG en la población en estudio. La prueba de O'Sullivan no requiere de ayuno, pero se debe recoger una muestra de suero exactamente una hora después de la administración de la glucosa oral.

Las mujeres con una glucosa sanguínea en ayunas mayor de 125 mg/dl o una glucosa arbitraria o posprandial de mas de 200 mg/dl, cumplen los criterios para DMG y esto excluye la necesidad de cual-

quier carga de glucosa. A las demás mujeres con alto riesgo se les realiza la prueba de glucosa con una carga de 50 gramos (prueba de O'sullivan) o directamente, una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 100 gramos, una vez hayan iniciado los controles prenatales. Si la prueba inicial es normal, se debe repetir a las 24-28 semanas de gestación.

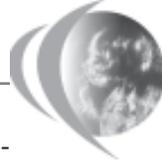
Umbrales para la prueba de O'Sullivan

Glucosa > 140 mg/dl (7.8 mmol/l): Identifica alrededor del 80 % de las mujeres con DMG. Con este umbral la PTOG de 3 horas se realiza en aproximadamente el 15% del total de las pacientes tamizadas.

Glucosa > 130 mg/dl (7.2 mmol/l): Identifica alrededor del 90 % de mujeres con DMG. Con este umbral la PTOG de 3 horas se realiza en aproximadamente el 25 % del total de las pacientes tamizadas.

En un reciente estudio sobre diferentes umbrales de glucosa en diferentes razas, se concluyó que para lograr una sensibilidad del 90% con una tasa de falsos positivos del 10%, el umbral óptimo en las pacientes latinas es de 140 mg/dl. Pero si se prefiere aumentar la sensibilidad al 95% sin importar la tasa de falsos negativos, el umbral sería de 130 mg/dl.

La prueba de tolerancia a la glucosa (PTOG): es una prueba de 3 horas con 100 gramos de glucosa oral. Debe ser realizada después de una dieta de 3 días sin restricción de carbohidratos y con un ayuno previo de 8 a 14 horas, tiempo en el cual la paciente no puede comer ni beber (excepto agua) y debe guardar reposo por treinta minutos antes de la prueba. Para que esta prueba sea positiva requiere que dos o más valores estén aumentados. Cuando se encuentra un valor anormal, se debe repetir la PTOG en el próximo mes, porque un solo valor



elevado aumenta el riesgo de macrosomía y un tercio de estas pacientes cumplirán con los criterios diagnósticos para DMG.

Criterios de Carpenter y Coustan para considerar una prueba de tolerancia oral a la glucosa positiva son:

Glucosa en ayunas: mayor o igual 95 mg/dl

1 hora: mayor o igual a 180 mg/dl

2 horas: mayor o igual a 155 mg/dl

3 horas: mayor o igual a 140 mg/dl

TRATAMIENTO

Se fundamenta en la combinación de educación, la dieta, el ejercicio y el régimen farmacológico.

Debe haber una participación coordinada del equipo de trabajo que incluye, un Obstetra con experiencia en el tratamiento de estas pacientes, el médico general, el Endocrinólogo, el educador en diabetes, la Enfermera, el Nutricionista, el Cardiólogo y el Oftalmólogo. Recordando que el miembro más importante del equipo es la paciente.

Se debe evaluar las necesidades específicas de la embarazada, identificar las metas y como cumplirlas, teniendo en cuenta el ambiente social y cultural en el que ella se desenvuelve, sus patrones de alimentación y la presencia de complicaciones médicas que puedan afectar su plan de tratamiento.

Dieta y ejercicio

Con la dieta se pretende alcanzar un estado de glicemia normal, proveer fuentes de energía adecuadas, para promover una ganancia de

peso apropiada y evitar la cetosis materna, supliendo las necesidades nutricionales tanto de la madre como del feto, mientras se mantiene el control de la glicemia. Una reducción en la ingesta de grasas junto con la sustitución de carbohidratos complejos por carbohidratos refinados es ideal en el mantenimiento del perfil de glicemia durante la gestación. Se recomienda una disminución del 60% de los carbohidratos de la ingesta diaria. La evaluación de la ingesta calórica es similar en mujeres con DMG y diabetes pregestacional y su cálculo está basado en el índice de masa corporal antes de la gestación. Para mujeres con peso normal (IMC 20-25), la dieta debe contener 30 Kcal/kg, para aquellas mujeres con sobrepeso u obesidad (IMC > 25-34), se restringen las calorías a 25 Kcal/kg y para las pacientes con obesidad mórbida (IMC > 34), las calorías deben ser restringidas a 20 Kcal/kg o menos. El total de calorías diarias se reparten de la siguiente forma: 10-20% en el desayuno; 20-30% en el almuerzo; 30-40% en la cena y 10% entre cada merienda. Una restricción calórica del 30% en mujeres obesas esta asociada con la misma tasa de macrosomía que el de la población general. Cuando se realiza una dieta con restricción calórica, se pueden incrementar los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos (exacerbación de la cetosis), lo que requiere una evaluación diaria de las cetonas en la orina de la mañana, si esta es positiva se debe confirmar con una evaluación sanguínea.

Un programa moderado de ejercicios, mejora los niveles de glucosa y la sensibilidad a la insulina, y previene la ganancia excesiva de peso. Se recomienda ejercicios aeróbicos como caminar o nadar, en sesiones de 20 a 30 minutos, tres a cuatro veces por semana.

Se debe asegurar un buen monitoreo de la glucosa sanguínea. La ADA recomienda el automonitoreo, determinando la glucosa en ayunas y una o dos horas posprandial. Las metas a alcanzar son: glucosa en ayunas menor o igual a 95 mg/dl. Una hora posprandial menor o igual a



140 mg/dl. Y dos horas posprandial menor o igual a 120 mg/dl. Si con esta aproximación no se logran las metas, pasamos al próximo nivel.

Terapia farmacológica

Debe ser usada cuando no se alcanzan los objetivos de control glicémico con la dieta y el ejercicio. Las diferentes guías difieren en cuanto al umbral de glucosa en ayunas en el cual la terapia farmacológica podría ser iniciada. Algunos autores recomiendan un umbral de glucosa en ayunas de 95 o mayor, mientras que otros recomiendan un umbral de 105 o mayor. La mayoría de expertos recomiendan la iniciación de la droga con valores de glucosa posprandial mayor o igual a 120 mg/dl a las dos horas, o mayor o igual de 140 mg/dl a la hora. Alrededor del 30-50% de las pacientes con DMG requerirán terapia farmacológica, cuando no se alcanzan los objetivos del perfil glicémico después de dos semanas con dieta y ejercicio. La iniciación prematura de la insulina sin conocer si el control glicémico pudo haber sido alcanzado con la dieta y el ejercicio, causará un tratamiento innecesario. Cuando la DMG es diagnosticada después de las 30-33 semanas de gestación, y el tiempo es corto para alcanzar los objetivos de los controles glicémicos, la terapia farmacológica podría ser iniciada inmediatamente.

Insulina

La insulina humana es la recomendada en el embarazo, debido a la falta de datos sobre los nuevos análogos de insulina y su seguridad en el embarazo. El uso de la insulina en la paciente embarazada busca semejar la secreción fisiológica de la insulina. La insulina basal es reemplazada por la administración de insulina NPH, antes del desayuno y al acostarse. Para reemplazar a la insulina fisiológica relacionada con

las comidas, se usa la insulina lispro antes de las comidas (0-15 minutos) o la insulina regular (30-40 minutos). Este esquema es el fundamento para el uso de la terapia intensificada (múltiples inyecciones al día) versus la terapia convencional (una o dos inyecciones al día). El cálculo de la dosis de la insulina en DMG, se basa en el IMC antes del embarazo. Para pacientes no obesas la dosis adecuada es de 0.8 U/Kg, y para las obesas 0.9-1 U/Kg, luego se multiplica el peso actual del embarazo por la cantidad de insulina requerida. La dosis total de insulina se reparte de la siguiente forma, dos tercios administrados en la mañana, con una relación 2:1 de NPH/regular, y un tercio es administrado con la cena y al acostarse, con una relación 1:1 de NPH/regular. Si después de 3 a 7 días la paciente no alcanza el control glicémico, se incrementa la dosis total en un 10 a 20% y se sigue ajustando a necesidad.

Hipoglicemiantes orales

Varios agentes orales pueden ser una alternativa a la terapia con insulina, debido a su fácil administración y satisfacción de la paciente. Solo el gliburide ha sido ampliamente estudiado en DMG. Perteneció al grupo de las sulfonilúreas, cuya acción fundamental es incrementar la secreción de insulina, disminuir la producción hepática de glucosa y mejorar la sensibilidad a la insulina. Cruza la placenta en concentraciones insignificantes. En madres tratadas con gliburide, no se detectó droga en el cordón umbilical de sus neonatos. Debido a esto, no produce hipoglicemia neonatal, ni anomalías fetales. Además, la mayoría de pacientes con DMG se diagnostican entre las 24 y 28 semanas de gestación, por lo tanto el feto no se expone a la droga en el periodo de organogénesis. En raros casos de diagnóstico temprano (DM2), los datos sugieren que la administración de gliburide o la metformina no incrementan la tasa de anomalías.



Su inicio de acción es aproximadamente 4 horas, con una duración de la acción de 10 horas. Después de alcanzar el umbral terapéutico, la droga cubre los requerimientos basales y el aumento posprandial de glicemia. Se inicia con una dosis de 2.5 mg oral en la mañana. Si no se alcanza el control glicémico, se aumenta 2.5 mg a la dosis de la mañana. Si después de 3 a 7 días no se ha logrado la meta, se adicionan 2.5 mg en la noche, luego se aumenta de a 5 mg hasta una dosis diaria máxima de 20 mg/día, si aun no se logran los objetivos, se inicia la terapia con insulina. Los estudios disponibles muestran que los agentes hipoglicemiantes, son comparables a la insulina en alcanzar los niveles establecidos sobre el control glicémico y el resultado del embarazo. El doctor Langer, comparó el uso de gliburide contra la insulina estándar en 404 pacientes con DMG, no encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto al control glicémico, la concentración de insulina en el cordón umbilical, la incidencia de macrosomía, el incremento del índice ponderal, fetos grandes para la edad gestacional, complicaciones metabólicas, respiratorias, ni parto por cesárea. En todos los niveles de severidad, el gliburide y la insulina tenían tasas similares en cuanto al control glicémico y los resultados del embarazo.

Sin embargo la FDA aún no ha aprobado el uso de gliburide en el tratamiento de la diabetes gestacional. Actualmente se realizan estudios con metformina y acarbose en la prevención y el tratamiento de esta entidad.

Evaluación fetal

En las pacientes con diabetes gestacional controlada con dieta se le debe iniciar la vigilancia fetal a las 40 semanas con NST o perfil biofísico dos veces por semana. Esta vigilancia se debe iniciar a las 32 semanas si la paciente ha tenido un mortinato previo, es tratada con terapia farmacológica o ha desarrollado hipertensión durante el embarazo.

Si los niveles de glucemias se han controlado, se puede permitir el embarazo hasta la fecha probable de parto. Pero si no ha sido controlada, el parto electivo puede ser considerado a las 38-39 semanas de edad gestacional. Si se va a terminar la gestación antes de las 39 semanas, se debe hacer amniocentesis para valorar la maduración fetal. Se prefiere la vía vaginal, recurriendo a la cesárea solo por indicaciones obstétricas, se debe considerar en aquellos fetos con peso estimado mayor de 4500 gramos.

A las pacientes con historia de DMG se les debe realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gramos a las seis semanas posparto, para reevaluar su estado glicémico. En la mayoría de pacientes, la hiperglicemia se resuelve en este período, pero cerca de un 10% cumplirán con los criterios de la ADA para diabetes tipo 2. Este momento es ideal para asesorar a la paciente sobre hábitos de vida saludables, reforzar la dieta y el ejercicio y todas aquellas medidas encaminadas a prevenir el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2.

CONCLUSIÓN

La identificación de aquellas pacientes con diabetes gestacional, la asesoría y el tratamiento adecuado con dieta, ejercicio y terapia farmacológica cuando lo requieran, hacen de la diabetes gestacional una entidad con buen pronóstico materno y fetal.

LECTURAS RECOMENDADAS

Management of Gestational Diabetes: Pharmacologic Treatment Options and Glycemic Control Oded Langer, MD, PhD.
Endocrinol Metab Clin N Am 35 (2006) 53-78.



- Gestational Diabetes: A Review of the Current Literature and Guidelines. CME Program. Hollander, Martine H. MD, Paarlberg, K Marieke MD, PhD; Huisjes, Anjoke J. M. MD Obstetrical & Gynecological Survey. 62(2):125-136, February 2007.
- Gestational diabetes: A danger to mother and baby. Feature. , Jean Rn, Cde, Bsn; Cox, Joanne M. Rn., C. Cnor, Mslpn. 3(3):36-43, May/June 2007.
- Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Mellitus in Pregnancy. Russell, Michelle A. MD, Mph; Carpenter, Marshall W. MD; Coustan, Donald R. MD. Clinical Obstetrics & Gynecology. 50(4):949-958, December.2007.
- Gestational diabetes: The consequences of not treating Oded Langer, MD, PhD, Yariv Yogev, MD, Orli Most, MD, Elly M. J. Xenakis, MD American Journal of Obstetrics and Gynecology (2005) 192, 989-97.
- Glyburide for the management of gestational diabetes: Risk factors predictive of failure and associated pregnancy outcomes Meredith Rochon, MD, Larry Rand, MD, Lisa Roth, MD, Sreedhar Gaddipati, MD. American Journal of Obstetrics and Gynecology (2006) 195, 1090-4
- Insulin Analogues in the Treatment of Diabetes in Pregnancy Charanpal Singh, MD, Lois Jovanovic, MD. Obstet Gynecol Clin N Am. 34 (2007) 275-291-
- Normal Glucose Tolerance and Gestational Diabetes Mellitus What is in between? Graziano Di Cianni, MD Giuseppe Seghieri, MD, Cristina Lencioni, MD. Diabetes Care 30:1783-1788, 2007
- Oral Anti-Hyperglycemic Agents for the Management of Gestational Diabetes Mellitus. Oded Langer, MD, PhD. Obstet Gynecol Clin N Am 34 (2007) 255-274

Screening for gestational diabetes: Different cut-offs for different ethnicities? Tania F. Esakoff, MD,* Yvonne W. Cheng, MD, Aaron B. Caughey, MD, MPP, M American Journal of Obstetrics and Gynecology (2005) 193, 1040-4.