

Capítulo 14

Tratamiento farmacológico de la diabetes durante la gestación

Jader Gómez Gallego

Ginecólogo y obstetra del HUSVF y Clínica Prado
Docente del departamento de Ginecología y Obstetricia de la
Universidad de Antioquia

Introducción

La insulinoterapia se introdujo hace casi 100 años y probablemente es aún, uno de los hitos fundamentales en la atención del embarazo de una mujer diabética. Antes de su descubrimiento, se desaconsejaba el embarazo, por que se acompañaba de una alta probabilidad de mortalidad materna y fetal.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la diabetes explican que las tasas de mortalidad perinatal cuando se realiza una atención óptima se aproximen a las de la población sana. En gran medida esta mejoría obedece a las medidas clínicas para mejorar el control glucémico materno tanto antes de la concepción como durante la gestación.

Fisiología de la insulina durante la gestación

El embarazo normal se ha definido como un estado "diabetógeno", por el incremento progresivo de los niveles posprandiales de glucosa y la mayor respuesta a la insulina al final de la gestación.

El embarazo temprano es un tiempo de sensibilidad aumentada a la insulina y con más bajos niveles de glucosa (como consecuencia de las náuseas y la captación de glucosa por el feto). El principio de la gestación se podría considerar como un estado anabólico, debido al aumento en las reservas maternas de grasa y a la disminución en la concentración de los ácidos grasos libres, sobre todo entre las mujeres con un peso normal o con obesidad.

La mayoría de las mujeres con DM1 tendrán durante este período de tiempo unos requerimientos de insulina más bajos, y un riesgo aumentado de hipoglucemias. Dicha situación se revierte rápidamente aproximadamente a las 16 semanas de gestación, cuando se aumenta la resistencia a la insulina de manera exponencial (a 2 o 3 veces los requerimientos preprandiales).

Se ha descrito un aumento del 30 % en la producción hepática materna de glucosa en ayunas conforme avanza el embarazo. La sensibilidad tisular a la insulina depende del hígado y de los tejidos periféricos, sobre todo del músculo esquelético. Los requerimientos de insulina decrecen al final del tercer trimestre con el envejecimiento placentario; una rápida reducción de los requerimientos de insulina puede indicar el desarrollo de insuficiencia placentaria.

En pacientes con función pancreática normal, la producción de insulina es suficiente para cumplir con el reto de la resistencia fisiológica a la insulina que implica el embarazo, y para mantener los niveles normales de glucosa sanguínea; sin embargo, en pacientes con diabetes, si no se ajusta el tratamiento apropiadamente, ocurre hiperglucemia.

La diabetes complica el 6% - 9% de las gestaciones. La gran mayoría de los casos corresponden a diabetes mellitus gestacional (90%). La prevalencia global de todas las formas de diabetes durante la gestación se ha incrementado debido al incremento en la obesidad y al cambio en los criterios diagnósticos para la diabetes mellitus gestacional (DMG). La gran mayoría de los estudios enfatizan que la gravedad de la hiperglucemia es clínicamente importante con respecto a los riesgos maternos y fetales a corto y largo plazo.

La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) está aumentando rápidamente en todos los grupos poblacionales. La Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) estima que la diabetes afecta a 415 millones de personas globalmente y proyecta un incremento a 642 millones de personas para el año 2040.

La hiperglucemia durante el embarazo (HIP, por sus siglas en inglés) es una condición médica muy común que comprende:

- Pacientes con diabetes mellitus pregestacional (DMP), responsable de < 5 % de los casos: diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2); y que normalmente preceden al embarazo.
- Pacientes con hiperglucemia detectada por primera vez durante la gestación, responsable de > 95% de los casos. Dependiendo de los niveles de la glucemia, la hiperglucemia detectada por primera vez durante la gestación, se puede clasificar como:

- Diabetes en el embarazo (DIP, por sus siglas en inglés). Se considera que la paciente tiene una diabetes manifiesta (DIP) si sus niveles de glucosa plasmática durante el embarazo están por encima de los umbrales considerados diagnósticos por la Organización Mundial de la Salud (OMS por sus siglas en inglés). Los cuales aparecen descritos más adelante en el texto como criterios estándar para el diagnóstico de diabetes.

Si la paciente no tiene cetoacidosis u otra evidencia que sugiera una DM1, los casos se asumen como DM2. Algunos de ellos, sin embargo, pueden ser secundarios a otras patologías como la enfermedad pancreática, por ejemplo; o de causa monogénica llamada de manera colectiva *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY, por sus siglas en inglés).

- Diabetes mellitus gestacional (DMG). Por muchos años la DMG ha sido definida como cualquier grado de intolerancia a la glucosa, que se reconoce por primera vez durante la gestación sin considerar el grado de hiperglucemia.

Esta definición facilita una estrategia uniforme para la detección y clasificación. *La American Diabetes Association* (ADA, por sus siglas en inglés) en el consenso publicado este año, considera que esta definición tiene serias limitaciones. Menciona que muchos, quizás la mayoría de los casos de DMG representan hiperglucemia preexistente que se detecta por la tamización rutinaria realizada durante la gestación (y que no se realiza de manera extendida a las mujeres en edad reproductiva no gestantes).

La razón fundamental para dar tratamiento a las pacientes con HIP es prevenir o reducir las complicaciones maternas, fetales y neonatales. En pacientes con DMP, la hiperglucemia no controlada al momento de la concepción y la embriogénesis, puede llevarlas a altas tasas de aborto y malformaciones congénitas mayores; y en etapas más avanzadas de la gestación, al desarrollo de macrosomía fetal, trabajo de parto prematuro, parto obstruido, distocia de hombros y cesárea.

La principal meta del tratamiento de la diabetes durante el embarazo es minimizar los eventos adversos maternos y fetales relacionados con la hiperglucemia; y para la HIP es lograr, y mantener la normo glucemia. El tratamiento debe ser suficientemente intenso para evitar la hiperglucemia pre y posprandial, pero evitando el desarrollo de hipoglucemia. Se debe garantizar el control metabólico para prevenir la ocurrencia o progresión de la diabetes y sus complicaciones en la madre, además, para asegurar la sobrevida y el desarrollo y crecimiento normales en el feto.

Las epidemias en curso de obesidad y diabetes han llevado a que haya más mujeres en edad reproductiva con DM2, y a un aumento en el número de gestantes con DM2 con embarazos tempranos que no tienen diagnóstico preconcepcional de dicha patología; por lo tanto, parece razonable tamizar a las mujeres con factores de riesgo para DM2 en su visita inicial del control prenatal, usando los criterios diagnósticos estándar. La ADA recomienda hacerlo en todas aquellas pacientes que cumplan los siguientes criterios:

1. Que tengan sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal ≥ 25 kg/m²) con uno o más de los siguientes factores de riesgo:
 - a. Antecedente familiar de diabetes en primer grado de consanguinidad.
 - b. Pertenezcan a raza de alto riesgo (afroamericanos, latinos, nativos americanos, islas del pacífico).
 - c. Que tengan antecedentes de enfermedad cardiovascular, hipertensión ($\geq 140/90$ mmHg) o que reciban tratamiento para hipertensión.
 - d. Que tengan niveles de HDL colesterol < 35 mg/dL y/o niveles de triglicéridos > 250 mg/dL.
 - e. Que tengan síndrome de ovario poliquístico.
 - f. Inactividad física.
 - g. Que tengan otras condiciones clínicas asociadas con insulino resistencia (obesidad mórbida, acantosis nigricans).

2. Pacientes con prediabetes (A1c $\geq 5,7\%$, inadecuada tolerancia a la glucosa (IGT, por sus siglas en inglés) o inadecuada glucemia de ayuno (IFG, por sus siglas en inglés) deberían tamizarse anualmente.

3. Pacientes que tengan antecedente de DMG (deben tener tamización permanente al menos cada 3 años).

Los criterios estándar para el diagnóstico de diabetes son:

1. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Ayuno se define como la no ingestión calórica por al menos durante 8 horas, o
2. Glucosa plasmática 2 horas pos prueba de tolerancia oral con una carga de glucosa de 75 g: ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), o

3. A1C V 6,5 % (48 mmol/mol), o
4. En una paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia, una glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

En la ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere el resultado de dos pruebas anormales tomadas de la misma muestra o en dos muestras separadas de la misma prueba. Las pacientes que se diagnostican como diabéticas por los criterios estándar, se deben clasificar como diabetes que complica al embarazo (la mayoría DM2 y raramente DM1).

Farmacoterapia

Insulina

Los requerimientos diarios de insulina varían conforme avanza la gestación. Los estudios observacionales han demostrado que, después de un aumento en el primer trimestre temprano en los requerimientos de insulina (entre las 3-7 semanas de gestación), hay a menudo una disminución significativa en el primer trimestre tardío y el segundo trimestre temprano (entre las semanas 7-15 de gestación), seguido por un aumento durante el resto de la gestación especialmente entre las semanas 28-32). Luego hay una estabilización o incluso una pequeña disminución al final del tercer trimestre.

Durante el embarazo temprano, los cambios en los requerimientos de insulina reflejan la disminución en la ingesta calórica en pacientes con náuseas y vómitos, los cambios relacionados con el embarazo en la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, así como también los esfuerzos de la paciente y del médico por mejorar el control glucémico.

Durante el segundo y el tercer trimestres, la captación de glucosa por el feto y la placenta disminuyen los niveles de glucosa en ayunas, mientras las hormonas placentarias diabotogénicas incrementan la resistencia a la insulina y promueven la hiperglucemia posprandial.

Tipos de Insulina. El uso de preparaciones de insulina con baja antigenicidad minimiza el transporte transplacentario de

complejos anticuerpos anti insulina - insulina metabólicamente activos. A este respecto, vale la pena señalar que la insulina humana es la menos inmunogénica de las preparaciones que se encuentran comercialmente disponibles.

Actualmente contamos con los siguientes tipos de insulina:

Insulinas de acción rápida y corta acción. Los tres análogos de la insulina de acción rápida (Lispro, Aspártica, Glulisine) son comparables en inmunogenicidad a la insulina humana regular de corta acción; pero se administran de manera subcutánea. Únicamente las insulinas Lispro y Aspártica se han investigado durante la gestación y han demostrado tener un perfil de seguridad aceptable, mínimo paso a través de la placenta y sin evidencia de teratogenicidad. Estos dos análogos de insulina también reducen los riesgos de hiperglucemia e hipoglucemia posprandial retardada, cuando se comparan con la insulina humana regular.

Insulinas de acción intermedia. Hay guías que prefieren el uso de insulina NPH durante el embarazo. Su seguridad y efectividad durante la gestación están soportados por numerosos estudios observacionales publicados durante décadas. Sus dosis pueden ser ajustadas con frecuencia y en respuesta a las variables de la ingestión calórica y de la sensibilidad a la insulina durante la gestación.

- NPH: se presenta en una suspensión turbia de pH neutro con protamina en amortiguador de fosfato.

Los análogos de la insulina de larga acción. Detemir y Glargina, no han sido estudiadas en extenso por estudios aleatorizados durante la gestación. Una desventaja de este tipo de análogos es que su actividad permanece constante durante 24 horas, y este nivel de actividad puede no ser óptimo para cubrir las necesidades basales durante el día o la noche. Se presentan como soluciones claras y para aplicación subcutánea; la insulina Glargina tiene pH ácido y la insulina Detemir tiene pH neutro.

- Detemir: por ser de acción larga esta sujeta a limitaciones para su titulación durante el curso de un período de 24 horas. En el año 2012 la Federal Drug Administration (FDA, por sus siglas en inglés) la reclasificó como un medicamento categoría B durante la gestación; y por tanto su uso se considera seguro, eficaz y con mínimo o nulo paso transplacentario.

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

- **Glargina:** su paso transplacentario es probablemente mínimo o ausente. No hay estudios aleatorizados controlados con su uso durante el embarazo. Sin embargo, hay datos de estudios observacionales que indican que no tiene efectos adversos sobre el embarazo o sobre la salud del recién nacido.

Una de las principales preocupaciones con su uso, es su incrementada afinidad (6,5 veces) por el receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1R, por sus siglas en inglés); teóricamente por este mecanismo tiene el potencial de promover el crecimiento de los tejidos fetales y de acelerar la retinopatía materna.

- **Degludec:** es un análogo de insulina de acción larga que entró en el mercado europeo en el año 2013. Las pacientes no gestantes con DM1 tratadas con Degludec, tienen tasas más bajas de hipoglucemia y una mayor reducción en los niveles de glucemia en ayunas comparados con Glargina y Detemir. Su seguridad y eficacia durante la gestación no han sido estudiadas.

Se recomienda aplicarla una o dos veces al día para lograr un estado basal de equilibrio. Tiene una vida media de > 25 horas, el inicio de acción ocurre en 30-90 min y su duración de acción excede las 42 horas. Puede causar hipoglucemia materna grave en los primeros días posparto, debido a la caída abrupta en los requerimientos de insulina en dicho período.

Sin embargo, el Degludec ha sido usado como una formulación fuera de contexto durante la gestación, por pacientes que escogieron continuar con su prescripción preconcepcional. En los reportes de casos de mujeres con DM1 tratadas con insulina Degludec, ninguno de los recién nacidos tuvo malformaciones congénitas.

Cuando aconsejamos a una mujer gestante en su primer trimestre, y que usa insulina Degludec, las opciones son: cambiarla por otra insulina de larga acción que sea aceptada para su uso durante el embarazo, con el riesgo de tener alteraciones en el control glucémico por al menos una o dos semanas; o continuar el tratamiento con Degludec en una dosis diaria.

Hay pequeños estudios de cohorte que reportan resultados similares de la gestación con Degludec y Glargina, y que sugieren que las pacientes que las usan de manera preconcepcional, lo pueden continuar durante el embarazo.

Debemos esperar los resultados del estudio EXPECT (estudio multicéntrico aleatorizado controlado) en mujeres gestantes con DM1 que compara, la seguridad y eficacia de la insulina Degludec con la insulina Detemir, ambas combinadas con la insulina Aspártica (análogo de Insulina de acción rápida).

Farmacocinética de las preparaciones de insulina más comúnmente usadas.

Las preparaciones comerciales de insulina difieren con respecto al tiempo, inicio y duración de su actividad biológica. En la **tabla 1** se resumen algunos de dichos aspectos:

Tabla 1. Farmacocinética de las preparaciones de insulina más comunes.

Tipo de Insulina	Tiempo de presentación de la acción	Efecto Pico	Duración aproximada de la acción*	Categoría de la FDA para su uso en el embarazo
Lispro, Aspártica, Glulisine	3-15 min	45-75 min	2-4 horas	B: Aspártica, Lispro C: Glulisine
Regular	30 min	2-4 horas	5-8 horas	B

Tabla 1. Continúa en la siguiente página.

Tipo de Insulina	Tiempo de presentación de la acción	Efecto Pico	Duración aproximada de la acción*	Categoría de la FDA para su uso en el embarazo
NPH	2 horas	4-12 horas	8-18 horas (duración usual: 12 horas)	B
Glargina	2 horas	No pico	20- >24 horas	C
Detemir	2 horas	3-9 horas	6-24 horas**	B
NPL	2 horas	6 horas	15 horas	
Degludec	2 horas	No pico	40 horas	C

NPH: Neutral Protamine Hagedorn

NPL: Neutral Protamine Lispro

*La acción para disminuir la glucosa puede variar considerablemente entre individuos o en el mismo individuo

** La duración de acción es dosis dependiente. En dosis más altas (≥ 0.8 U/kg) la duración promedio de la acción es más larga y menos variable (22-23 horas)

Uso de la insulina en pacientes gestantes con DMP. La insulina permanece como el medicamento preferido para el tratamiento de las pacientes con DMP y varias sociedades médicas lo avalan como el tratamiento de primera línea en DMG. Las decisiones con respecto al tipo de insulina, el tiempo de administración y la frecuencia de las dosis se fundamentan en los patrones glucémicos individuales. La meta de la terapia insulínica exógena es simular el perfil fisiológico que tiene la insulina en respuesta al consumo de los alimentos, y a las demandas metabólicas para lograr y mantener la euglucemia.

La meta del tratamiento con insulina de la DMP es lograr niveles de glucosa capilar entre 70 mg/dL y 110 mg/dL sin que la paciente presente hipoglucemia.

En pacientes con DM1 se aconseja dar una insulina basal (que puede ser de acción intermedia o larga), para suprimir la gluconeogénesis hepática en el estado de ayuno. Para este propósito se usa de manera muy frecuente la insulina NPH. Una alternativa es el análogo de acción intermedia Detemir (Levemir), con el cual se obtienen resultados similares sin aumentar el riesgo de hipoglucemia.

No se recomienda como tratamiento de primera línea el inicio de insulina Glargina (Lantus), pero si la paciente ya la estaba usando desde antes, la puede continuar como una insulina basal de una sola aplicación diaria.

Se necesita además con frecuencia, la dosificación con bolos de análogos de insulina de acción corta antes de las comidas, para simular la secreción de insulina prandial. Tanto la insulina Lispro (Humalog) como la insulina Aspártica (Novolog), son seguras para su uso durante la gestación; con ambas se ha demostrado un mejor control de la glucemia posprandial que con la insulina regular.

Son esquemas aceptables para el manejo. Regímenes de inyecciones múltiples diarias y la infusión subcutánea continua. El tratamiento se debe individualizar para optimizar el control glucémico, ya que no hay estudios aleatorizados que demuestren cual es el esquema de múltiples dosis óptimo.

Dosificación de la insulina:

- Esquema de múltiples inyecciones diarias: tres o cuatro inyecciones diarias para pacientes con DM1. Los requerimientos de insulina durante el primer trimestre son similares a aquellos previos al embarazo; se basan en el peso y varían con la edad gestacional. La dosificación se puede ajustar continuamente según los resultados del auto monitoreo y de los valores de la hemoglobina glicada (HbA1c).

Según el trimestre de la gestación, los requerimientos de insulina total al día en las gestantes con DM1 son:

- 0,7 UI/kg en el primero
- 0,8 UI/kg: entre las 13 – 28 semanas de gestación.
- 0,9 UI/kg: entre las 29 – 34 semanas de gestación.
- 1,0 UI/kg: entre las 35 semanas y el término de la gestación.
- Las pacientes con obesidad mórbida pueden necesitar dosis iniciales entre 1,5 – 2,0 UI/kg para superar la resistencia a la insulina propia de su condición.

Aproximadamente el 50 % de la dosis total se administra como insulina de acción rápida (ejemplo: Lispro o Aspártica) antes de cada comida; y el otro 50% se administra como una insulina de acción intermedia (NPH) dos veces al día. Para la mayoría de las gestantes, cada dosis antes de comidas corresponde aproximadamente con 0,15 veces su peso en kilos.

La dosis basal se calcula como 0,45 veces el peso de la paciente en kilos, repartida en 2 dosis iguales de insulina NPH (am: antes del desayuno y pm: antes de la cena o al acostarse – lo que funcione mejor para evitar la hipoglucemia nocturna).

En pacientes con DM2 los requerimientos de insulina en el primer trimestre son similares a las no gestantes, pero luego los requerimientos se aumentan. Durante la segunda mitad de la gestación, los requerimientos de insulina se incrementan desproporcionadamente cuando se comparan con mujeres con DM1. Se ha descrito por ejemplo, que las dosis de insulina en el tercer trimestre fueron de 1,6 UI/kg/día en DM2 comparado con 1,2 UI/kg/día en DM1.

La insulina es el medicamento preferido para el tratamiento de las pacientes gestantes con DM2, debido a que no cruza la placenta y a que los medicamentos orales son generalmente insuficientes para superar la resistencia a la insulina que tienen estas pacientes.

Las pacientes deberían idealmente recibir un esquema de tratamiento basal/bolos, en el cual < 50 % de la dosis total diaria debe ser dada como insulina basal, y > 50 % como insulina prandial adaptada a la hora y el tamaño de la comida. Durante el primer trimestre de la gestación (al igual que las pacientes con DM1), las pacientes pueden necesitar menos insulina.

En el segundo trimestre, hay un rápido aumento de la resistencia a la insulina que hará necesario titularla con periodicidad de dos veces a la semana o semanal, para mantener las metas del control glucémico. Al final del tercer trimestre puede haber una nivelación o una pequeña disminución en los requerimientos de la insulina.

Aunque el control glucémico se puede lograr más fácil en pacientes gestantes con DM2 que en las DM1; en las pacientes con DM2 los requerimientos relativos de insulina son muchos más altos durante la gestación y caen dramáticamente después del parto. La sensibilidad a la insulina se incrementa con el parto (se presenta el alumbramiento placentario) y retorna a los niveles pregestacionales en la primera y segunda semanas posparto.

La mayoría de las pacientes con DM2 pueden suspender el tratamiento insulínico en el período posnatal inmediato. Hay que poner especial cuidado en las pacientes que continúan el uso de insulina en el posparto, para evitar el desarrollo de hipoglucemias, ya que tienen factores precipitantes como la lactancia materna y patrones erráticos de sueño y alimentación.

- Infusión de insulina subcutánea continua:

Los metanálisis de los estudios aleatorizados y los estudios de cohortes no han demostrado una clara mejoría de los resultados maternos o fetales con su uso. Hay riesgo de cetoacidosis diabética por desconexión accidental del catéter; y, además, mayor ganancia de peso durante la gestación. Hay, por tanto, inadecuada evidencia para recomendar su uso sobre el esquema de múltiples dosis.

En general si la gestante lo venía usando con efectividad antes de la gestación, no hay necesidad de discontinuarlo. Aún las pacientes con buen control glucémico pueden esperar un aumento de tres veces en los requerimientos de insulina desde la preconcepción hasta la semana 36 de gestación.

Muchos expertos no inician esta forma de tratamiento durante la gestación, ya que no ha demostrado proveer resultados superiores sobre otras formas de tratamiento, además, los catéteres son difíciles de manejar con el abdomen grávido y tienen alto costo.

Implicaciones de la disminución en los requerimientos de insulina. Los requerimientos de insulina caen algunas veces, después de la semana 35 de gestación, esto se observa más a menudo en pacientes con DM1 que en mujeres con DMG o DM2 o en mujeres con DM1 de larga duración. Si se presenta una caída en las dosis de insulina mayor del 5 % - 10 %, se debe evaluar el bienestar fetal y buscar condiciones médicas u otros factores que puedan explicar la caída.

Una disminución de los requerimientos de insulina ≥ 15 %, está asociada de una manera débil con insuficiencia placentaria y con condiciones maternas como disminución de la ingestión alimentaria o presencia de vómitos. Si se confirma el bienestar fetal, dicha caída en los requerimientos de insulina no se relaciona con resultados adversos fetales y no constituye una indicación para el nacimiento.

Se han reportado caídas de hasta un 30 % en los requerimientos de insulina con buenos resultados del embarazo. La necesidad reducida de insulina puede estar relacionada con el incremento en las demandas del feto por la glucosa de la madre, aumento en la sensibilidad de la paciente a la insulina en estados de ayuno, y a una disminución en los niveles séricos de la somatomamotropina coriónica humana (lactógeno placentario) que se ha observado en pacientes con DMG.

Hipoglucemiantes orales

El uso de los hipoglucemiantes orales para el tratamiento de las pacientes gestantes con DM2, permanece controvertido debido a que estos medicamentos cruzan la barrera placentaria y carecen de estudios adecuados de su perfil de seguridad a largo plazo.

La ADA aconseja discontinuar este tipo de medicamentos antes de la gestación, pero advierte que no es conveniente hacerlo durante el primer trimestre, porque se puede alterar el control metabólico. Recomienda el inicio de insulina tan pronto como sea posible, ya que hay preocupación con respecto a que los anti hiperglucemiantes orales provean un adecuado control glucémico durante toda la gestación, y por las implicaciones que tiene el hecho de que presenten paso transplacentario causando efectos potenciales fetales y neonatales.

La ADA considera que la insulina es el medicamento de elección para el tratamiento de la DMP durante la gestación. El American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG, por sus siglas en inglés), también recomienda el tratamiento insulínico y manifiesta que el uso de los medicamentos orales para el control de la DM2 durante la gestación, se debe limitar e individualizar hasta que haya más datos sobre su seguridad y eficacia.

Los metaanálisis, no han encontrado evidencia de un riesgo aumentado de malformaciones fetales mayores cuando se da Metformina durante el primer trimestre de la gestación. Las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE, por sus siglas en inglés), mencionan que la Metformina puede ser usada en mujeres con DMP de manera adjunta o como una alternativa a la insulina.

Una revisión sistemática y los metaanálisis de estudios aleatorizados que comparan el uso de Gliburide, Metformina e insulina en pacientes con DMG, han presentado una convincente evidencia, que el Gliburide funcionó menos bien que Metformina o insulina, con tasas más altas de macrosomía fetal e hipoglucemia neonatal.

La mayoría de las pacientes gestantes con DM2 toman hipoglucemiantes orales antes de la gestación. La Metformina y el Gliburide son los dos únicos medicamentos orales, considerados seguros para su uso durante el embarazo. Se usan como alternativa de tratamiento en las pacientes que rehúsan el uso de la insulina. El uso de Metformina en mujeres gestantes con DM2, ha sido evaluado en unos pocos y pequeños estudios observacionales y aleatorizados. La monoterapia con Metformina en pacientes con diabetes manifiesta, puede no lograr el control glucémico; pero se puede considerar su uso concomitante en pacientes con altos requerimientos de insulina, o en aquellas que muestran una rápida ganancia de peso.

Se recomienda como el tratamiento de primera línea en pacientes no gestantes con DM2. Actúa sobre el metabolismo mitocondrial y reduce las vías celulares de la gluconeogénesis hepática. Mejora la sensibilidad a la insulina particularmente en el hígado, sin ganancia de peso excesiva o hipoglucemia significativa. Aunque mejora la resistencia a la insulina, actúa primariamente a nivel hepático, mientras que el incremento de la resistencia a la insulina durante la gestación es principalmente periférico.

Parece haber una asociación biológica plausible entre el uso de la Metformina y la disminución del riesgo de trastornos hipertensivos durante la gestación. La Metformina disminuye la secreción in vitro desde los tejidos humanos de fms-like tyrosine kinasa 1 soluble y endoglina, y también mejora la disfunción endotelial, produciendo vasodilatación y angiogénesis.

Cruza libremente la placenta, pero no parece haber riesgos para el feto asociados con su uso. Cuando se usa durante el primer trimestre de la gestación, se asocia con un riesgo bajo de aborto y no aumenta la incidencia de malformaciones fetales. Su uso en mujeres obesas no diabéticas reduce el riesgo de preeclampsia y macrosomía fetal. Estos beneficios no se han demostrado en mujeres con DMP.

Pero a pesar de estas ventajas, hay también varias preocupaciones con su uso en DMG como: el inadecuado control glucémico, que hace necesario el uso de insulina en aproximadamente la mitad de las mujeres tratadas, y su extenso paso transplacentario al feto con su efecto a largo plazo.

Tanto el Gliburide como la Metformina, fallan en el control de la diabetes con más probabilidad en las pacientes de mayor edad, con glucemia de ayuno más altas, y con diagnóstico temprano de DMG. Según el último protocolo de la ADA, el Gliburide y la Metformina fallaron para proveer adecuado control glucémico en 23 % y 25 % - 28 % respectivamente de las pacientes con DMG que los recibieron para su tratamiento.

La depuración de la Metformina está aumentada durante la gestación.

Tratamiento farmacológico de la dmg

Alrededor del 70 % - 85 % de las pacientes con DMG se controlan con dieta y ejercicio solamente, y el resto, necesitarán el inicio de tratamiento farmacológico para lograr el control metabólico. Se recomienda el inicio de los medicamentos cuando más del 30 % de las dextrometrías están alteradas (según recomendación de expertos):

- Dextrometría en ayunas > 95 mg/dL (5,3 mmol/L)
- Dextrometría 1 hora posprandial > 140 mg/dL (7,8 mmol/L)
- Dextrometría 2 horas posprandial > 120 mg/dL (6,7 mmol/L)

Hay dos opciones farmacológicas para su tratamiento: la insulina (y algunos de sus análogos) y medicamentos antihiperoglucemiantes. Algunos expertos recomiendan que el tratamiento de elección es la insulina y dejan a los medicamentos antihiperoglucemiantes orales para pacientes que no logran el control metabólico con la dieta, o que no aceptan el tratamiento con insulina, o que, aunque se apliquen insulina no son capaces de cumplir las recomendaciones para su uso adecuado.

Las revisiones sistemáticas de la literatura han descrito que ambas aproximaciones pueden ser efectivas. Aunque hay una tendencia a la hipoglucemia con el uso de insulina; y algunas mujeres con los medicamentos orales necesitan suplementarse con insulina para lograr y mantener la euglucemia.

La insulina es la primera línea de tratamiento recomendada en países como Estados Unidos (E.U) y Canadá; mientras la terapia oral es la primera línea de tratamiento en el Reino Unido (a menos que las glucemias estén marcadamente elevadas). La insulina se administra en inyecciones múltiples diarias, aunque la infusión subcutánea continua, puede ser una alternativa potencial. Hay evidencia creciente que sugiere que los análogos de la insulina (de corta y de larga acción) son alternativas seguras a la insulina humana.

El ACOG y la ADA recomiendan el uso de insulina para el tratamiento de la DMG, pero han aprobado el uso de los medicamentos antihiperoglucemiantes orales: Metformina y Gliburide. En los EU tales medicamentos no han sido aprobados para el tratamiento de la DMG por la FDA.

El ACOG recomienda el uso de Metformina sobre el Gliburide en pacientes con DMG, que no desean usar insulina o en aquellas que el personal de salud piensa que no la van a usar de manera segura.

La sociedad de medicina materno fetal de Estados Unidos (SMFM, por sus siglas en inglés), recomienda que las pacientes con DMG en quienes no se controla la hiperglucemia de manera adecuada con la dieta, inicien Metformina como una alternativa de tratamiento de primera línea.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) recomienda el uso de los medicamentos antihiperoglucemiantes orales como tratamiento de primera línea en pacientes con DMG, que tienen glucemias en ayunas bajas y recomienda usar la insulina en pacientes a quienes se les realizó el diagnóstico de DMG antes de las 20 semanas de gestación, las que necesitan tratamiento farmacológico para el control glucémico y que tengan más de 30 semanas, las que tengan glucemia de ayuno mayor de 110 mg/dL (6,1 mmol/L), glucemia 1 hora posprandial > 140 mg/dL (7,8 mmol/L) o con ganancia de peso durante la gestación mayor de 12 kg.

Insulina

Los estudios de Bonomo M et al y Rossi Gabriele et al, sugieren prescribir insulina a un subgrupo de mujeres con evidencia indirecta de hiperinsulinemia fetal (aquellas que tienen en la ecografía gestacional una circunferencia abdominal fetal > del percentil 75 durante el inicio del tercer trimestre), como una estrategia que permite el tratamiento específico de las pacientes con el mayor riesgo de tener un bebé con macrosomía.

No es necesario hospitalizar a las pacientes para iniciar el tratamiento insulínico, un principio útil es iniciar con el esquema insulínico más simple, e ir aumentando la complejidad según las necesidades individuales. Los ajustes del esquema insulínico se pueden hacer de acuerdo con el perfil de las dextrometrías de cada paciente. Se sugieren las siguientes opciones:

- Si la paciente presenta hiperglucemia de ayuno: iniciar insulina NPH en dosis de 0,2 UI/kg de peso, aplicada a las 22 horas.

- Si la paciente presenta hiperglucemias posprandiales: iniciar análogos de insulina (Aspártica o Lispro) antes de las comidas, en dosis de 1,5 UI por 10 g de carbohidratos en el desayuno y 1 UI por 10 g de carbohidratos en el almuerzo y la cena.

- Si la paciente presenta hiperglucemias, tanto en ayunas como posprandiales, iniciar un esquema insulínico intensivo; usando las mismas dosis por trimestre ya descritas en este artículo.

La dosis de insulina se divide de la siguiente manera: 50% como insulina de acción intermedia (NPH), dada en dos dosis iguales antes del desayuno y antes de acostarse; y el otro 50 % como insulina de acción rápida dividida en tres dosis preprandiales.

Hipoglucemiantes orales

La Metformina y la Glibenclamida (conocida como Gliburide en los E.U y Canadá), son los únicos medicamentos orales recomendados para el tratamiento de la DMG. En el estudio de Rowan Janet et al: Metformin in Gestational (MiG, por sus siglas en inglés), el estudio aleatorizado más grande que evalúa el uso de Metformina en la gestación, no hubo diferencias en la tasa de complicaciones perinatales (32 % vs 32,2 %) o eventos adversos cuando se compararon los grupos tratados con Metformina e insulina. Sin embargo, el 46 % de las pacientes aleatorizadas al grupo de Metformina necesitaron el inicio de insulina para lograr las metas del control glucémico.

En el estudio de Sénat Marie Victoire et al el tratamiento con Glibenclamida y con insulina demostró resultados perinatales fetales y maternos similares. En este caso, sólo el 4 % de las pacientes tratadas con Glibenclamida necesitaron el inicio de terapia con insulina para mantener niveles aceptables de glucemia.

Una revisión de Cochrane evaluó el papel de los tratamientos orales para el control de la DMG en 11 estudios aleatorizados, y concluyó que hay evidencia insuficiente para sacar una conclusión informada con respecto a los beneficios de una terapia con respecto a la otra.

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia



Se desconocen los impactos a largo plazo de la exposición intrauterina a la Metformina y a la Glibenclamida. Mientras la Glibenclamida parece cruzar la placenta en bajas concentraciones y podría alterar la expresión del transportador placentario de la glucosa, llevando potencialmente a un aumento en la producción de Insulina fetal y fatiga de las células beta a largo plazo, la Metformina cruza rápidamente la placenta y alcanza concentraciones plasmáticas maternas y fetales similares.

Tabla 2. Resumen de las recomendaciones para el tratamiento de la DMG.

	Insulina	Medicamentos orales
ACOG	Primera línea de tratamiento	Metformina y Gliburide en pacientes que declinan el uso de la insulina o en pacientes que los clínicos creen no la usarán de manera segura
ADA	Primera línea de tratamiento	Metformina y Gliburide en pacientes que declinan el uso de la insulina o en pacientes que los clínicos creen no la usarán de manera segura
Sociedad Endocrino	Detemir Lispro y Aspártica sobre la Cristalina	Gliburide (Glibenclamida) si la glucemia no se controla después de 1 semana con dieta Metformina como segunda opción en pacientes que rehúsan la insulina y el Gliburide
POGI	En esquema de múltiples inyecciones	No recomendados
PERKENI	La única terapia recomendada	Metformina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA: American Diabetes Association
POGI: Indonesian Association of Obstetricians and Gynecologist
PERKENI: Indonesian society of Endocrinology

- **Gliburide:** Es una sulfonilurea que estimula la secreción de insulina. Es la más comúnmente usada durante la gestación. Los estudios sugieren que tiene un mínimo paso transplacentario y, por tanto, se presume es segura para el feto. Tiene una depuración incrementada debido a su biotransformación, por lo que se necesitan dosis más altas o más frecuentes. Se recomienda el inicio del medicamento en dosis de 2.5 a 5 mg diarios; y se puede aumentar de acuerdo a las necesidades hasta un máximo de 20 mg/día. Puede ser necesario dar 2 dosis al día para mantener la euglucemia.

En pequeños estudios de cohorte en mujeres con DMG, se ha encontrado que se logra un control metabólico óptimo de la glucosa sérica cuando se compara con la insulina y sin evidencias de complicaciones maternas o neonatales. Sin embargo, las concentraciones en plasma tomado del cordón umbilical son el 70 % de los niveles séricos maternos y por lo tanto, su uso está asociado con una mayor incidencia de macrosomía fetal e hipoglucemia neonatal que cuando se usa Metformina o insulina.

Las concentraciones de Gliburide se aumentan dentro de los 30-60 minutos de su ingestión, logran un pico en 2-3 horas y retornan a la línea de base a las 8 horas. Por lo cual, el efecto óptimo se logra dando el medicamento 30-60 minutos antes de las comidas. Igualmente se recomienda administrarlo con más frecuencia: 3 veces al día

- **Metformina:** es un fármaco que reduce la glucemia sobre todo por sus acciones en el hígado, músculo y tejido adiposo. Tiene una semivida de 1,5-3 horas, no se une con proteínas plasmáticas ni se metaboliza; se elimina sin cambios por vía renal.

Las pacientes con nefropatía crónica (creatinina sérica > 1,4 mg/dL) no deben recibir este medicamento por la incapacidad que tienen para excretarlo, llevando a que alcance concentraciones altas en sangre y tejidos, que estimulará la producción excesiva de ácido láctico.

La dosificación recomendada es tomar 500 mg tres veces al día con las comidas, o una tableta de 850 mg o 1.000 mg dos veces al día con el desayuno y la comida (se observa poco beneficio con una dosis total > 2.000 mg/día).

Los efectos secundarios más frecuentes con su uso son los digestivos: anorexia, náusea, vómito, molestia abdominal, diarrea; ocurren en hasta el 20 % de las pacientes, se relacionan con la dosis, y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento.

En dosis terapéuticas no causa hipoglucemia, por lo que se describe como un medicamento “normoglucémico” o “antihiper glucémico” en vez de hipoglucemiante oral.

Lecturas recomendadas

1. Napoli Angela. Insulin Therapy and Diabetic Pregnancy. American Journal of Therapeutics; 2.019: 1-15
2. Toledano Yoel, Hadar Eran et al. Pharmacotherapy for hyperglycemia in pregnancy – The new insulins. Diabetes Research and Clinical Practice; 2.018: 145: 59-66
3. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes; 2.020. Diabetes Care. Vol 43; supplement 1: S14-31; S183-192
4. Greene Michael F; Nathan David M; et al. Pregestational (preexisting) diabetes mellitus: Glycemic control during pregnancy. UpToDate 2.020
5. Durnwald Celeste; Nathan David M; et al. Gestational diabetes mellitus: Glycemic control and maternal prognosis. UpToDate 2.020

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

6. McCance David R; Casey Claire. Type 1 Diabetes in pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2.019; 48: 495-509
7. Feghali Maisa N; Scifres Christina M. Novel therapies for diabetes mellitus in pregnancy. *British Medical Journal* 2.018; 362: 1-14
8. Sugrue Ronan; Zera Chloe. Pregestational Diabetes in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2.018; 45: 315-331
9. Etomi Oseme; Banerjee Anita. The management of pre-existing (type 1 and type 2) diabetes mellitus in pregnancy. *Medicine* 2.018; 46:12: 732-737
10. Kapur Anil; McIntyre Harold David; et al. Type 2 Diabetes in Pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2.019; 48:511-531
11. Bougherara L; Hanssens S. et al. Diabetes gestacional. *EMC – Ginecología y Obstetricia* 2.018; Vol 54: 1-11
12. Johns Emma C; Denison Fiona C. et al. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2.018; Vol 29, No 11: 743-754
13. Denney Jeffrey M; Quinn Kristen H. Gestational Diabetes. *Underpinning Principles, Surveillance, and Management. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2.018: 45: 299-314
14. Feghali Maisa N; Umans Jason G. Et al. Drugs to Control Diabetes During Pregnancy. *Clinics of Perinatology* 2.019: 46: 257-272
15. Patti Angelo María; Giglio Rosaria Vincenza. Et al. Advances in pharmacological treatment of type 1 diabetes during pregnancy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2.019. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1593372>: pags:1-7.
16. Ringholm Lene; Damm Peter. Et al. Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus:modern management. *Nature Reviews Endocrinology*. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0197-3>.
17. Bonomo M et al; Cetin I Et al. Flexible treatment of Gestational Diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab* 2.004: 30: 237-243.
18. Rossi Gabriele; Somigliana Edgardo Et al. Adequate timing of fetal ultrasound to guide metabolic therapy in mild gestational diabetes mellitus. Results from a randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2.000; 79: 649-654.
19. Rowan Janet A Et al. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2.008; 358 (19): 2003-2015
20. Sénat Marie Victoire Et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin Perinatal Complications Among women With Gestational Diabetes. *A Randomized Clinical Trial. JAMA* 2.018; 319 (17): 1773-1780