

## Diabetes y Embarazo: Acuerdos y Controversias sobre el diagnóstico y tratamiento.

Aleida Rivas

### RESUMEN

El manejo adecuado de la diabetes durante el embarazo es fundamental para prevenir morbi-mortalidad materna y perinatal. No hay consenso en las pautas internacionales, existiendo muchos aspectos controversiales. Se realizó una revisión del tema buscando criterios científicos y costo-efectivos que sirvan de base para prestar la mejor atención a las pacientes con Diabetes y Embarazo. Hay acuerdo general sobre la necesidad de equipos interdisciplinarios que proporcionen seguimiento clínico-metabólico materno, donde el control glucémico óptimo alcanzado y mantenido durante toda la gestación constituye la piedra angular, para lo cual resulta indispensable la indicación y cumplimiento de medidas no farmacológicas como educación, plan alimentario, ejercicios, cesación tabáquica y apoyo psico-social; y medidas farmacológicas, donde la insulina constituye el tratamiento de elección. Además de realizar la vigilancia de la salud fetal, la atención obstétrica de un embarazo de alto riesgo y los cuidados inmediatos del recién nacido. Desafortunadamente, persisten numerosas controversias particularmente en cuanto a la pesquisa de las hiperglucemias en el embarazo (Diabetes Gestacional y Diabetes en el Embarazo) y las medidas terapéuticas y de control metabólico a aplicar. En el momento de seleccionar las opciones disponibles, se destaca la importancia del razonamiento clínico individualizado, el cumplimiento de las regulaciones y el abordaje ético, con el fin de garantizar la mayor seguridad al binomio madre-feto.

**Palabras Clave:** Diabetes gestacional, diabetes en el embarazo, diabetes pregestacional.

### ABSTRACT

**Diabetes and Pregnancy: Agreements and controversies on diagnosis and treatment.**

An adequate management of diabetes during pregnancy is fundamental to prevent related maternal and perinatal morbidity and mortality. There is no consensus on existing international guidelines, and many controversial aspects persist. A review of the subject was conducted, searching for scientific and cost-effective criteria as the basis to provide the best care to patients with diabetes and pregnancy. There is a general agreement on the need for interdisciplinary teams that provide maternal clinical-metabolic monitoring, where optimal glycemic control, achieved and maintained throughout pregnancy, is the cornerstone. For this, the indication and compliance of non-pharmacological measures, such as education, diet planning, exercise, smoking cessation and psychosocial support are essential, in addition to pharmacological measures, where insulin is the treatment of choice. Also, surveillance of fetal health, obstetric care in high risk pregnancies and immediate care of the newborn are needed. Unfortunately, many controversies still persist, particularly in terms of screening for hyperglycemia in pregnancy (Gestational Diabetes and Diabetes in pregnancy), as well as regarding applicable therapeutic and metabolic control measures. When selecting available options, the importance of an individualized clinical reasoning, compliance with regulations and ethical issues are emphasized in order to ensure greater safety to the mother-fetus binomial.

**Key words:** Gestational diabetes, diabetes in pregnancy, pre-gestational diabetes.

### INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) asociada al embarazo representa un importante problema de salud pública por su frecuencia y las repercusiones que acarrea sobre la madre y su descendencia. Se ha clasificado en Diabetes Gestacional (DG) y Diabetes Pregestacional (DPG). En años recientes, la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG) introduce el término hiperglucemia en el embarazo y la clasifica en DG y Diabetes franca o evidente, dependiendo de los resultados de las pruebas empleadas (1). Posteriormente, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su nueva clasificación, las denomina DG y Diabetes en el embarazo (2).

**Diabetes Gestacional.** La DG presenta una prevalencia entre 1 y 14% (3), correspondiéndole más del 80 % de los casos de DM asociados al embarazo (4). Fue definida

Unidad de Diabetes y Embarazo. Universidad de Carabobo. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". Valencia, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Aleida Rivas

**E-mail:** rivasaleida@yahoo.com

**Recibido:** 03-11-2014      **Aprobado:** 12-03-2015

por décadas como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que aparecía o se detectaba por vez primera durante el embarazo, sin tomar en cuenta cual era la evolución después del parto o si la alteración ya existía y había pasado desapercibida antes de la gestación (5). Si bien esta definición permitía una estrategia uniforme para la detección de la DG, tenía la limitación de llevar a que muchas embarazadas con diabetes tipo 2 no diagnosticada previamente aparecieran clasificadas como DG. Por esta razón, la IADPSG modificó los criterios diagnósticos (1), los cuales fueron adoptados por la American Diabetes Association (ADA), pasando a definirse la DG de la siguiente manera: Diabetes diagnosticada durante el embarazo, que no sea claramente una diabetes franca preexistente (6).

Los efectos de de la DG sobre el binomio madre-feto se presentan a corto y largo plazo. Las mujeres con DG tienen mayor riesgo de hipertensión arterial (HTA), pre-eclampsia, infección urinaria, polihidramnios y resolución de la gestación mediante cesárea. Adicionalmente, la DG aumenta el riesgo materno de desarrollar a lo largo de la vida diabetes tipo 2, obesidad, dislipidemia, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular (7). El riesgo también se incrementa para las siguientes generaciones, habiéndose sugerido que modificaciones epigenéticas derivadas de la exposición a un ambiente intrauterino hiperglucémico sea el mecanismo potencial de programación fetal de enfermedades crónicas (8,9). De allí la importancia de realizar detección y tratamiento de esta patología, cuyos beneficios han sido demostrados (10). Desafortunadamente, hasta la fecha, no existe acuerdo internacional sobre los criterios a emplear para el diagnóstico de la DG constituyendo aún un tema muy álgido en el manejo de la Diabetes y Embarazo.

La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) plantea que a todas las embarazadas, presenten o no factores de riesgo, se les debe realizar una pesquisa sistemática de DG. Al iniciarse el control prenatal se solicita una glucemia en ayunas, si esta es  $\geq 100$  mg/dL (5,5 mmol/L), se repite en los siguientes siete días (sin efectuar ningún cambio nutricional) y si nuevamente es  $\geq 100$  mg/dL, se confirma el diagnóstico de DG. Si la glucemia en ayunas es  $< 100$  mg/dL, se solicita entre las semanas 24 y 28 de gestación (o antes, si hay factores de riesgo para DG), una Prueba de Tolerancia a la Glucosa (PTOG) con una carga de 75 gramos de glucosa. Si la glucemia a las dos horas post-carga es  $\geq 140$  mg/dL (7,8 mmol/L), se confirma el diagnóstico de DG. Si la PTOG es normal y la paciente presenta factores de riesgo para DG, se repite entre las 31 y 33 semanas, con la misma interpretación de sus resultados (11). Estos criterios, aún vigentes hasta que se realice la próxima actualización, fueron adaptados por los Programas de Salud Reproductiva y Salud Endocrino-Metabólica del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) de la República Bolivariana de Venezuela para que se apliquen en los Niveles I y II de Atención de Salud y las pacientes que resulten con diagnóstico de DG sean referidas a Servicios o Unidades especializadas del Nivel III.

De acuerdo con los criterios del IADPSG (1), el diagnóstico de DG se confirma si la glucemia en ayunas está entre 92 y 125 mg/dL. Si es  $< 92$  mg/dL (5,1 mmol/L) se practica entre las 24 y 28 semanas de embarazo, una PTOG con una carga de 75 g de glucosa, realizando glucemia en ayunas, 1 h y 2 h post-carga. Si uno o más de los valores es  $\geq$  a las siguientes cifras: Ayunas: 92 mg/dL (5,1 mmol/L), 1° hora: 180 mg/dL (10 mmol/L), 2° hora: 153 mg/dL (8,5 mmol/L), se confirma el diagnóstico de DG. También se incluye el diagnóstico de DG mediante la determinación de HbA1c, criterio aun no conveniente de aplicar en la mayoría de países no desarrollados debido a que es indispensable que el método de laboratorio usado para la prueba esté certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado al ensayo de referencia del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Estos criterios, obtenidos por consenso, están basados en el estudio multicéntrico HAPO (Hyperglycemia and Pregnancy Outcome), cuyos resultados mostraron que las pacientes con DG tienen más posibilidades de pre-eclampsia, recién nacido con peso superior al percentil 90, hiperinsulinemia fetal, distocia de hombro u otro traumatismo durante el nacimiento (1,12). Por no haber un punto de inflexión para la relación entre los valores de glucosa y los resultados adversos, no existen verdaderos puntos de corte diagnósticos y, por tanto, dichos criterios resultan de alguna manera arbitrarios (13). Pero la principal razón para que estos criterios hayan generado argumentos en contra se debe a que se aumenta dos o tres veces la proporción de mujeres diagnosticadas de DG, implicando un gran incremento en los costos de atención de salud, sin que aun se hayan probado sus beneficios. Además del riesgo de "medicalización" de embarazos previamente clasificados como normales, pudiendo ocurrir un ascenso no justificado de intervenciones como las cesáreas e ingresos a las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, así como una carga psico-social adicional para las pacientes y sus familias (14,15). No obstante, la OMS decide adoptar la metodología usada por el IADPSG con el fin de no complicar la situación al proponer nuevos criterios, pero establece rangos precisos. Se hace el diagnóstico de DG en cualquier momento del embarazo, con alguno de los siguientes valores de glucemia: ayunas, entre 92 mg/dL (5,1 mmol/L) y 125 mg/dL (6,9 mmol/L), 1° hora post-carga oral de 75 g de glucosa:  $\geq 180$  mg/dl (10 mmol/L) y 2° hora post-carga oral de 75 g de glucosa, entre 153 mg/dL (8,5 mmol/L) y 199 mg/dL (11 mmol/L) (2). Pero aun en Estados Unidos persiste el uso de pruebas realizadas en dos pasos: la pesquisa y luego el diagnóstico mediante una PTOG con una carga oral de 100 gramos de glucosa. De esa manera un Panel de Consenso sobre Diagnóstico de DG del Instituto Nacional de Salud (NIH) consideró que no existía suficiente evidencia científica y de costo-efectividad como para substituir estos criterios por los del IADPSG (16). Más recientemente, un estudio muestra que son costo-efectivos, al mejorar con su uso, los resultados del embarazo (17). Es importante destacar que existe acuerdo con relación a que las determinaciones de glucemia se realizan en sangre venosa usando el método de reacción enzimática.

**Diabetes Evidente/Franca o Diabetes en el Embarazo.**

Corresponde a un grupo de mujeres asintomáticas donde, probablemente, la diabetes estaba presente antes del embarazo pero cuyo diagnóstico se confirma es durante el mismo, en cualquier etapa. De acuerdo a los criterios de la IADPSG (1) y la ADA (6), se requiere que la glucemia en ayunas sea  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L) y se llama Diabetes evidente o franca. La OMS asume este criterio y agrega dos más: glucemia 2 horas post-carga oral de 75 gramos de glucosa  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) y una glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) acompañada de los síntomas clásicos de la diabetes y la denomina Diabetes en el embarazo (2). Su evolución y manejo son similares a los de la DPG debido a la posibilidad de larga data y la presencia de complicaciones vasculares crónicas.

**Diabetes Pregestacional.** La Diabetes Pregestacional (DPG) se ha definido como aquella cuyo diagnóstico estaba claramente establecido antes de la gestación, bien se trate, de una diabetes tipo 1 (DPGT1) o una diabetes tipo 2 (DPGT2). Constituye  $< 15-20$  % de los casos de diabetes asociados al embarazo (4) y su prevalencia es  $< 1$  % (18).

La DPG se asocia a disfunción tiroidea, infecciones, particularmente del tracto génito-urinario e HTA. Una HTA crónica preexistente podría favorecer el desarrollo de preeclampsia o a ambas (18,19), Pacientes con DPGT1 que logran un estricto control metabólico tienen alto riesgo de hipoglucemia, particularmente en el primer trimestre (20). La cetoacidosis diabética ocurre con mayor frecuencia en el segundo y tercer trimestres en DPGT1, pero también se ve en DPGT2 y DG, especialmente cuando reciben esteroides para maduración pulmonar fetal. Se desarrolla con mayor rapidez y con cifras más bajas de glucemia de lo usual, por lo cual puede causar retardo en su detección, con muy serias repercusiones sobre la madre y el feto (21). También se presentan efectos sobre las complicaciones vasculares crónicas (22), como la posible progresión de la retinopatía y la nefropatía, si ya están presentes. La presencia de enfermedad cardiovascular genera un aumento del riesgo materno-fetal. Con relación a los resultados del embarazo, se conoce que en mujeres con DPG se eleva el riesgo de abortos a 15-20 % y de malformaciones congénitas a 5-10 %, tasas que descienden al recibir atención preconcepcional y planificación del embarazo (23, 24). En etapas más avanzadas se aumenta el riesgo de parto pretérmino, cesáreas y morbi-mortalidad perinatal (25, 26). Los neonatos de madres con diabetes tienen posibilidades de presentar macrosomía o bajo peso, hipoglucemia, síndrome de dificultad respiratoria, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperbilirrubinemia, entre otras complicaciones, pudiendo llegar a la muerte neonatal o que esta ocurra en etapa fetal (mortinato), lo cual es más frecuente en la DPG, tanto en la tipo 1 como en la tipo 2 que en la DG (27).

**Manejo de la Diabetes y Embarazo.** Debido a los riesgos maternos y principalmente perinatales, es pertinente que la atención de las pacientes con Diabetes y Embarazo se

lleve a cabo en hospitales del Nivel III, preferiblemente en unidades o servicios especializados en el área que cuenten con un equipo interdisciplinario constituido por: médico(a)s especialistas en Endocrinología/ Medicina Interna-Diabetología, Obstetricia, Perinatología o Medicina Materno-fetal y Pediatría, nutricionista, enfermeras, psicólogo, educador en diabetes y trabajadora social, entre otros. Deberá existir acceso a otras especialidades como Oftalmología, Nefrología, Cardiología, etc., y se cuente con unidad de cuidados intensivos, para la atención materna y neonatal. En nuestro país, la experiencia en esta área se concentra fundamentalmente en la Maternidad Concepción Palacios de Caracas (28), la Unidad de Diabetes y Salud Reproductiva de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" de Valencia (29-33) y más recientemente, en la del Hospital "Dr. Alfredo Van Grieken" de Coro. No hay consenso para la periodicidad de las consultas, generalmente es semanal, pudiendo ser quincenal sólo en los dos primeros trimestres en pacientes con DG o DPGT2 bien educadas que recibieron atención preconcepcional, han alcanzado estabilidad metabólica y no presentan complicaciones vasculares. En general, existen más controversias que acuerdos entre las diferentes asociaciones internacionales para el manejo de la embarazada con diabetes (5, 11, 24, 34-36), pero, el equipo interdisciplinario debe cumplir razonadamente los siguientes objetivos (Tabla 1).

**Tabla 1.** Manejo Interdisciplinario de la Diabetes y Embarazo

- Seguimiento clínico- metabólico de la madre:
  - Estricto Control Metabólico:
    - Monitoreo.
    - Tratamiento no farmacológico.
    - Tratamiento farmacológico.
  - Confirmación y manejo de HTA.
  - Detección y tratamiento de infecciones asociadas.
  - Evaluación de complicaciones crónicas en el caso de DPG.
- Vigilancia exhaustiva de la salud fetal.
- Conducta obstétrica adecuada.
- Atención inmediata del recién nacido.

**1.- Seguimiento clínico- metabólico de la madre**

Estricto control metabólico: La meta es un excelente control metabólico, evitando las hiperglucemias y las hipoglucemias, usando medidas terapéuticas donde se haya demostrado eficacia y seguridad materno-fetal. En el caso de la DPG debe comenzar en la etapa preconcepcional y en el de la DG, apenas se confirme el diagnóstico, y luego, mantenerse durante toda la gestación. Se evalúa mediante los siguientes parámetros:

a.- Perfil glucémico en sangre capilar obtenido del auto control: En la DG tratada sólo con medidas no farmacológicas, puede ser suficiente con cuatro determinaciones (ayunas y 1 hora post-comidas) tres días a la semana. En la DG tratada con insulina y la DPG2: cuatro determinaciones

(ayunas y 1 hora post-comidas) diarias, como mínimo y en la DGP1: seis o siete glucemias (pre y 1 hora post-comidas, así como, ocasionalmente una entre 2 y 5 a.m.) En caso de presentar tendencia a hipoglucemias frecuentes, nocturnas o no reconocidas, puede ser de utilidad usar un sistema de monitoreo continuo de glucosa. No existe acuerdo total para los valores meta, ubicándose los pre-prandiales entre 60-95 mg/dL (3,3 - 5,2 mmol/L), los de 1 hora post-comidas en 120-140 mg/dL (6,7 - 7,8 mmol/L) y los de 2 horas post-comidas en 100-120 mg/dL (5,5 - 6,7 mmol/L).

b.- Cetonuria: Se mide mediante cintas reactivas en cualquier momento del día cada vez que la glucemia capilar sea > 180- 200 mg/dL, con énfasis en DPG1 y una vez a la semana en ayunas (11) La meta es que permanezca negativa, ya que los cuerpos cetónicos atraviesan la barrera placentaria y tienen efectos deletéreos sobre el feto.

c.- Hb A1c: Debido a que durante la gestación se produce un incremento en el recambio de los glóbulos rojos, la HbA1c refleja la media de la glucosa plasmática de sólo las 4-6 semanas previas (37), por lo cual, la mayoría de las guías indican una periodicidad mensual de la misma, aun cuando no es uniforme. La meta tanto para DG como DMG tampoco es unánime, considerándose valores < 6,0 - 6,5 ó 7,0 %.

Para alcanzar un óptimo control metabólico, se aplican las siguientes medidas terapéuticas:

#### **Medidas no farmacológicas:**

A- Educación: Sin ella, no es posible que se cumplan las restantes medidas. Es imperativo impartir conocimientos sobre la Diabetes, sus consecuencias durante la gestación y cómo prevenirlas. Además realizar sesiones prácticas individualizadas sobre dosificación, mezclas y administración de insulina, plan nutricional, determinación de glucemia capilar y cetonuria, conducta frente a los episodios de hipoglucemia, test de movimientos fetales, etc.

B- Nutrición: El plan nutricional es controversial en cuanto al contenido de carbohidratos, aceptándose entre 45-55 %, con no menos de 160 gramos/día y alta cantidad de fibra, 20-25 % de proteínas y 25-30 % de grasas (a predominio de las no saturadas), distribuido en tres comidas principales y tres meriendas. Para el cálculo calórico de 30-35 calorías /kg en el primer trimestre, se adicionan 300 a partir del segundo, para un total diario no inferior a 1800 calorías (11). En la DG los cambios nutricionales son la primera línea de tratamiento, buscando no requerir insulina y con este fin, se propone bajar más la proporción de carbohidratos (38).

C- Ejercicio: Se aconsejan, de preferencia, los ejercicios que activan la mitad superior del cuerpo. La intensidad y periodicidad se aumenta de manera progresiva. El cumplimiento de esta medida terapéutica es fundamental en DPGT2 y DG, debiendo llegarse a un mínimo de 30 minutos diarios (36), mientras que en DMGT1 deben extremarse las medidas para evitar hipoglucemias. Se contraindica en caso

de: contracciones uterinas, hipoglucemias frecuentes, HTA no controlada, retinopatía proliferativa y embarazo múltiple (11).

D- Cesación del tabaco, alcohol y otras drogas: Para evitar sus efectos sobre la gestación, la diabetes o ambas

E- Abordaje psico-social: Es conveniente el apoyo de la pareja, familia y comunidad. Se recomienda el uso de herramientas para manejar adecuadamente el estrés como las técnicas de respiración, de relajación, yoga y otras, aun cuando no existe suficiente evidencia al respecto. Si se considera necesario, evaluación y terapia por psicólogo(a) o psiquiatra.

**Medidas farmacológicas:** El medicamento antidiabético de elección durante la gestación es la insulina, tanto para la DPG como la DG.

Tipo de insulina: La insulina humana, de acción corta (regular) e intermedia (NPH), ha sido considerada el estándar de oro para el tratamiento de la diabetes en el embarazo (39), ya que su eficacia, costo-efectividad y seguridad, al no atravesar la barrera placentaria, ha sido demostrada (Categoría B de riesgo terapéutico según la Federal Drug Administration (FDA)) (23, 40, 41). En Venezuela es distribuida de manera gratuita a las pacientes registradas en el Programa de Salud Endocrino-Metabólica del MPPS y su adquisición en las farmacias es de bajo costo. En el caso de aquellas pacientes, en su mayoría con DPGT1, en quienes al usar correctamente esquemas intensivos con insulina humana no se logra controlar las glucemias post-prandiales, y al optimizar el control se producen hipoglucemias a repetición, no reconocidas o nocturnas, está indicado sustituirla por los análogos de la insulina, de acción rápida Lispro o Aspart (Categoría B) y el análogo de acción larga Detemir (Categoría B) (40). No se justifica el uso de análogos de la insulina en la mayoría de las pacientes con DPGT2 y DG, donde el riesgo de hipoglucemias es bajo (42). No hay reportes del uso del análogo de acción rápida Glulisina en la gestación. Con relación al de acción larga, Glargina, su uso en embarazadas, reportado en estudios observacionales sin aparente efectos adversos sobre el feto y la eliminación reciente del veto por algunos expertos, particularmente si ya la venía recibiendo (36), no ha logrado la aprobación por la FDA (Categoría C de riesgo). Pese a la poca probabilidad de atravesar la barrera placentaria cuando Glargina se usa a concentraciones terapéuticas, la muy elevada afinidad por el receptor IGF-1 que pudiera causar disrupción de la proliferación trofoblástica, con desarrollo de defectos embrionarios, ha generado dudas sobre su seguridad, así como su alta potencia mitogénica. Para su uso durante el embarazo debe esperarse resultados favorables en estudios aleatorios controlados, donde se demuestre su seguridad (40, 43).

Esquemas de administración de insulina: Para la DPGT1 se sugieren esquemas intensivos presentados en la (Tabla 2), con adaptaciones a los horarios de alimentación frecuentes en nuestro medio (44). En la DPGT2 y DG, cuando con las

medidas no farmacológicas durante siete días no se logra que los valores glucémicos estén dentro de las metas en el 80% de los controles indicados, se agrega la administración de insulina. Esta se puede usar en un plazo más corto, o desde el comienzo, si las cifras de glucemia están muy elevadas (11). Se sugieren los siguientes esquemas, cuyo uso lleva a resultados satisfactorios en la mayoría de los casos, dejando los más intensivos solo para aquellos que así lo requieran (Tabla 3).

**Tabla 2.** Esquemas de insulino terapia sugeridos en Diabetes Pregestacional Tipo 1.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basal-bolus con Insulina Humana</li> </ul>
4 Inyecciones/día:
30´ pre-desayuno: NPH + Regular
30´ pre-almuerzo: Regular
30´ pre-cena: Regular
10 p.m.:NPH
5 Inyecciones/día:
30´ pre-desayuno: NPH + Regular
30´ pre-almuerzo: Regular
3p.m.: NPH.
30´ pre-cena: Regular
10 – 11 p.m.: NPH *
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basal-Bolus con Análogos de la Insulina</li> </ul>
5 inyecciones/día:
7 a.m.: Detemir
5´ pre-desayuno: Aspart o Lispro,
5´ pre-almuerzo: Aspart o Lispro,
5´ pre-cena: Aspart o Lispro
7 - 9 p.m.: Detemir
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bomba de Infusión Continua Subcutánea</li> </ul>
Insulina Humana Regular, Aspart o Lispro

Adaptado de la referencia 43.

**Tabla 3.** Esquemas de insulino terapia sugeridos en Diabetes Pregestacional Tipo 2 y Diabetes Gestacional.

Esquemas basal-bolus con insulina humana
3 inyecciones/día:
30´ pre-desayuno: NPH + Regular
30´ pre-almuerzo:Regular
30´ pre-cena: NPH + Regular
3 inyecciones/día:
30´ pre-desayuno: NPH + Regular
30´ pre-cena: Regular
10 p.m.: NPH
4 inyecciones/día:
30´ pre-desayuno: NPH + Regular
30´ pre-almuerzo: Regular
30´ pre-cena: Regular
10 p.m.: NPH
Otros esquemas intensivos en casos muy bien seleccionados

Dosis: En la DPGT1 las dosis hay que optimizarlas porque los requerimientos de insulina descienden en el primer trimestre del embarazo, suben en el segundo y tercero, para caer en el postparto inmediato a niveles inferiores a los usados antes de la gestación. Se requieren alrededor de 0.7 U/kg/día en el primer trimestre, 0,8 en el segundo, 0,9 y 1,0 en el tercero, y 0,55 en el post-parto (23), iniciando con 2/3 o 1/2 de la dosis en la mañana y la diferencia en el resto del día, lo cual varía de una paciente a otra, constituyendo el perfil glucémico que se obtiene con el auto-control, el reflejo de las necesidades reales. En base al mismo, se hacen cada 72 horas aumentos inferiores al 10% de la dosis total diaria, de las insulinas correspondientes para mantenerse dentro de las metas. Si ocurren hipoglucemias, se disminuye la dosis siguiente, cuyo pico de acción corresponde al episodio. En el caso de la DPGT2 y la DG se recomienda (11) empezar con dosis bajas de 0,1-0,2 U/kg/día y subir progresivamente. Este aumento dependerá de las glucemias en sangre capilar, pudiendo llegar al final de la gestación a dosis tan altas como 1,5 o 2 U/kg/día debido a la resistencia a la insulina generada por el sobrepeso y la obesidad. Los ajustes se realizan cada 72 horas, con incrementos del 10 % de la dosis total diaria, o aun más, de ser necesario, para llegar al control. Menos frecuentemente, si ocurre descenso de la glucemia por debajo de las metas, no debida a cambios en la ingesta de alimentos o en la actividad física, se efectúa una disminución pequeña de la dosis.

En los últimos años, la discusión y el uso fuera de autorización de medicamentos que no son de primera línea, como los hipoglucemiantes orales, particularmente en la DG, se ha vuelto a colocar en la palestra. Puede ser debido a la carencia de equipos interdisciplinarios capacitados para el manejo de las embarazadas con diabetes, así como a los costos del mismo. Se dice que es más barato y cómodo, tanto para los médicos como las pacientes, al dedicar menos tiempo y esfuerzo, porque no requiere el proceso de enseñanza-aprendizaje de la insulino terapia intensiva (36). Se argumenta en contrario, que la mayoría de las pacientes con DG van a desarrollar en un futuro variable la diabetes tipo 2 y por tanto, en algún momento requerirán insulina y el hecho de haber obtenido no sólo información, sino la vivencia de su administración en esta etapa del embarazo, caracterizada por una mayor adherencia terapéutica, facilitará la aceptación posterior de la insulino terapia.

Hasta el presente, el Instituto Nacional de Higiene, órgano regulador en la República Bolivariana de Venezuela, adscrito al MPPS, no ha aprobado el uso de ningún hipoglucemiante oral durante el embarazo, ni tampoco la FDA en Estados Unidos. Algunas Sociedades Científicas como la ALAD (11) expresan que la metformina puede continuarse en el embarazo en casos de insulino-resistencia marcada. El uso de metformina, en referencia a síndrome de ovarios poliquísticos, se hará previo diálogo donde se sopesen los potenciales riesgos derivados de un medicamento que atraviesa la barrera placentaria frente a los riesgos de

aborto al suspenderlo en este caso; que será seguido de la firma de consentimiento informado por la paciente. La Federación Internacional de Diabetes (35) ha planteado el uso de metformina o glibenclamida en aquellas regiones de muy bajos ingresos donde no pueden afrontar los costos de la insulina, o existe escasez de refrigeradores para almacenarla y en aquellas pacientes donde, por sus extremas condiciones psicosociales, se considere que la indicación de insulina puede representar un riesgo muy alto. No obstante, la glibenclamida tiene posibilidades de presentar falla terapéutica y requerirse, por tanto, el uso de insulina, cuando las glucemias en ayunas son  $\geq 110$  mg/dL (6,1 mmol/L) o  $\geq 140$  mg/dL (7,8 mmol/L) 1 hora post- prandial, cuando el diagnóstico de DG se ha hecho antes de las 25 semanas o el tratamiento se inició después de las 30 semanas o hay una ganancia de peso  $> 12$  kg, (36). Aun cuando algunos estudios no han encontrado efectos adversos de la glibenclamida, otros han reportado hipoglucemia materna y pese a no atravesar la barrera placentaria, hipoglucemia neonatal (45). No hay evidencia de teratogenicidad, pero no existen estudios de seguimiento a largo plazo de los fetos expuestos a dicha droga (46). En la medida que se concluyan estudios, donde se demuestre la eficacia y seguridad a corto y largo plazo de la metformina y de la glibenclamida en el embarazo, estas drogas podrán constituir opciones diferentes a la insulina en algunos casos de DG y seguramente serán aprobadas por los organismos correspondientes. Hasta ahora, no ha sido reportado en gestantes el uso de otros agentes antidiabéticos orales y por tanto no deben usarse.

**Confirmación de Síndromes Hipertensivos y conducta apropiada:** Usar alfa-metil dopa, apresolona, nifedipina o labetalol ya que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los bloqueadores del receptor de la angiotensina II (ARBs) están contraindicados durante el embarazo y deben ser descontinuados, si los venía recibiendo. La meta de presión arterial es controversial, guías recientes recomiendan  $< 130/80$  mmHg (36).

**Detección y tratamiento de infecciones asociadas:** Se buscan síntomas y signos, se pide: examen de orina mensual, urocultivo y antibiograma trimestral y cada vez que haya síntomas, así como cultivo de secreción vaginal, evaluación periodontal y otros.

**Evaluación de complicaciones crónicas en el caso de DPG:** Se solicita Consulta Oftalmológica periódica, microalbuminuria, creatinina, proteinuria en 24 horas y estimación de la depuración de creatinina, así como evaluación cardiovascular.

**2.- Exhaustiva vigilancia de la salud fetal.** Se realizan periódicamente por el Servicio de Perinatología o Medicina Materno- Fetal, todas las pruebas necesarias para garantizar el bienestar de la unidad feto-placentaria: ecografías, test de reactividad fetal, perfil biofísico, eco-Doppler, etc.

**3.- Conducta obstétrica adecuada.** La inducción de madurez pulmonar fetal con betametasona está indicada solo si hay compromiso de salud fetal que amerite la interrupción pre-término del embarazo, debiendo administrarse simultáneamente insulina regular mediante infusión intravenosa continua. La vía para la resolución de la gestación se decide de acuerdo a cada caso, no constituyendo la diabetes per se una indicación de cesárea, aun cuando su frecuencia es elevada

**4.-Inmediata atención del recién nacido:** Con el fin de evitar y tratar precozmente las complicaciones neonatales.

## CONCLUSIONES

Persisten aspectos controversiales en el manejo de las pacientes con Diabetes y Embarazo al no existir consenso entre las pautas, generalmente fragmentadas, de las diferentes asociaciones internacionales. No obstante, es recomendable asumir los puntos de acuerdo, como es el lograr y mantener un óptimo control metabólico materno y frente a las divergencias, usar la evidencia científica y de costo-efectividad disponible, así como el razonamiento clínico individualizado, el cumplimiento de las regulaciones y el abordaje ético, tratando en todo momento de garantizar la mayor seguridad a la embarazada y al feto.

## REFERENCIAS

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy (IADPSG). *Diab. Care* 2010; 33: 676-682
2. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia first detected in pregnancy. Geneva, World Health Org., 2013 (WHO/ NMH, MND)
3. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of Diabetes. *Diab. Care* 2010; 33 (Supp 1):S62-S69
4. Albrecht S, Kuklina E, Bansil P, Jamieson DJ, Whiteman MK, Kourtis AP, Posner SF, Callaghan W. Diabetes trends among delivery. Hospitalizations in the U.S., 1994–2004. *Diab. Care* 2010; 33:768–773
5. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in Diabetes. *Diab. Care* 2009; 32 (Supp 1):S13- S61
6. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in Diabetes. *Diab. Care* 2011; 34 (Supp 1):S11- S48
7. Rivas AM, Gonzalez N, Gonzalez J. High frequency of Diabetes in early post-partum assessment of women with gestational diabetes mellitus. *Diab Metab Syndr Clin Res Rev* 2007; 1:159-165.
8. Kim SY, J. England L, J. Sharma JA, Njoroge T. Gestational diabetes mellitus and risk of childhood overweight and obesity in offspring: A systematic review. *Exp Diabetes Res* 2011; 2011:541308. Published online 2011 September 22. doi: 10.1155/2011/541308.
9. Ruchat SM, Hivert MF, Bouchard L. Epigenetic programming of obesity and diabetes by in utero exposure to gestational diabetes mellitus. *Nutr Rev* 2013; 71(Suppl. 1): S88–S94.

10. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus. A systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013; 159: 123-129
11. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Consenso Latinoamericano de Diabetes y Embarazo. *Revista ALAD* 2008; XVI: 55-73
12. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991–2002
13. Coustan DR. Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Chem* 2013; 59: 1310-1321
14. Moses R. New Consensus Criteria for GDM. Problem solved or a Pandora's box. *Diabetes Care* 2010; 33:690-691
15. Blackwell SC. Counterpoint: enough evidence to treat? The American College of Obstetricians and Gynecologists guidelines. *Clin Chem* 2012; 58:1098– 1100
16. National Institutes of Health. NIH Consensus development conference on diagnosing gestational diabetes mellitus. 2013; 29: 1-31
17. Durán A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, Del Valle L, Galindo M, Pérez N et al. Introduction of IADPSG Criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: The St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diab. Care* 2014; 37: 2442-2450
18. Fong A, Serra A, Herrero T, Pan D, Ogunyemi D. Pre-gestational versus gestational diabetes: A population based study on clinical and demographic differences. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 29-34
19. Ballas J, Moore TR, Ramos GA. Management of diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep* 2012; 12:33-42
20. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2012; 29: 558–566
21. Kamalakannan D, Baskar V, Barton DM, Abdu TA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgrad Med J* 2003; 79:454–457
22. McCance DR. Pregnancy and diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 945–958
23. Castorino K, Jovanovic L. Pregnancy and diabetes management: advances and controversies. *Clin Chem* 2011; 57: 221–230
24. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. *Diab. Care* 2014; 37 (Supp 1):S14- S80
25. Dunne FP, Avalos G, Durkan M. ATLANTIC DIP: Pregnancy outcome for women with pregestational diabetes along the Irish Atlantic seaboard. *Diab. Care* 2009; 32:1205–1206
26. Confidential enquiry into maternal and child health. Confidential enquiry into maternal and child health: pregnancy in women with type 1 and type 2 diabetes in 2002-3 in England, Wales, and Northern Ireland. London: CEMACH; 2005
27. National Institute of Health and Clinical Excellence. Diabetes in pregnancy Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. Disponible en: [www.nice.org.uk/CG063](http://www.nice.org.uk/CG063). Accessed February 1, 2011. NICE Clinical Guideline. 2008
28. Febres F, Zimmer E, Guerra C, Zimmer E, Gil J. Nuevos conceptos en diabetes mellitus gestacional: Evaluación prospectiva de 3070 mujeres embarazadas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2000; 60: 229-237
29. Rivas A, Guerra CA, Galíndez Z. Control metabólico en embarazadas diabéticas y su relación con los resultados de la gestación. *Archivos del Hospital Vargas* 2002; 44 (3- 4): 187-197
30. Castro C, García M, Rivas A. Percentiles de Crecimiento Fetal y su relación con el peso del recién nacidos de madres con Diabetes Gestacional. *Archivos del Hospital Vargas* 2003; 45 (1-2): 71-77
31. Guerra CA, Evies A, Rivas A, García L. Educación para el autocuidado de pacientes diabéticas embarazadas. *Texto Contexto Enferm* 2005; 14 (2): 159-166
32. García M, Castro C, Yeguez F, Rivas A. Cálculo del peso fetal en hijos de madres con diabetes mellitus. *Ginecol Obstet Mex* 2007; 75 (1): 3-10
33. Rivas A. Diabetes Mellitus Gestacional: Perfil materno. Valencia, Venezuela, 1986-2000. *Rev Asociación Latinoamericana de Diabetes* 2011; 1 (3): 115- 124
34. Cyganek K, Klupa T, Szopa M, Katra B, Małeckı MT. Medical care of pregnant women with type 1 diabetes: current guidelines and clinical practice. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2013; 123: 59-65
35. International Diabetes Federation (IDF). Global Guideline Pregnancy and Diabetes 2009
36. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH, Yogeve Y. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4227–4249
37. Lippi G, Targher G. Glycated hemoglobin (HbA1c): old dogmas, a new perspective? *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 609 –14
38. Hernández T, Anderson M, Chartier-Logan C, Friedman J, Barbour L. Strategies in the nutritional management of gestational diabetes. *Clin Ob Gyn* 2013; 56: 803-815
39. McElduff A, Moses RG. Insulin therapy in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2012; 41: 161–173
40. Rivas Blasco AM. Uso de los análogos de la insulina durante el embarazo. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012;10: 135-141
41. FDA. Consistency of pregnancy labeling across different therapeutic classes <http://www.fda.gov/Drugs>. Consultada: julio 2012
42. Lambert K, Holt RI. The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 888-900
43. MJ Brendan, Kinsley T. Insulin therapy for the treatment of type 1 diabetes during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med,* 2014; 27: 1270–1275
44. Wollitzer AD, Jovanovic L. 10 Years Later ... Diabetes mellitus and pregnancy. *The Endocrinologist* 2007; 17: 30-34
45. Magon N, Seshiah V. Gestational diabetes mellitus: Non-insulin management. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15:284-293
46. Kalra S, Gupta Y, Kalra B. The Endocrine society diabetes and pregnancy guidelines: a critical appraisal. *Diabet Med.* 2014; 31: 1148-1149