

Diagnóstico y tratamiento de la embarazada con diabetes mellitus y con diabetes gestacional.

Dr. Victor E. Román Toro
Especialista en Medicina Interna y Endocrinología
Clínica de Endocrinología, Edificio Clínicas Médicas zona 10 Ciudad de Guatemala

Cuidados preconcepción en la mujer diabética

Con la creciente epidemia de Diabetes Mellitus tipo 2, es cada vez más frecuente que el médico se enfrente en su práctica diaria, a casos de mujeres diabéticas en edad reproductiva que tienen planes de embarazarse o ya está embarazadas; por lo que es de suma importancia contar con los elementos necesarios para el abordaje y la consejería de acuerdo a cada caso. Se ha establecido que las mujeres con diabetes que reciben consejería preconcepción, tienen mejor control glucémico previo al embarazo,(1,2) lo cual contribuye a un pronóstico favorable del embarazo incluyendo tasas bajas de anomalías congénitas (3) y de abortos espontáneos (4,5). Por lo anterior se hace necesario que la paciente sea evaluada y educada previo al embarazo, tomando en cuenta que para el momento que se diagnostica el embarazo gran parte de la organogénesis ya se ha completado.(6) y la hiperglucemia materna en las primeras semanas del embarazo aumenta el riesgo de malformaciones fetales, abortos espontáneos y la mortalidad perinatal. (7) La evidencia más reciente ha llevado a la recomendación de que las mujeres con diabetes, previo al embarazo, deben alcanzar una HbA1C $\leq 7\%$ (idealmente $\leq 6.5\%$). (7)

Por lo anterior la paciente debe ser aconsejada que el embarazo debería planificarse cuando tenga un adecuado control glucémico, de las comorbilidades, se hayan omitido medicamentos no seguros y que la ingesta de ácido fólico se anticipe por lo menos 3 meses antes del embarazo. Además, deberá dejar de fumar y comprometerse en su auto monitoreo y autocuidado de la diabetes.(7)

Tratamiento con insulina: la recomendación más reciente es que las mujeres con Diabetes que estén usando insulina y busquen un embarazo sean tratadas con un esquema de múltiples dosis con insulina basal Glargina o Detemir y análogos de acción rápida (lispro, glulisina o aspart) o con bomba de infusión. No se recomienda el uso de insulina Regular ya que son menos

efectivos en lograr el control postprandial y los además los análogos reducen el riesgo de hipoglucemias (8) Los análogos basales se prefieren a la NPH porque reducen el riesgo de hipoglucemias nocturnas y se ha demostrado su seguridad durante el embarazo, aunque son más caros. (9) Tampoco se recomienda usar esquema preprandial según glucómetro o



insulina premezclada, por ser el esquema de múltiples dosis más flexible y preciso para hacer ajustes y más facilidad para alcanzar las metas de control previo al embarazo y además se recomienda que continúen el mismo esquema durante el embarazo, haciendo la salvedad que la insulina glulisina no ha demostrado seguridad durante el embarazo aunque ya están en camino los estudios (7)

Cuidado ocular: Considerando el riesgo documentado de empeoramiento de la retinopatía diabética durante el embarazo, y de que la hipertensión y la diabetes mal controladas son factores de riesgo para preeclampsia; el tratamiento de ambas condiciones debe optimizarse y debe realizarse una evaluación completa por el oftalmólogo antes de suspender las medidas anticonceptivas y si se documenta retinopatía debe informarse de los riesgos de que empeore rápidamente y que amenace seriamente la visión durante el embarazo y aun un año después del parto. Considerando lo anterior, si se necesita un tratamiento específico, debe diferirse el embarazo hasta que se haya tratado y estabilizado. Si la retinopatía ya está establecida debe evaluarse cada 3 meses durante el embarazo y 3 meses después del parto (7,10).

Función renal preconcepción y durante el embarazo. Debido al riesgo de daño que la diabetes especialmente tipo 1 puede causar en el feto y de que en la madre aumenta

el riesgo de preeclampsia y de que además la microalbuminuria puede empeorar a franca proteinuria durante el embarazo, haciendo la salvedad por un lado que si se controla la Hipertensión e hiperglucemia esta es reversible; pero por otro si hay una alteración más severa de la TFG (Tasa de Filtración Glomerular) este daño no es reversible en el postparto. (11) Por lo anterior, se recomienda medir el índice albumina/creatinina urinaria, creatinina sérica y la (TFG) antes de omitir la anticoncepción, y si esta reducida la TFG; deberá ser evaluada por un nefrólogo quien determinara el riesgo de empeoramiento durante el embarazo.(7).

Hipertensión: Es conocido el riesgo de preeclampsia en diabéticas hipertensas por lo que el tratamiento adecuado es muy importante y se debe tomar en cuenta, que los IECAS, los bloqueadores ARAII y los betabloqueadores son teratogénicos, y por lo tanto, deben ser cambiados previo a suspender las medidas anticonceptivas o al diagnosticarse el embarazo. (12) La paciente debe ser informada de los riesgos y beneficios de continuar los mismos si es indispensable su uso. Los antihipertensivos que se pueden utilizar con seguridad durante el embarazo y que están disponibles en nuestros países son Metildopa, Diltiazem y Prazosin; el Labetalol y Clonidina no están disponibles. (13) Se recomienda mantener los valores de presión arterial durante el embarazo de entre 110–129 mmHg la presión sistólica y 65–79 mmHg la diastólica.(13)



Drogas contraindicadas durante el embarazo: Además de los IECAS y los bloqueadores ARA II, Las Estatinas están contraindicadas durante el embarazo y entre los antidiabéticos, la Metformina y la Acarbosa están clasificados en categoría B (no evidencia de riesgo en humanos) todos los demás están en categoría C.(13)

Función Tiroidea En diabéticas tipo 1 en quienes es alta la prevalencia de hipotiroidismo (44%) (63) se recomienda realizar pruebas tiroideas y anticuerpos anti TPO (anticuerpos anti peroxidada tiroidea) antes de suspender las medidas anticonceptivas ya que el hipotiroidismo puede aumentar el riesgo de abortos y afectar el desarrollo cerebral del feto.(14)

DIABETES GESTACIONAL:

La alteración en la regulación normal de la glucosa durante el embarazo, ocurre en el 3-10% de los embarazos. Se define la Diabetes Mellitus Gestacional como “cualquier grado de intolerancia a la glucosa que inicia o se reconoce durante el embarazo y representa el 90% de los casos de diabetes mellitus en embarazadas.(7,15,16)

El estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) (17) y otros estudios (18,19) han confirmado una relación gradual continua entre la hiperglucemia materna y un incremento de la frecuencia de peso al nacer arriba del 90 percentil, cesáreas, hipoglucemia neonatal y nivel de

Peptido C elevado (un marcador de hiperinsulinemia fetal), así como un riesgo aumentado de preeclampsia, parto prematuro, distocia de hombro, hiperbilirrubinemia y admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

La recomendación actual (tabla 1) es que todas las embarazadas que no se conocen diabéticas, sean evaluadas con glucosa de ayuno o al azar y HbA1c en la primera visita prenatal (antes de la semana 13 de embarazo o lo antes posible si la primera visita ocurre después).(7) Si se cumplen los criterios diagnósticos de diabetes franca y no hay síntomas de hiperglucemia, se debe realizar un segundo examen en ayuno, al azar, HbA1c o PTOG en otro día para confirmar el diagnóstico.

Debido al costo del tamizaje universal, en nuestros países se puede racionalizar el uso de los exámenes y no realizarlo en mujeres con un riesgo bajo. En este grupo se incluyen las que pertenecen a un grupo étnico con baja prevalencia de DM, sin historia de DM en familiares de primer grado, menores de 25 años, con peso normal antes del embarazo y peso normal al nacer. Que no exista historia de alteración del metabolismo de la glucosa ni historia de complicaciones obstétricas.

A continuación se presentan los cuadros con las últimas recomendaciones para diagnóstico de Diabetes Mellitus franca y Diabetes Mellitus Gestacional según las guías



de la Endocrine Society publicadas en noviembre de 2013, que coinciden con las últimas recomendaciones de la Asociación Americana de la Diabetes (ADA por sus siglas en inglés)

publicadas en enero de 2014 y con las del International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel (IADPS) publicadas en marzo de 2010.(7,13,20)

Diagnóstico	Glucosa en ayuno	Glucosa 1 hr	Glucosa 2 hr
Diabetes franca Tipo 1, tipo 2, otros	≥ 126 mg/dl	NA	≥ 200 mg/dl
Diabetes Gestacional	92-125 mg	≥180 mg/dl	153-199 mg/dl

Criterios diagnósticos en la primera visita antes de la semana 13 de embarazo o lo antes posible en mujeres sin diabetes conocida

DIAGNOSTICO	Glucosa plasmática en ayuno	Glucosa plasmática al azar	HB A1c
Diabetes franca Tipo 1, tipo 2, otros	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl	≥ 6.5%
Diabetes gestacional	92-125 mg	NA	NA

Valores para glucosa en plasma no para sangre capilar (glucómetro)

Criterios diagnósticos de diabetes Mellitus franca y Diabetes Gestacional usando 75 gr de glucosa oral 24-28 semanas de embarazo (7)

Diagnóstico	Glucosa en ayuno	Glucosa 1 hr	Glucosa 2 hr
Diabetes franca Tipo 1, tipo 2, otros	≥ 126 mg/dl	NA	≥ 200 mg/dl
Diabetes Gestacional	92-125 mg	≥180 mg/dl	153-199 mg/dl

Los valores utilizados para diagnosticar diabetes Gestacional difieren de los recomendados por la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) y el consenso de IADPSG en que estos últimos no establecen un valor máximo en ayuno y a las 2 hrs.

Seguimiento durante el embarazo en diabéticas conocidas y en diabetes gestacional(20)

Primer trimestre, estudios de laboratorio.

- HbA1C, (BUN) y creatinina, TSH y T4Libre
- Relación albumina-creatinina en muestra de orina
- Monitoreo de glucosa capilar (glucómetro)

Segundo trimestre, estudios de laboratorio

- Relación albumina-creatinina en muestra de orina si se encuentra elevada en el primer trimestre
- Repetir HbA1C
- Monitoreo de glucosa capilar (glucometro)



Ultrasonido:

- Primer trimestre: Edad de embarazo y viabilidad.
- Segundo trimestre: estudio anatómico detallado entre la semana 18-20 y ecocardiograma fetal si la Hb A1c en primer trimestre se encontró elevada
- Tercer trimestre: Crecimiento fetal evaluando tamaño del feto cada 4-6 semanas de la semana 26 a 36 en mujeres con DM preexistente y a la semana 36-37 en mujeres con diabetes gestacional.

Electrocardiografía: si la diabetes es de larga duración o asociada con enfermedad microvascular realizar un electrocardiograma (ECG) y un ecocardiograma basal.

METAS DE CONTROL GLUCEMICO EN MUJERES EMBARAZADAS

Las metas de buen control están basadas en las recomendaciones del quinto Workshop-conferencia en diabetes gestacional.(20)

Se recomiendan los siguientes valores de sangre capilar (Glucometrias)

- **Preprandial:** < 95 mg/dL, 1-h post comida < 140 mg/dL ó 2-h post comida : <120 mg/dl

Para mujeres con diabetes tipo 1 o 2 que se embarazan se recomiendan los siguientes valores como metas; siempre y cuando no conlleven excesivas hipoglucemias(104):

- **Precomidas, al acostarse y en la madrugada** 60–99 mg/dL
- **En postprandial** 100–129 mg/dL
- **Hemoglobina glucosilada A1C** < 6.0%

Ganancia de peso durante el embarazo: Considerando la asociación de la obesidad con la diabetes y con complicaciones obstétricas en las últimas guías de diabetes y embarazo publicadas por la Endocrine Society de los Estados Unidos en noviembre 2013 recomiendan seguir las recomendaciones publicadas en el 2009 por el instituto de medicina de los Estados Unidos. (21)

IMC preembarazo kg/mt ²	Ganancia de peso total rango en libras	Tasas de ganancia de peso en 2º y 3er trimestre rango en libras/semana *
Bajo peso < 18.5	28-40	1 (1-1.3)
Peso normal 18.5-24.9	25-35	1 (0.8-1)
Sobrepeso 25-29.9	15-25	0.6 (0.5-0.7)
Obesidad ≥ 30	11-20	0.5 (0.4-0.6)

*Se asume una ganancia de peso de 1-4.4lbs en el primer trimestre

Tratamiento:

Dieta: en general se recomienda evitar comidas abundantes y con un porcentaje alto de carbohidratos simples (la miel, frutas y jugos de frutas) e incluir alimentos con carbohidratos complejos y celulosa tales como cereales integrales y

legumbres (vegetales verdes). El grupo de análisis de evidencia de la asociación americana de nutricionistas y dietistas concluyeron que hay evidencia aceptable para utilizar los edulcorantes aprobados por la FDA (Food and Drugs Administration de los Estados Unidos) en el embarazo aunque en forma moderada.(105) La



Estevia no ha sido aprobada por FDA para su uso general. La Asociación Médica Americana (AMA por sus siglas en inglés) sugiere evitar la sacarina durante el embarazo por una posible depuración lenta por el feto. (22)

Ejercicio: Se recomienda ejercicio moderado por 30 minutos al día.(7)

Insulina: En general se prefieren las insulinas análogas basales a la NPH por el menor riesgo de hipoglucemia y dosificación de una vez al día. De las dos análogos basales solo la insulina Detemir tiene aprobación de la FDA para usarse durante el embarazo (categoría B) aunque la insulina Glargina tiene múltiples estudios que han demostrado seguridad durante el embarazo y una tasa de malformaciones congénitas similar a NPH,(24,25,26) además de que hay evidencia que no es embriotóxica(27) y no cruza la placenta(28), por lo que las pacientes usándola antes del embarazo pueden continuarla durante el embarazo.

Metformina: Comparado con la insulina, su uso es más conveniente ya que es igual de efectivo que la insulina, su costo es menor y no se asocia con el riesgo de hipoglucemia ni en la madre y ni en el feto y está

Control en labor y parto: Se recomienda mantener los niveles de glucosa entre 72 y 126 mg/dL, tanto en diabéticas que se embarazan como en mujeres con diabetes gestacional considerando que la hiperglucemia puede aumentar el riesgo de hipoglucemia neonatal y distrés fetal, también asfixia y alteraciones de la frecuencia cardiaca, aunque se debe

demostrado que tiene efecto benéfico durante la concepción y embarazo temprano.(29,30). Aunque no se ha evidenciado riesgo aumentado de anomalías congénitas, el hecho de que cruza la placenta libremente y que no hay estudios de seguimiento a largo plazo(31,32), son factores en contra de que se use rutinariamente en la diabética embarazada.

Glibenclamida Aunque ha sido estudiada en pacientes embarazadas y ha mostrado seguridad se recomienda como alternativa a la insulina en diabetes gestacional solo después de la semana 25 de embarazo y con glucosas de ayuno menores de 110 mg/dl, ya que al igual que con Metformina no hay estudios de seguimiento a largo plazo(7).

En un estudio reciente, se comparó La Metformina versus la Glibenclamida en pacientes con diabetes gestacional no controladas con dieta. Cada grupo incluyó 75 pacientes. Se evidenció que aunque el valor de glucosa pre y 2 horas post no fue estadísticamente diferente, si ocurrió 2.1 veces más casos con inadecuado control glucémico y necesidad del uso de insulina en el grupo tratado con metformina(33).

hacer énfasis que eso se observó en diabéticas tipo 1. (7,34)

BIBLIOGRAFIA

1. Anwar A, et al. The effect of pre-pregnancy counselling for women with pre-gestational diabetes on maternal health status. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;155:137–139.
2. Murphy HR, et al. Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes:



- Benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care*. 2010;33:2514–2520.
3. Ray JG, et al. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM*. 2001;94:435–444.
 4. Dicker D, et al. Spontaneous abortions in patients with insulin-dependent diabetes mellitus: the effect of preconceptional diabetic control. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158:1161–1164.
 5. Rosenn B, et al. Pre-conception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 1991;77:846–849.
 6. Holing EV. Preconception care of women with diabetes: the unrevealed obstacles. *J Matern Fetal Med*. 2000;9:10–13.
 7. Ian Blumer et al. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 98: 4227–4249.
 8. Mathiesen ER, et al; Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care*. 2007;30:771–776.
 9. Gallen IW, Jaap A, Roland JM, Chirayath HH. Survey of glargine use in 115 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25:165–169.
 10. Vestgaard M, et al. Pregnancy-induced sight threatening diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27:431–435.
 11. Ekblom P, et al. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care*. 2001;24:1739–1744.
 12. Bullo M, Tschumi S, Bucher B. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension*. 2012;60:444–450.
 13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014. 37, Suppl 1 S14–S80.
 14. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999;341:549–555
 15. Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, et al. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med*. Mar 2009;122(3):207-214.
 16. Boinpally T, Jovanovic L. Management of type 2 diabetes and gestational diabetes in pregnancy. *Mt Sinai J Med*. Jun 2009;76(3):269-80.
 17. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008; 358:1991–2002.
 18. Sermer M, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3,637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:146–156.
 19. Ferrara A, et al. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. *Diabetología*. 2007;50:298–306.
 20. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl. 2):S251–S260.



21. IOM (Institute of Medicine) and NRC (National Research Council). Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines. Washington, DC: The National Academies Press; 2009.
22. GShwide-Slavin,C. Swift, C. Ross,T. Nonnutritive Sweeteners: Where Are We Today? *Diabetes Spectrum* 2012 25:2 104-110;
23. Gallen IW, Jaap A, Roland JM, Chirayath HH. Survey of glargine use in 115 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2008;25:165–169.
24. Lepercq J, Jacqueminet S, Hieronimus S, Timsit J, Grimaldi A. Use of insulin glargine throughout pregnancy in 25 women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2010; 36:209–212.
25. Negrato CA, Rafacho A, Negrato G, et al. Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: an observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89:46–51.
26. Hofmann T, Horstmann G, Stammberger I. Evaluation of the reproductive toxicity and embryotoxicity of insulin glargine (LANTUS) in rats and rabbits. *Int J Toxicol.*2002;21:181–189.
27. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care.* 2010;33:29–33.
28. Gutzin SJ, Kozer E, Magee LA, Feig DS, Koren G. The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy: a meta-analysis. *Can J Clin Pharmacol.*2003;10:179–183.
29. Bolton S, Cleary B, Walsh J, Dempsey E, Turner MJ. Continuation of metformin in the first trimester of women with polycystic ovarian syndrome is not associated with increased perinatal morbidity. *Eur J Pediatr.* 2009;168: 203–206.
30. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit.* 2006;28:67–72.
31. Eyal S, Easterling TR, Carr D, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos.* 2010;38:833–840.
32. Moore, Lisa E.; et al. Metformin Compared With Glyburide in Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Trial *Obstet Gynecol* 2010;115:55–9)
33. Persson B, Hansson U. Hypoglycaemia in pregnancy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1993;7:731–739.

