

Particularidades del tratamiento de la gestante con diabetes mellitus tipo 2

L. SOJO^a Y R. CORCOY^b

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Josep Trueta. Girona. España.

^bServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

SPECIAL CONSIDERATIONS IN THE TREATMENT OF PREGNANT WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM2) in pregnancy is increasing and can exceed that of type 1 DM (DM1). In general, treatment is similar with some special considerations. Patients with DM2 are older and heavier, more likely to have chronic hypertension, less likely to receive specific prepregnancy care, consult later in pregnancy, and are more frequently exposed to potentially teratogenic drugs. In contrast, diabetes duration and the complications rate are lower and metabolic control is better. Although there is some controversy on the topic, perinatal outcomes are similar, except for the prematurity rate, which is lower in DM2. The recommended drug for the treatment of hyperglycemia is insulin. Before pregnancy, emphasis should be placed on increasing attendance at prepregnancy care, improving glycemic control, reinforcing diabetes instruction and avoiding exposure to potentially teratogenic drugs. During pregnancy, the latter aims remain applicable. After delivery, the treatment regimen should be reconsidered, taking into account transfer of different drugs through breast milk.

Key words: Type 2 diabetes mellitus. Pregnancy. Perinatal mortality. Congenital malformations. Insulin requirements.

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la gestación está en aumento y puede superar la de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1). En general, el tratamiento es similar, con algunas particularidades. Las pacientes con DM2 son de mayor edad, son más obesas, tienen hipertensión crónica con mayor frecuencia, reciben asistencia pregestacional específica con menor frecuencia, consultan más tarde durante la gestación y están más expuestas a fármacos potencialmente teratógenos. En contrapartida, el tiempo de evolución de la enfermedad y la frecuencia de complicaciones son inferiores y el control metabólico es mejor. Aunque hay controversia, la evolución perinatal es similar, a excepción de la prematuridad, que es inferior en DM2. El fármaco recomendado para el tratamiento de la hiperglucemia es la insulina. Antes del embarazo, el énfasis debe ponerse en aumentar la asistencia pregestacional, mejorar el control glucémico, reforzando la educación diabetológica, y evitar la exposición a fármacos potencialmente teratógenos. Durante la gestación, los últimos objetivos continúan vigentes. Después del parto, se debe replantear el programa terapéutico teniendo en cuenta el paso de los fármacos a la leche materna.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2. Gestación. Mortalidad perinatal. Malformaciones. Necesidades de insulina.

INTRODUCCIÓN

La diabetes pregestacional (DPG) se asocia a un incremento de la morbilidad y mortalidad perinatal y materna. Clásicamente, la DPG ha sido sinónimo de diabetes mellitus tipo 1 (DM1); sin embargo, actualmente no puede considerarse así. Desde el punto de vista epidemiológico, nos enfrentamos a una prevalencia creciente de gestantes con DM2 por aumento en la prevalencia de la enfermedad atribuible a cambios en el estilo de vida, a un aumento de la edad materna y al incremento de obesidad desde la infancia¹. Aunque no disponemos de datos específicos en España, podemos estimar un comportamiento similar, teniendo en cuenta los datos de prevalencia de DM1 y 2 en mujeres en edad fértil² y la prevalencia de obesidad en niños y adolescentes³.

Las gestantes con DM2 presentan características diferenciales tanto en lo que se refiere a control glucémico (secreción insulínica conservada, menor labilidad metabólica, resistencia a la insulina) como a presencia de otros factores que pueden afectar a los resultados perinatales (edad materna, hipertensión arterial [HTA], obesidad, exposición a fármacos). Por

Correspondencia: Dra. L. Sojo.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Josep Trueta.
Avda. de França, s/n. 17007 Girona. España.
Correo electrónico: h416ulsv@htrueta.scs.es

TABLA 1. Características diferenciales en gestantes con diabetes mellitus tipo 1 y 2

Características	Diferencia	Referencias bibliográficas
Tiempo de evolución de la diabetes	Inferior en mujeres con DM2	7, 8, 37, 54, 55, 56
Manifestaciones tardías	Menos frecuentes en mujeres con DM2	8, 54, 55
Edad	Superior en mujeres con DM2	8, 54, 56
Índice de masa corporal	Superior en mujeres con DM2	7, 8, 54, 55
HTA crónica	Más frecuente en mujeres con DM2	54, 55
Clínica pregestacional	Menos frecuente en mujeres con DM2	7, 54, 55
Edad de gestación en la primera visita	Superior en mujeres con DM2	
Control metabólico en gestación	Mejor en mujeres con DM2	7, 8, 37, 54, 55
Edad de gestación al parto	Superior en mujeres con DM2	8, 37, 54, 55
Prematuridad	Inferior en mujeres con DM2	
Vía de parto	Similar	8, 37, 54, 55
Peso del recién nacido	Similar	7, 8, 37, 54
Mortalidad perinatal	Similar	7, 8, 37, 55
Malformaciones congénitas	Similar	7, 8, 37, 54, 55, 56

DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial.

tanto, el curso de la gestación y la evolución perinatal presentan algunas diferencias respecto a las pacientes con DM1 (tabla 1). De la misma manera, el tratamiento presentará muchas similitudes y alguna diferencia.

ASISTENCIA PREGESTACIONAL

En la DPG, las malformaciones congénitas son de 3 a 6 veces más frecuentes que en la población general, debido, principalmente, al efecto teratógeno de la hiperglucemia durante la embriogénesis⁴. Las malformaciones más frecuentes son las cardiovasculares y las más características, los diferentes grados de disgenesia caudal⁵. Los programas de asistencia pregestacional han demostrado reducir el riesgo de malformaciones fetales tanto mayores como menores⁶, pero, a pesar de ello, la mayoría de estudios coincide en una asistencia pregestacional deficiente a las mujeres con DPG y especialmente a las que presentan DM2^{7,8}. Por tanto, un paso esencial para mejorar los resultados perinatales de las gestantes con DM2 es mejorar su asistencia pregestacional.

Aparte de la optimización del control glucémico, los objetivos de un programa de asistencia pregestacional (tabla 2) incluyen la evaluación y el tratamiento de las complicaciones crónicas de la diabetes, la evaluación y el tratamiento de las condiciones asociadas (obesidad, HTA), suspensión de fármacos contraindicados durante la gestación e inicio de suplementos nutricionales. Es importante asegurar que no se produzca la gestación mientras se están realizando la evaluación y el tratamiento, utilizando para ello un método anticonceptivo eficaz y transitorio, teniendo en cuenta que no hay ninguno específicamente contraindicado en la mujer con DPG⁹.

El objetivo de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) durante el seguimiento pregestacional es una cifra dentro del rango de la normalidad o lo más cercana posible, lo que se resume como una HbA_{1c} que no sobrepase en un 1% el límite superior de la normalidad. Los objetivos de glucemia capilar recomendados durante el seguimiento pregestacional son glucemias preprandiales de 70-100 mg/dl, y 2 h posprandiales, de 140 mg/dl⁹. Para ello, la dieta, el ejercicio y el control del peso adquieren un papel fundamental en el tratamiento de la mujer con DM2. Las recomendaciones nutricionales deberán ajustarse a la actividad y el índice de masa corporal de la paciente. La obesidad pregestacional se asocia, por sí misma, a complicaciones obstétricas¹⁰, malformaciones¹¹, macrosomía y mortalidad fetal y neonatal, y actúa sinérgicamente con la diabetes cuando coexiste con ella¹². Además, también confiere mayor riesgo de obesidad a la descendencia.

De modo que debería recomendarse la pérdida de peso previa a la gestación que, por otra parte, facilitará en gran medida la optimización glucémica de las pacientes con DM2.

En cuanto a los fármacos (tabla 3), se plantea la seguridad de los agentes orales. La metformina es un fármaco de primera línea en el tratamiento de la DM2. Perteneció a la categoría B de la Food and Drug Administration (FDA). Presenta un bajo peso molecular (129 Da), es hidrofílica y no se une a las proteínas plasmáticas, características que hacen posible que atraviese la placenta y alcance la circulación fetal. Hay información al respecto en el tercer trimestre, pero no se dispone de datos acerca del paso transplacentario en el período de embriogénesis. Sin embargo, en gestaciones expuestas a metformina en este período (como tratamiento de DM o para inducción de la ovulación) no se ha observado un aumento de malformaciones congénitas. El número de casos es limitado, pero se ha realizado un metaanálisis de los estudios controlados, en 172 pacientes expuestas y 235 controles, que confirma la impresión de los estudios individuales. El comportamiento es similar en los subgrupos de pacientes con ovario poliquístico y diabetes¹³. Además, en pacientes con ovario poliquístico, el tratamiento con metformina para inducción de la ovulación se ha asociado a una reducción en el número de abortos¹⁴. Por tanto, en el momento actual, la evidencia disponible sobre la ausencia de teratogenicidad de la metformina es alentadora, pero puede considerarse insuficiente. En todo caso, hay que considerar que aunque el tratamiento con metformina fuera suficiente para conseguir un control glucémico óptimo pregestacional, muy probablemente sería insuficiente durante ésta (véase apartado siguiente), por lo que es preferible iniciar el tratamiento insulínico en la clínica pregestacional.

En cuanto a las sulfonilureas, tampoco se dispone de estudios aleatorizados y controlados que descarten efectos teratógenos. Hay estudios donde se les atribuye teratogenicidad¹⁵, mientras que en otros las malformaciones fetales objetivadas en mujeres con DM2 se asociaron a un mal control glucémico y no a los agentes orales¹⁶. Se ha objetivado que la glibenclamida no atraviesa la placenta en el segundo y el tercer trimestres, pero no se dispone de información sobre el primero. Si, además, existen dudas sobre su posible teratogenicidad, la recomendación es suspender el tratamiento e iniciar insulino terapia antes de la gestación.

Las tiazolidinadonas pertenecen a la clase C de la FDA. Estudios recientes muestran que la rosiglitazona, a dosis terapéuticas, atraviesa la placenta en el primer trimestre, sobre todo a partir de la semana 10 de gestación¹⁷ y también

TABLA 2. Objetivos de la clínica pregestacional en mujeres con diabetes mellitus tipo 2

Objetivos	Instrumento	Particularidades respecto a mujeres con DM1
Feto		
↓ Abortos	Optimización metabólica periconcepcional	Mayor necesidad de educación diabetológica
↓ Malformaciones	Optimización metabólica periconcepcional Suplementación con ácido fólico Supresión de fármacos con potencial teratogénico (estatinas, antidiabéticos orales) e inicio de tratamientos alternativos Suplementación con yodo	Mayor necesidad de educación diabetológica Ídem Mayor frecuencia de uso Ídem
Garantizar aporte de oligoelementos		
Prever problemas intragestación	Detección y tratamiento de manifestaciones tardías maternas que puedan derivar en riesgo fetal	Menor prevalencia
Madre		
↓ Problemas secundarios a retinopatía	Valorar la presencia y el grado de retinopatía – Desaconsejar la gestación hasta que la retinopatía proliferativa no proliferativa grave esté estabilizada	Menor prevalencia
↓ Problemas secundarios a nefropatía	Valorar la presencia y el grado de nefropatía – Microalbuminuria: informar del riesgo de enfermedad hipertensiva – Insuficiencia renal moderada/grave: informar del riesgo de prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino y progresión de la nefropatía – HTA: informar del riesgo de preeclampsia sobreañadida	Menor prevalencia
↓ Problemas secundarios a polineuropatía periférica	Valorar la presencia y el grado de polineuropatía periférica – Túnel carpiano: informar del riesgo de progresión	Menor prevalencia
↓ Problemas secundarios a neuropatía autonómica	Valorar presencia y grado de neuropatía autonómica clínica – Desaconsejar gestación en: a) gastroparesia sintomática, y b) vejiga neurógena con infecciones urinarias de repetición sin respuesta al tratamiento profiláctico	Menor prevalencia
↓ Problemas secundarios a macroangiopatía	Valorar la presencia de cardiopatía isquémica/arteriosclerosis obliterante – Desaconsejar la gestación si hay macroangiopatía – Si se va a intentar la gestación, revascularización previa	Menor prevalencia
↓ Riesgo de descompensaciones agudas intragestación	Evitar hipoglucemias graves/oligosintomáticas utilizando programas de insulina lo más fisiológicos posible	Menor prevalencia
↓ Problemas secundarios a enfermedades asociadas	Valorar la presencia de enfermedades autoinmunes asociadas, especialmente la tiroidea por su prevalencia	Menor prevalencia

DM1: diabetes mellitus tipo 1; HTA: hipertensión arterial.

durante el tercer trimestre, aunque en cantidades escasas y con una mínima acumulación en el tejido fetal¹⁸. Esto se atribuye a su peso molecular (30 kDa) y a su alta unión a la albúmina plasmática. No se dispone de información sobre la pioglitazona. Respecto al uso de inhibidores de la alfa-glucosidasa y glinidas durante la gestación, sólo se dispone de información anecdótica, por lo que en pacientes tratadas con estos fármacos se recomienda transferir a insulina antes de la gestación.

Dado que la seguridad de los agentes orales en el primer trimestre del embarazo no está garantizada, la recomendación de la American Diabetes Association (ADA) en su última revisión del tema, en 2004, es sustituir los agentes orales por insulina durante el seguimiento pregestacional⁹. El tratamiento intensivo con insulina es la mejor arma terapéutica disponible actualmente para optimizar el control metabólico. Excepcionalmente, en un grupo poblacional con requerimientos muy elevados de insulina, Simmons et al¹⁹ han utilizado una infusión subcutánea continua de insulina. Por lo que se refiere al tipo de insulina, los análogos rápidos permiten obtener un mejor control de la glucemia posprandial y han demostrado disminuir la incidencia de hipoglucemias y conseguir mejorías discretas en HbA_{1c}. En lo referente al embarazo, se dispone de información de seguridad tranquilizadora respecto a los análogos rápidos y más escasa o nula respecto a los análogos lentos. Faltan, en cambio, estudios que demuestren que con su uso se obtienen mejorías significativas en los resultados perinatales maternos y fetales²⁰. Específicamente, las mujeres con DM2 gestantes o en se-

guimiento pregestacional se caracterizan por un perfil glucémico estable, gracias a una secreción de insulina endógena preservada. Por ello, el tratamiento con múltiples dosis de insulina y sin recurrir a la utilización de análogos permite conseguir un control glucémico muy bueno, cuando no óptimo²¹. Habitualmente no es necesario el tratamiento con análogos, con lo que se evitan los dilemas que se plantean con la utilización de análogos lentos.

Aparte de los tratamientos específicos para la hiperglucemia, existen otros fármacos habituales en el abordaje de los pacientes con DM2; asimismo, es necesario tener en cuenta su perfil de seguridad en relación con el embarazo. Respecto a las estatinas, la FDA ha comunicado malformaciones (osteoarticulares, sistema nervioso central, labio leporino y asociación VACTERL) en fetos expuestos a estatinas lipofílicas (simvastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina)²². En este estudio no se disponía de un grupo control, pero la prevalencia fue superior a la esperada, por lo que, si bien no se considera la información como definitiva, la prudencia obliga a suspender la medicación antes de la gestación. En datos de farmacovigilancia poscomercialización proporcionados por Merck²³, la prevalencia de malformaciones en gestaciones expuestas a lovastatina y simvastatina no es diferente de la del grupo control en el subgrupo de notificaciones prospectivas. Sin embargo, en las notificaciones retrospectivas, si bien no permiten obtener datos de la frecuencia del episodio, se describen malformaciones notablemente similares a las de la comunicación de la FDA, incluyendo defectos del sistema nervioso central

TABLA 3. Utilización de fármacos para la diabetes y condiciones asociadas durante el embarazo y la lactancia

Fármacos	Gestación			Lactancia	
	Paso transplacentario	Teratogenicidad	Uso aprobado durante la gestación ^a	Excreción en leche materna	Uso aprobado durante la lactancia ^{b,c}
Metformina	Primer trimestre: (?) Tercer trimestre: sí	Sin evidencia	No	Baja o negligible	No revisado ^b . No ^c
Glibenclamida	Primer trimestre: (?) Tercer trimestre: no	Sin evidencia	No	Baja o negligible	No revisado ^b . Sí ^c
Inhibidores α -glucosidasa	(?)	(?)	No	Bajo (estudios animales)	No revisado ^{b,c}
Glitazonas	Primer trimestre: sí	(?)	No	(?)	No revisado ^{b,c}
Glinidas	(?)	(?)	No	(?)	No revisado ^{b,c}
Insulina	Primer trimestre: (?) Tercer trimestre: no	Sí en animales	Sí	Sí	No revisado ^{b,c}
Análogos rápidos	Primer trimestre: (?) Tercer trimestre: lispro no; aspártica (?)	Sin evidencia	Sí	(?)	No revisado ^{b,c}
Análogos lentos	(?)	Glargina: no evidencia Levemir (?)	No	(?)	No revisado ^{a,b}
IECA	Primer trimestre: (?) Segundo y tercer trimestres: sí	Teratogenicidad Fetotoxicidad	No	Baja o negligible	Sí ^{b,c}
ARA-II	Primer trimestre: (?) Segundo y tercer trimestres: sí	Teratogenicidad (?) Fetotoxicidad	No	Sí (estudios animales)	No revisado ^{b,c}
Otros anti-HTA	Sí	Sin evidencia	Primera elección: metildopa Segunda elección: labetalol Otros: antagonistas del calcio, diuréticos	Media-baja: oxprenolol, dilevalol, mepindolol, propranolol, nitrendipino, nimodipino, metildopa Alta: metoprolol, nadolol, acebutolol, sotalol, atenolol	Se recomienda utilizar fármacos de baja excreción
Estatinas	Sí (lipofílicas > hidrofílicas)	Teratogenicidad	No	Sí	No revisado ^a . Sí ^b

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

^aAprobado por la FDA o la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.

^bAprobado por la American Academy of Pediatrics.

^cAprobado por la Organización Mundial de la Salud.

y las extremidades. La conclusión que se puede extraer de los 2 estudios es que, aunque la frecuencia no esté demasiado aumentada, pueden presentarse malformaciones especialmente graves. Por lo que se refiere a la plausibilidad de la asociación, sabemos que las estatinas lipofílicas alcanzan concentraciones embrioplacentarias de hasta el 25-100% de las maternas y que el mecanismo implicado más probable es la inhibición de la vía del mevalonato (se pueden observar malformaciones similares en errores congénitos del metabolismo del colesterol, éste es necesario para que los morfógenos Hedgehog sean funcionales y, en estudios animales, la suplementación de mevalonato previene los efectos tóxicos de las estatinas)²⁴.

Desde hace 2 décadas se conoce que la exposición a inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en el segundo y el tercer trimestre de gestación se asocia a fetotoxicidad grave secundaria a la propia acción farmacológica (inhibición de la acción del sistema renina-angiotensina, necesario para una correcta formación del sistema renal del feto). Los efectos descritos son graves (insuficiencia renal, oligohidramnios, defectos de osificación y, secundariamente al oligohidramnios, deformidades en las extremidades e hipoplasia pulmonar)²⁵. Los problemas descritos en fetos expuestos a antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) son similares²⁶. Sin embargo, hasta hace pocos meses, no existía evidencia de teratogenicidad²⁷, por lo que en pacientes que obtenían un claro beneficio del tratamiento con estos fármacos, por ejemplo en mujeres con nefropatía, se proponía mantener el tratamiento hasta el diagnóstico de la gestación. Sin embargo, en junio de 2006 se publicó que la exposición a IECA en el primer trimestre

de gestación, y en ausencia de diabetes, se asociaba a un aumento en el riesgo de malformaciones (riesgo relativo [RR] = 2,71)²⁸. Por tanto, hoy día, la recomendación debe ser suprimir el tratamiento con IECA antes de la gestación. Se propone que la teratogenicidad se debe a la falta de acción tisular de la angiotensina, ya que, desde las primeras semanas de embarazo, los receptores de la angiotensina están ampliamente distribuidos en la economía fetal²⁹. Por lo que respecta a los ARA-II, no se dispone de datos acerca de la teratogenicidad o la transferencia placentaria en las primeras semanas de embarazo pero, con los datos anteriores, la exposición en las primeras semanas de embarazo no parece segura. El fármaco antihipertensivo de elección durante la gestación es la metildopa, y también se consideran seguros la hidralazina, el nifedipino, el labetalol, el prazosin y la doxazosina³⁰. Sin embargo, es necesario recordar que la alfa-metildopa no está exenta de efectos indeseables que, aunque infrecuentes, pueden ser graves. De hecho, y debido a que en la actualidad su uso suele restringirse a la gestación, en los últimos años los pacientes en los que se han descrito efectos secundarios son mayoritariamente gestantes.

Suplementación nutricional

La suplementación periconcepcional con ácido fólico es eficaz en la reducción de defectos del tubo neural y también otras malformaciones congénitas. Antes de iniciar la suplementación con ácido fólico habrá que descartar un déficit de vitamina B₁₂, ya que el tratamiento con ácido fólico podría enmascararlo y esta vitamina también es importante en la prevención de los defectos del tubo neural. En los últimos

TABLA 4. Características del tratamiento insulínico durante la gestación en mujeres con diabetes mellitus tipo 2

Referencia	Porcentaje de tratamiento insulínico	Requerimientos frente a mujeres con DM1
Langer et al, 1988 ³⁶		Superiores en el segundo y el tercer trimestres Primer trimestre: 0,90 frente a 0,90 U/kg/día Segundo trimestre: 1,20 frente a 1,00 U/kg/día Tercer trimestre: 1,60 frente a 1,20 U/kg/día ^a
Cundy et al, 2000 ⁵⁵	96	
Dunne et al, 2003 ⁵⁷	93,5	
Clausen et al, 2005 ⁸	85	
Huddle, 2005 ⁵⁸	98	
Hillman et al, 2006 ³⁷		Dosis total al parto 114,5 U/día frente a 93,3 en DM1 ^a Inferiores en todos los trimestres Primer trimestre: 0,38 frente a 0,68 U/kg/día ^a Segundo trimestre: 0,48 frente a 0,76 U/kg/día ^a Tercer trimestre: 0,62 frente a 0,93 U/kg/día ^a
Hughes y Rowan, 2006 ⁴⁰	98 (el 88% en el grupo que recibió metformina hasta el momento del parto)	

^aDiferencia estadísticamente significativa.

años, varias sociedades científicas han considerado que las mujeres con diabetes pregestacional tienen un riesgo elevado de presentar defectos del tubo neural y recomiendan una dosis de 3-5 mg/día de ácido fólico, la dosis inicialmente recomendada para prevenir las recurrencias^{31,32}. Además de evitar ingerir estas dosis a partir de preparados multivitamínicos, dado el riesgo de ingesta excesiva de otras vitaminas (A o D), hay dudas acerca de la seguridad del tratamiento prolongado con altas dosis de folatos³³, por lo que parece prudente reducir la dosis de suplementación si el período preconcepcional se prolonga³².

El yodo es indispensable para la síntesis de hormonas tiroideas. Si durante el embarazo hay déficit de yodo, el feto es claramente deficitario en hormona tiroidea, ya que están comprometidas la síntesis fetal y materna, con las consecuentes alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central³⁴. La ingesta diaria recomendada de yodo en gestantes (dieta + suplementos) es de 200-300 µg/día, debiendo iniciarse antes de la gestación y mantenerse durante la lactancia. Es importante recordar que una revisión reciente de los estudios publicados desde 1990 muestra que, en la mayoría de los países europeos, las mujeres embarazadas se encuentran en un estado de deficiencia de yodo y, a pesar de ello, menos del 50% recibe un suplemento de este elemento³⁵.

Por lo que respecta a la repercusión del embarazo sobre las complicaciones crónicas de la diabetes, y viceversa, las pautas de diagnóstico y tratamiento no deben diferir de las recomendadas para las pacientes con DM1. La principal diferencia estribará en una menor prevalencia de éstas, dado el menor tiempo de evolución de la diabetes en las mujeres con DM2.

TRATAMIENTO DURANTE LA GESTACIÓN

Tras la confirmación de la gestación se revisarán los fármacos que recibe la paciente, para suprimir aquellos que deberían haberse suspendido antes del embarazo e iniciar suplementación con yodo y ácido fólico, si fuera necesario. Se valorarán las manifestaciones tardías de la enfermedad, y con mayor atención en las pacientes que no hayan realizado un seguimiento pregestacional específico. Durante el embarazo, la recomendación genérica es realizar una exploración fundoscópica y determinar la microalbuminuria trimestral³².

Respecto al control glucémico, las recomendaciones no difieren de las propuestas para DM1: normoglucemia (corroborada con HbA_{1c} normal) y ausencia de cetonuria. Prácticamente todas las mujeres con DM2 precisan un fármaco antihiper glucémico, porque dieta y ejercicio físico son insuficientes para conseguir estos objetivos. El fármaco de referencia es la insulina^{9,32}, y en diferentes estudios la han precisado en algún momento el 85-98% de las mujeres (tabla 4). Dado que la sensibilidad a la insulina aumenta a finales del primer trimestre, y disminuye en el segundo y el tercero, en las pacientes tratadas con insulina se observará un comportamiento paralelo de los requerimientos insulínicos. Respecto a la dosis, según los estudios, ésta puede ser superior³⁶ o inferior³⁷ a la de las pacientes con DM1 del mismo ámbito, lo que probablemente traduzca diferencias de índice de masa corporal y/o dieta.

En el apartado anterior hemos comentado los motivos para obviar el tratamiento con glibenclamida en el primer trimestre de gestación. Después de demostrar su ausencia de paso transplacentario en el segundo y el tercer trimestres, Langer et al³⁸ realizaron un ensayo clínico en que se comparaba la glibenclamida con múltiples dosis de insulina, en mujeres con diabetes gestacional. En este estudio, se obtuvieron resultados perinatales similares en ambos grupos y una menor incidencia de hipoglucemias maternas en el grupo tratado con glibenclamida. Estudios observacionales posteriores concuerdan en observar que el tratamiento con glibenclamida se asocia a un buen control glucémico, con menos hipoglucemias maternas y resultados perinatales similares. Sin embargo, la tasa de fallo del tratamiento con sulfonilureas se acerca al 20%, y uno de los trabajos describe una tasa más alta de preeclampsia e ictericia que requiere tratamiento con fototerapia en este grupo³⁹. Si se plantease el tratamiento con glibenclamida en el segundo y el tercer trimestres de gestación, hay que tener en cuenta que por el momento no ha sido aprobada por la FDA o la Agencia Europea de Evaluación de los Medicamentos (EMA) para el tratamiento de la diabetes durante el embarazo. Además, dado el mayor deterioro de la secreción insulínica en mujeres con DM2 y teniendo como objetivo un control glucémico óptimo, cabría esperar que la tasa de fallos fuera superior al 20% descrito en mujeres con diabetes gestacional.

El tratamiento con metformina durante la gestación tampoco está aceptado por la FDA ni la EMA. Sin embargo, tal como se ha comentado en el apartado anterior, la exposición a metformina en las primeras semanas de embarazo no parece asociarse a teratogenicidad. Por ello, si una paciente tratada con metformina queda embarazada, debe informarse de la falta de evidencia de teratogenicidad del fármaco. En estudios retrospectivos de gestantes con DM2 que han

mantenido tratamiento con metformina durante gran parte de la gestación, el fármaco ha demostrado un buen perfil de seguridad⁴⁰ pero no de manera uniforme⁴¹. A diferencia de la glibenclamida, está claro que la metformina atraviesa la placenta⁴² y, si bien el perfil de seguridad es bueno por lo que a resultados perinatales se refiere, hay incertidumbre por la falta de estudios controlados y, especialmente, datos a medio-largo plazo de los fetos expuestos. El razonamiento es que si atraviesa la placenta y afecta la sensibilidad a la insulina fetal, los efectos pueden ser tanto beneficiosos (puede ayudar al feto a hacer frente a la demanda pancreática que puede suponer una entrada de glucosa excesiva) como nocivos (dada la importancia de los episodios intraútero, en términos de programación a largo plazo)⁴³. La posición de algunos líderes de opinión en este campo es que «el momento de la metformina en el embarazo todavía no ha llegado»⁴⁴, mientras que otros consideran que, con el consentimiento de la paciente, puede utilizarse en casos individuales cuando se valore que el beneficio sobrepasa el riesgo⁴⁵. Las guías australianas de tratamiento de la diabetes pregestacional recogen esta posibilidad⁴⁶. En todo caso, el tratamiento con metformina no permite obviar el tratamiento con insulina⁴⁰.

De la misma manera, en pacientes que estén recibiendo otros antidiabéticos orales, éstos se sustituirán por insulina. Sin embargo, en todas las circunstancias en que se recomienda un cambio de tratamiento, se procurará que a raíz de éste no se produzcan cifras glucémicas fuera de rango. Para evitar fármacos potencialmente teratogénos no debemos provocar una hiperglucemia, que lo es con seguridad.

Las recomendaciones para el tratamiento durante el parto no difieren de las de la gestante con DM1³².

CUIDADOS POSPARTO

Después del parto, hay un descenso en los requerimientos de insulina y hay que replantear el programa terapéutico. Será necesario instituir nuevamente un método contraceptivo eficaz y fomentar la lactancia materna. Durante los meses de lactancia, se recomienda un incremento de aproximadamente 300-400 kcal/día sobre los requerimientos calóricos maternos, según el índice de masa corporal, para proporcionar al recién nacido el aporte calórico necesario⁴⁷. Puede presentarse una tiroiditis posparto y, aunque no hay cifras de prevalencia específicas para la DM2, cabe suponer que las cifras serán inferiores a las descritas para la DM1.

En cuanto al tratamiento farmacológico de la diabetes, la ADA recomienda continuar el tratamiento con insulina mientras dure la lactancia⁹. Otras recomendaciones que cabe tener en cuenta son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la American Academy of Pediatrics (AAP)^{48,49}. Para interpretar estas recomendaciones hay que tener en cuenta que, para algunos fármacos, hay datos posteriores a la publicación de éstas y que algunos fármacos no están aprobados ni desaprobados, sino que sencillamente no han sido revisados para la recomendación en cuestión. Ambas circunstancias se dan en el caso de los antidiabéticos orales. La metformina se excreta en la leche materna a muy bajas concentraciones (el niño recibe el 0,28-0,65% de la dosis materna)⁵⁰ y, entre los escasos estudios realizados, no existen evidencias de efectos adversos en el recién nacido expuesto⁵¹. Para minimizar el riesgo de exposición a la metformina del lactante, se aconseja amamantar justo antes de tomar la dosis y evitar la lactancia en las 2-3 h tras la toma⁴⁵. La utilización del fármaco durante la lactancia no ha sido revisada por la AAP, pero está aceptada por la OMS. En cuanto a las sulfonilureas, mientras que las de primera generación (tolbutamida, clorpropamida) sí se excretan en

la leche, con el consiguiente riesgo de hipoglucemia neonatal, las de segunda generación (glibenclamida, glipizida) no se han detectado en la leche materna, aunque los estudios son muy pocos y con escasos pacientes, y la sensibilidad del método para detectar el fármaco en la leche materna es baja⁵². La utilización de glibenclamida durante la lactancia no ha sido revisada por la AAP, pero está aceptada por la OMS.

En cuanto a los antihipertensivos, se desaconsejan los diuréticos, por interferir en la producción de leche, y entre los demás, dado que presentan excreción variable en la leche materna, se recomienda escoger aquéllos con la excreción más baja (tabla 3). Los IECA y la metildopa presentan una excreción muy baja y, por tanto, un buen perfil de seguridad. La utilización de ambos está aceptada tanto por la AAP como por la OMS. No se recomiendan el diltiazem, las dihidropiridinas, la doxazosina y los ARA-II, por falta de datos que apoyen su seguridad³⁰.

Para la mayoría de las estatinas, se dispone de datos en animales o humanos acerca de la excreción en la leche materna, lo que se debe fundamentalmente a su naturaleza lipofílica. Además, y debido a su mecanismo de acción, pueden modificar su composición⁵³. Su utilización durante la lactancia no está revisada por la AAP pero sí por la OMS, que la acepta.

BIBLIOGRAFÍA

- Catalano PM, Kirwan JP. Clinical utility and approaches for estimating insulin sensitivity in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2002;26:181-9.
- Goday A. Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:657-70.
- Serra-Majem L, Aranceta Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Ribas-Barba L, Delgado-Rubio A. Prevalence and determinants of obesity in Spanish children and young people. *Br J Nutr*. 2006;96 Suppl 1:S67-72.
- Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care*. 1996;19:514-41.
- Martínez-Frías ML. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in diabetic mothers: identification of the most characteristic and most frequent congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 1994;51:108-13.
- Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Q J Med*. 2001;94:435-44.
- Roland JM, Murphy HR, Ball V, Northcote-Wright J, Temple RC. The pregnancies of women with type 2 diabetes: poor outcomes but opportunities for improvement. *Diabetes Med*. 2005;22:1774-7.
- Clausen TD, Mathiesen E, Ekblom P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, Damm P. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:323-8.
- American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27 Suppl 1:S76-S79.
- Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia*. 2005;48:1736-42.
- Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics*. 2003;111:1152-8.
- Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Rothman KJ, Milunsky A. A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. *Epidemiology*. 2000;11:689-94.
- Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006;86:658-63.
- Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts CA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;82:542-9.
- Piacquadio K, Hollingsworth DR, Murphy H. Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. *Lancet*. 1991;338:866-9.
- Towner D, Kjos SL, Leung B, Montoro MM, Xiang A, Mestman JH, et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. *Diabetes Care*. 1995;18:1446-51.
- Chan LY, Yeung JH, Lau TK. Placental transfer of rosiglitazone in the first trimester of human pregnancy. *Fertil Steril*. 2005;83:955-8.
- Holmes HJ, Casey BM, Bawdon RE. Placental transfer of rosiglitazone in the ex vivo human perfusion model. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195:1715-9.
- Simmons D, Thompson CF, Conroy C, Scott DJ. Use of insulin pumps in pregnancies complicated by type 2 diabetes and gestational diabetes in a multiethnic community. *Diabetes Care*. 2001;24:2978-2082.

20. Corcoy R. Evidencias actuales sobre el uso de análogos de insulina en la gestación diabética. *Av Diabetol.* 2005;21:198-205.
21. De Leiva A, García-Patterson A, Sojo L, Ubeda J, Erdozain L, Prados A, et al. Similar outcome in pregnancies from type 1 and type 2 diabetic patients. Pp 08, 37th Annual DPSG Meeting, Myconos, Hellas, 15-18 September 2005.
22. Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med.* 2004;350:1579-82.
23. Pollack PS, Shields KE, Burnett DM, Osborne MJ, Cunningham ML, Stepanavage ME. Pregnancy outcomes after maternal exposure to simvastatin and lovastatin. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73:888-96.
24. Edison RJ, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Genet A.* 2004;131:287-98.
25. Plouin PF, Tchobrousky C. Inhibition of angiotensin converting enzyme in human pregnancy. 15 cases. *Presse Med.* 1985;14:2175-8.
26. Saji H, Yamanaka M, Hagiwara A, Ijiri R. Losartan and fetal toxic effects. *Lancet.* 2001;357:363.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Postmarketing surveillance for angiotensin-converting enzyme inhibitor use during the first trimester of pregnancy-United States, Canada, and Israel, 1987-1995. *JAMA.* 1997;277:1193-4.
28. Cooper WO, Hernández-Díaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006;354:2443-51.
29. Hu F, Morrissey P, Yao J, Xu Z. Development of AT(1) and AT(2) receptors in the ovine fetal brain. *Brain Res Dev Brain Res.* 2004;150:51-61.
30. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during and after pregnancy. *Heart.* 2004;90:1499-504.
31. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin Number 44. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Neural tube defects. *Obstet Gynecol.* 2003;102:203-13.
32. Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Diabetes y embarazo. Guía asistencial (3.ª edición). *Av Diabetol.* 2006;22:73-87.
33. Kim YI. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1123-8.
34. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:225-48.
35. Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:979-84.
36. Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Guidetti D, Levy J, Mazze R. Pregestational diabetes: insulin requirements throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:616-21.
37. Hillman N, Herranz L, Vaquero PM, Villarreal A, Fernández A, Pallardo LF. Is pregnancy outcome worse in type 2 than in type 1 diabetic women? *Diabetes Care.* 2006;29:2557-8.
38. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000;343:1134-8.
39. Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field DR. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:118-24.
40. Hughes RCE, Rowan JA. Pregnancy in women with type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabet Med.* 2006;23:318-22.
41. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med.* 2000;17:507-11.
42. Hague WM, Davoren PM, McIntyre HD, Norris R, Xiaonian X, Charles B. Metformin crosses the placenta: a modulator for fetal insulin resistance? *BMJ.* 2003;326:762.
43. Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Endocrine and metabolic programming during intrauterine development. *Early Hum Dev.* 2005;81:723-34.
44. Brown FM, Wyckoff J, Rowan JA, Jovanovic L, Sacks DA, Briggs GG. Metformin in pregnancy: its time has not yet come. *Diabetes Care.* 2006;29:485-6.
45. Simmons D, Walters BN, Rowan JA, McIntyre HD. Metformin therapy and diabetes in pregnancy. *Med J Aust.* 2004;180:462-4.
46. McElduff A, Cheung NW, McIntyre HD, Lagstrom JA, Oats JJ, Ross GP, et al. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society consensus guidelines for the management of type 1 and type 2 diabetes in relation to pregnancy. *Med J Aust.* 2005;183:373-7.
47. Reader D, Franz MJ. Lactation, diabetes, and nutrition recommendations. *Curr Diab Rep.* 2004;4:370-6.
48. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics.* 2001;108:776-89.
49. World Health Organization/UNICEF. Breastfeeding and maternal medication. Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs. 2003. Disponible en: www.who.int/child-adolescent_health/New_Publications/NUTRITION/BF_Maternal_Medication.pdf
50. Hale T, Kristensen L, Hackett R, Kohan K, Klett K. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia.* 2002;45:1509-14.
51. Glueck CJ, Salehi M, Sieve L, Wang P. Growth, motor, and social development in breast- and formula-fed infants of metformin-treated women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr.* 2006;148:628-32.
52. Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM, Ambrose PJ, Moskovitz DN, Nageotte M, et al. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care.* 2005;28:1851-5.
53. Henk JW, Craft WR, Black A, Colgin J, Anderson JA. Pre- and postnatal toxicity of the HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin in rats. *Toxicol Sci.* 1998;41:88-99.
54. Sacks DA, Chenn W, Greenspoon JS, Wolde-Tsadiq G. Should the same glucose values be targeted for type 1 as for type 2 diabetics in pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:1113-9.
55. Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB. Perinatal mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2000;17:33-9.
56. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ.* 2006;333:177.
57. Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. *Diabet Med.* 2003;20:734-8.
58. Huddle KR. Audit of the outcome of pregnancy in diabetic women in Soweto, South Africa, 1992-2002. *S Afr Med J.* 2005;95:789-94.