

Guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional. ALAD 2016

Susana Salzberg*, Jorge Alvariñas, Gloria López, Silvia Gorbán de Lapertosa, María Amelia Linari, Edith Falcón, Xiomara Emely Juárez, Elizabeth Valinotti, Martha Marmol, José Rodríguez, Mirnalucci Gama, Sonia Cerdas, Sergio Báez, Roberto Orozco, Gloria Larrabure, Aleida Rivas, Araceli Cárdenas, Marilyn Camacho, Roxana Barbero, Pablo Vergara, Bany Seoane, Nancy Hallens, Lucía Lijerón, Natalia Mercado, Angélica Fierro, Patricia Blanco, Liz Soraya Pérez, Derek Barragan, Elizangela Rombalde, Mayoca Durand y Ana María Barba

Coordinadoras: Susana Salzberg y Silvia Gorbán de Lapertosa

Secretaría: Edith Falcón

Asesores: Jorge Alvariñas y Gloria López Stewart

RESUMEN

En los últimos años el aumento en la prevalencia de obesidad y diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), la aparición a edades más tempranas de DM2, así como el desplazamiento del embarazo a edades mayores, han conllevado un aumento de casos de diabetes *mellitus* (DM) en el embarazo.

En algunos pacientes la diabetes no se diagnostica y, obviamente no se trata. Este hecho puede complicar un embarazo, especialmente en el periodo embriogénico. La aplicación de nuevos criterios de diagnóstico para la diabetes gestacional (DG), la controversia en el uso y la seguridad de los antidiabéticos orales durante el embarazo, así como el uso de determinados análogos de insulina, hacen indispensable que Latinoamérica, a través del Grupo de Trabajo de Diabetes y Embarazo de la Asocia-

ABSTRACT

In recent years the increase in the prevalence of obesity and diabetes mellitus type 2, the appearance at younger ages of diabetes mellitus type 2, and the deferral of pregnancy to older ages, has led to an increase in cases of diabetes mellitus in pregnancy.

This can complicate pregnancy, especially in the embryonic period. The application of new diagnostic criteria for gestational diabetes, the controversy on the use and safety of oral antidiabetic drugs during pregnancy with diabetes, and the use of certain insulin analogs make it essential that Latin America, through ALAD's Diabetes and Pregnancy Working Group, update its recommendations. The development of the recommendations made during several meetings and joint work group, the degree of level of evidence,

Correspondencia:

*Susana Salzberg

E-mail: susalzberg@gmail.com

Fecha de recepción: 17-04-2016

Fecha de aceptación: 29-07-2016

ción Latinoamericana de Diabetes (ALAD), actualice sus recomendaciones. El desarrollo de estas recomendaciones se realizó en varias reuniones y trabajo conjunto del grupo. Se tuvo en cuenta el grado de nivel de evidencia, la experiencia de los referentes y la adaptación cultural según las regiones donde se implementarán las recomendaciones descritas.

Palabras clave: Diabetes pregestacional. Diabetes gestacional. Embarazo. Control. Prueba de sobrecarga a la glucosa. Monitoreo glucémico.

the experience of the referents, and cultural adaptation was taken into account according to the regions where the recommendations will be implemented. (Rev ALAD. 2016;6:155-69)

*Corresponding author: Susana Salzberg
susalzberg@gmail.com*

Key words: Control. Gestational diabetes. Glucose. Glycemic monitoring. Overload test. Pre-gestational diabetes. Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

El aumento del sobrepeso y de la obesidad se acompaña, en reiterados casos, de diabetes o disglucemia no diagnosticadas y, como consecuencia, se observan casos de mujeres que se embarazan sin conocer su situación clínica o sin saber que padecen diabetes. El escenario descrito ha llevado a un incremento en la prevalencia de diabetes en el embarazo. Por otro lado, diversos estudios demuestran que el riesgo de complicaciones se correlaciona de forma directa con la elevación de la glucemia durante la gestación¹. La propuesta de nuevos criterios para diagnosticar la DG², y la controversia en el uso y la seguridad farmacológica de los antidiabéticos orales durante el embarazo, así como también de determinados análogos de insulina, hacen indispensable que Latinoamérica, a través del Grupo de Trabajo de Diabetes y Embarazo de la ALAD, actualice sus recomendaciones.

METODOLOGÍA

Las recomendaciones se realizaron con un grupo de especialistas integrantes de la ALAD, quienes se

basaron en estudios y publicaciones existentes. Se tuvo en cuenta el grado de nivel de evidencia, la experiencia de los referentes y la adaptación cultural según las regiones donde se implementarán las recomendaciones descritas.

El desarrollo de las recomendaciones se realizó a partir de reuniones del Grupo de Trabajo de Diabetes y Embarazo de la ALAD; se formularon las preguntas y se delimitaron los objetivos en cuanto al alcance y jerarquización de las mencionadas preguntas. Se trabajó en forma conjunta y en subgrupos, previa búsqueda bibliográfica y desarrollo de las respuestas en forma individual. Se discutieron los contenidos. Se analizó que éstos cumplieran con criterios de pertinencia y se analizó el nivel de evidencia de la recomendación, que se adaptaron culturalmente. Esto último se describe en las tablas 1 y 2³.

CONTENIDOS

Definiciones y conceptos

Respecto al diagnóstico de diabetes por el valor de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), este grupo considera que

TABLA 1. Niveles de evidencia

Nivel de evidencia	
Ia	La evidencia científica procede de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede al menos de un ensayo clínico aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado bien diseñado sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede al menos de un estudio casi experimental bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios observacionales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

la HbA_{1c} no es una herramienta válida para aplicar como diagnóstico de DM (B III).

Rohlfing, et al., en el estudio NHANES III, demostraron que a los tres y cuatro desvíos estándar (HbA_{1c} de 6.5 y 7.0%, respectivamente) por encima de la media, la especificidad se acercó al 100%, pero la sensibilidad se redujo a 42.8 y 28.3%, respectivamente, para la detección de diabetes no diagnosticada⁴. Cavagnoli, et al. sugieren que el punto de corte 6.5% no sería suficiente para diagnosticar diabetes. Este concepto se refuerza en el consenso de laboratorio en diabetes de la Sociedad Argentina de Diabetes⁵, documento que trata sobre convergencias, divergencias, variabilidad, puntos de corte e indicación de la HbA_{1c}⁶.

DIABETES PREGESTACIONAL

Corresponde a una mujer con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), DM2 u otro tipo de diabetes que se

TABLA 2. Grados de recomendaciones utilizados para la conformación de las recomendaciones

Grados de recomendación	
A (niveles de evidencia científica Ia, Ib)	Requiere al menos un ensayo clínico aleatorizado como parte de un conjunto de evidencia científica globalmente de buena calidad y consistencia con relación a la recomendación específica
B (niveles de evidencia científica IIa, IIb, III)	Requiere disponer de estudios clínicos metodológicamente correctos que no sean ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación. Incluye estudios que no cumplan los criterios ni de A ni de C
C (nivel de evidencia científica IV)	Requiere disponer de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad

Fuente: Guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud³.

embaraza o a una embarazada que cumple con los criterios de diagnóstico de diabetes según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷ durante el primer trimestre. Los criterios para el diagnóstico de diabetes propuestos por la OMS son:

- Síntomas clásicos de diabetes (polidipsia, poliuria, polifagia y baja de peso) y una glucemia al azar ≥ 200 mg/dl, sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida.
- Glucosa en plasma venoso en ayunas ≥ 126 mg/dl. Debe confirmarse con un segundo examen en un periodo no superior a siete días, sin modificar los hábitos alimentarios. El ayuno se define como un periodo sin ingesta calórica de por lo menos 8 h.
- Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl 2 h después de una carga de estímulo de glucosa con 75 g (p75).

Respecto al diagnóstico de diabetes pregestacional (DPG) durante el embarazo, en el estudio HAPO⁸ se compararon valores de glucosa materna y HbA_{1c} con resultados adversos. Sobre la base de estas asociaciones, los hallazgos sugieren que la medición de HbA_{1c} no es una alternativa útil que reemplace a la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) en mujeres embarazadas. Si bien Rowan encontró pacientes con diagnóstico de DG por HbA_{1c} y no con OGTT⁹, este hecho podría no tener relación con la hiperglucemia, sino con el aumento de la HbA_{1c} que se presenta en pacientes con anemia por deficiencia de hierro, como ocurre en una gran mayoría de las mujeres embarazadas. Otro estudio pone de manifiesto que el valor de la HbA_{1c} en el momento del diagnóstico de DG no pudo ser linealmente asociado con macrosomía^{10,11}.

Ante estas evidencias bibliográficas, este grupo de trabajo considera conveniente no recomendar la HbA_{1c} para el diagnóstico de DM durante el embarazo (B IIb, III)

DIABETES GESTACIONAL

Corresponde a una categoría clínica definida en la clasificación de la diabetes (Fig. 1). Es la disminución de la tolerancia a la glucosa que se manifiesta durante el embarazo y se diagnostica con:

- Glucosa plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dl valor repetido en dos determinaciones (en el curso de la misma semana); y/o
- Glucosa plasmática a las 2 h postestímulo con 75 g de glucosa anhidra \geq a 140 mg/dl¹².

Este grupo de trabajo ha decidido, por el momento, no innovar en los criterios de diagnóstico de la DG

establecidos por las recomendaciones de ALAD 2007, los cuales son valores avalados por las guías *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* 2015¹³.

Los fundamentos del grupo para no adherir a la propuesta de DG de la Asociación Internacional de Grupos de estudio de Diabetes y Embarazo (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* [IADPSG]) 2010 adoptados por la Asociación Americana de Diabetes (*American Diabetes Association* [ADA]) 2011 son¹⁴:

- El punto de corte establecido a partir del estudio HAPO para hacer el diagnóstico es arbitrario (se eligió una *odds ratio* de 1.75 por votación no unánime de los miembros).
- Bajo este criterio, en el estudio HAPO se elevó el porcentaje de diagnóstico de la DG promedio a 17.8% de la población de embarazadas. Entre los centros de reclutamiento se observaron valores superiores al 20% (Bangkok, 23%; Mánchester, 24.3%; Cleveland, 25%; Singapur, 25.1%, y Bellflower, 35.5%); valores promedios coincidentes con un estudio realizado en Argentina¹⁵.
- No existe evidencia sobre el efecto beneficioso del tratamiento sobre la base del nuevo criterio de la IADPSG, es decir, que hasta el momento no se ha demostrado mejora de indicadores en costo-efectividad¹⁶.
- El criterio utilizado por la IADPSG es cuestionado por varias sociedades científicas al referir que su aplicación aumenta significativamente la prevalencia de DG, especialmente en poblaciones de embarazadas obesas y mayores de 30 años, convirtiéndose en un problema de difícil control para la salud pública.

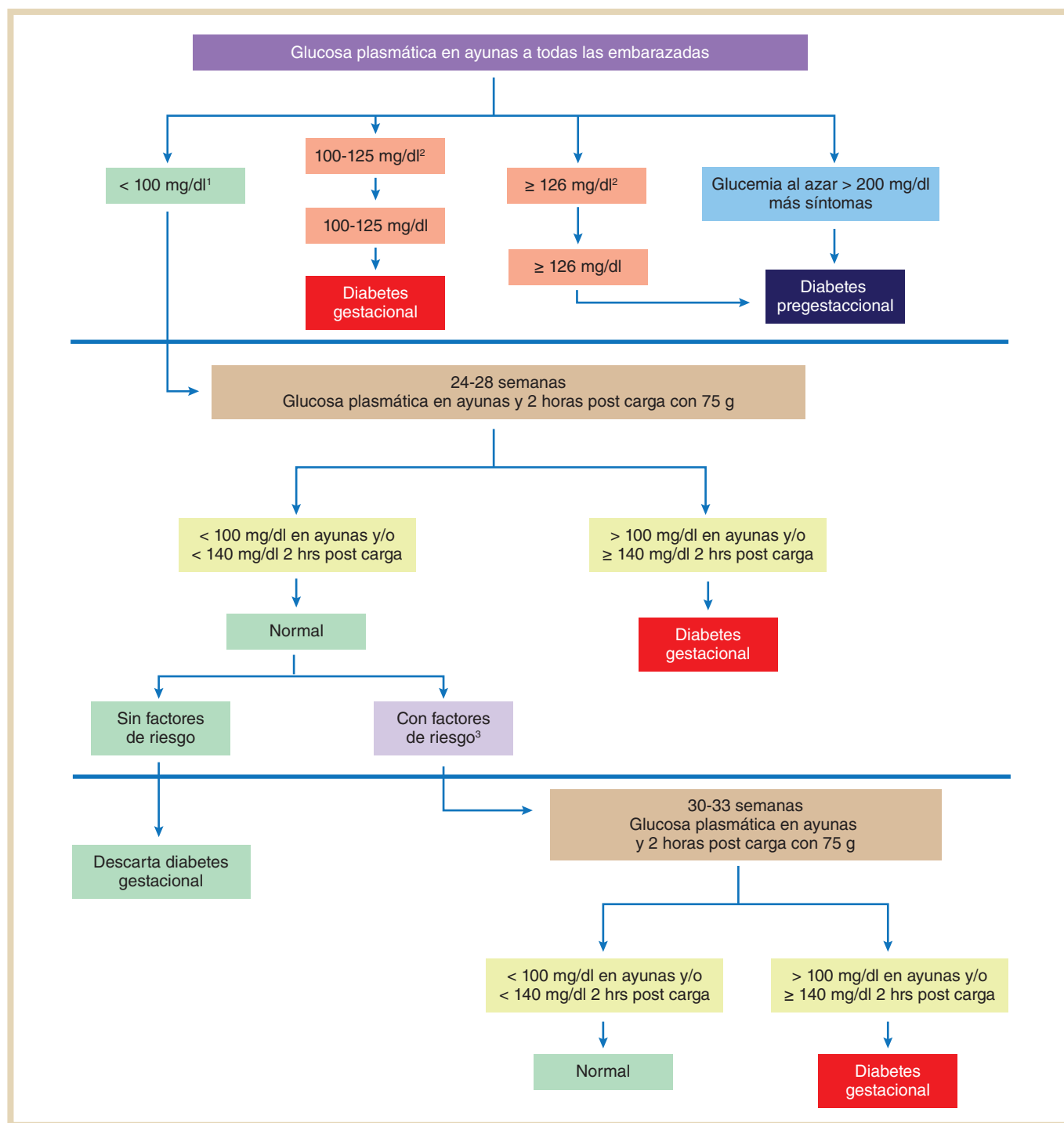


FIGURA 1. Algoritmo de diagnóstico de diabetes gestacional (adaptado de las guías de diabetes y embarazo del Ministerio de Salud del Gobierno de Chile, 2015).

¹Según criterio médico y dependiendo de los recursos sanitarios e institucionales, se recomienda que, en pacientes con varios factores de riesgo de alto impacto para desarrollo de DG y glucemia en ayunas normal, pedir una p75 al inicio para descartar una DPG no diagnosticada. En caso de resultar normal, seguir el algoritmo establecido (C).

²Repetir glucemia sin restricción alimentaria en un plazo máximo de siete días.

³Ideal: Retestear entre las 31 y 33 semanas a todas las embarazadas con factores de riesgo, priorizando a las embarazadas que presentan factores de riesgo aparecidos o desarrollados durante el embarazo

- Si bien el estudio HAPO se realizó entre las semanas 24 y 31, la IADPSG sugiere que el valor diagnóstico de ayunas (92 mg/dl) se aplique desde el primer trimestre.
- Por otro lado, se debe considerar el impacto psicológico negativo del diagnóstico durante el embarazo, por lo cual es importante evitar el sobrediagnóstico de esta entidad.
- Este criterio basa sus resultados y conclusiones sólo en el nivel de glucemia materno, y no considera otros factores que influyen en la macrosomía.

Si bien la OMS en 2013 se adhirió a la recomendación de la IADPSG, aclara que la calidad de la evidencia es baja y la recomendación, débil¹⁷.

Se recomienda realizar la detección a todas las embarazadas siguiendo el siguiente algoritmo (Fig. 1):

Cuándo iniciar la pesquisa de diabetes gestacional

La determinación de la glucemia en ayunas se debe realizar a toda mujer embarazada en la primera consulta prenatal. El algoritmo de diagnóstico se refiere a la población general de embarazadas¹⁸. En casos particulares de pacientes con varios factores de riesgo de alto impacto podría solicitarse una p75 al inicio.

Los factores de riesgo para DG son (A):

- Edad \geq a 30 años¹⁹⁻²².
- Antecedentes de diabetes en familiares de primer grado^{23,24}.
- Obesidad (índice de masa corporal [IMC] \geq 30 kg/m²)²⁵⁻²⁸.
- Glucemia en ayunas $>$ 85 mg/dl^{1,29}.
- Antecedente de DG en embarazo anterior^{30,31}.
- Antecedentes de macrosomía en embarazo previo, peso al nacer $>$ 4,000 g^{32,33}.
- Signos previos al embarazo de insulinoresistencia^{34,35}.
- Antecedentes de alto o bajo peso de la madre al nacer ($>$ 4,000 o $<$ 2,500 g)^{36,37}.
- Origen étnico con alta prevalencia de diabetes^{21,38}.

No existe evidencia suficiente para recomendar la determinación del índice *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) en mujeres embarazadas.

Prevención de diabetes gestacional

Toda mujer embarazada obesa o con antecedente de DG, en especial si presenta glucemia en ayunas de 85-99 mg/dl en el primer control, debe tener un estricto seguimiento con plan de alimentación y actividad física, y sin intervención farmacológica, con el fin de prevenir el desarrollo de DG³⁹ (C).

Prueba de sobrecarga con glucosa 75 g

- La p75 se debe realizar por la mañana con 8 a 12 h de ayuno.
- Tres o más días previos a la prueba estar con dieta libre, con un mínimo de 150 g de hidratos de carbono/día y con actividad física habitual.
- Durante la prueba no se puede fumar ni ingerir alimentos y la paciente permanecerá en reposo.

- No debe estar recibiendo fármacos que modifiquen la prueba (corticoides, β -adrenérgicos, etc.) ni cursando proceso infeccioso.
- Después de la extracción de una muestra de sangre en ayunas, la paciente ingerirá 75 g de glucosa anhidra disuelta en 375 cc de agua a temperatura natural y deberá tomarla en un lapso de 5 min. A los 120 min del comienzo de la ingestión de la solución se volverá a extraer una muestra de sangre⁴⁰.

Si bien algunas sociedades aceptan la prueba de 50 g de glucosa como tamizaje para DG (no para diagnóstico), este grupo de trabajo no recomienda la metodología en dos pasos. Se ha demostrado que la carga de 50 g no presenta una adecuada relación sensibilidad/especificidad. La carga de glucosa óptima para el diagnóstico de DG es la de 75 g⁴¹ (C).

Control y seguimiento

OBJETIVOS DE CONTROL METABÓLICO. MONITOREO GLUCÉMICO

El monitoreo glucémico es el parámetro de control metabólico más importante durante el embarazo, ya que permite tomar conductas terapéuticas rápidamente. Su mayor utilidad se alcanza con educación y supervisión del cumplimiento. Los objetivos de control glucémico son:

- Glucemia en ayunas: entre 70 y 90 mg/dl.
- Glucemia 1 h posprandial: entre 85 y 140 mg/dl.
- Glucemia 2 h posprandial: entre 80 y 120 mg/dl.

Es fundamental, en forma conjunta, evitar las hipoglucemias.

USO DE HbA_{1c} Y FRUCTOSAMINA COMO PARÁMETRO DE CONTROL GLUCÉMICO

El valor objetivo para la HbA_{1c} durante el embarazo es controvertido. Algunos autores sostienen que deberían establecerse puntos de corte según la edad gestacional. La utilización de la HbA_{1c} como herramienta de control en la DG se considera de poco valor, no sólo por el escaso tiempo de alteración de la tolerancia a la glucosa (pocas semanas), sino también porque son reducidos los niveles glucémicos que alcanza la paciente con DG. Se debe tener en cuenta que la HbA_{1c} se modifica con la vida media del eritrocito, y ésta disminuye durante el embarazo normal debido a mayor hematopoyesis en respuesta a los niveles de eritropoyetina elevados, situación que también ocurre en la DG^{41,42}.

En relación con la fructosamina, un estudio realizado propuso como punto de corte para el primer trimestre un valor < 259 $\mu\text{mol/l}$; para el segundo trimestre, < 231 $\mu\text{mol/l}$, y para el tercero, < 221 $\mu\text{mol/l}$ ⁴³. Es de importancia tener en cuenta, entonces, que las proteínas glicadas no son el *gold standard*, al momento, como objetivo de control glucémico en el embarazo por variaciones que pueden encontrarse del método, como intere intrasujeto, en diferentes momentos de la gestación.

En síntesis, los parámetros de control considerados de referencia son: los valores del monitoreo glucémico y la ausencia de hipoglucemias (B).

FRECUENCIA DEL MONITOREO GLUCÉMICO

El esquema de automonitoreo glucémico (AMG) de la paciente con DG dependerá de la severidad de la alteración.

Según los recursos y el criterio médico, la indicación puede variar entre un mínimo de una glucemia capilar diaria, alternando mediciones en ayunas y posprandiales, hasta un esquema de indicación de AMG similar al de una paciente con DPG.

Un control óptimo implica automonitoreos pre y posprandiales durante tres días, y luego se determinará la frecuencia y horarios según la terapéutica instituida y las necesidades de cada paciente.

Es importante tener en cuenta que, en caso de curva de crecimiento ecográfico entre las semanas 28 y 30 con evidencia de un crecimiento disarmónico con una circunferencia abdominal mayor al percentil 70, se recomienda intensificar el monitoreo glucémico con el fin de evaluar escapes de hiperglucemia.

CONTROL DE CETONURIA

Es importante realizar control de cetonas en orina en la primera orina de la mañana para evaluar la cetosis de ayuno, y si es positiva, modificar el plan de alimentación. Se recomienda también dosaje de cetonuria cuando el AMG sea ≥ 200 mg/dl en cualquier determinación del día o cuando la paciente presente descenso de peso⁴⁴ (B).

Tratamiento no farmacológico de la diabetes gestacional

El tratamiento no farmacológico es aplicable tanto para la DG como para la DPG. Esto hace referencia a la educación y las medidas higiénico-dietéticas, las cuales, en caso de complicaciones como nefropatía o hipertensión arterial, se deberán adaptar a cada situación individual.

EDUCACIÓN

La educación puede ser individual en el transcurso de la consulta, durante la internación o en sesiones grupales. Es importante que se utilicen métodos y técnicas de participación activa que superen la charla informativa en un ambiente lúdico y contenedor. Los programas de educación terapéutica en embarazadas son una ayuda para aprender competencias básicas para el autocuidado de la enfermedad. Pero ¿qué competencias se deben desarrollar?:

- comprender qué es la diabetes gestacional, sus alcances y la importancia del tratamiento.
- Si se inyecta insulina, conocer su efecto, saber dosificarla e inyectarla y conservarla correctamente.
- Saber interpretar y anotar los resultados de la glucemia capilar.
- Prevenir, actuar y saber en qué situaciones consultar al equipo médico cuando detecta una hiperglucemia y/o hipoglucemia.
- Integrar el tratamiento a su vida cotidiana de hábitos dietéticos, horarios y actividad habitual.
- Conocer la importancia de controles periódicos con su equipo médico y los diferentes especialistas.
- Prevenir en el futuro el desarrollo de DM2.
- Capacitarse en la lactancia materna y en la elección del método anticonceptivo.
- Elegir, junto al equipo profesional, la forma de terminación del embarazo.

Es muy importante evaluar las actividades educativas que se realizan, ya que tanto la evaluación inmediata como la tardía permiten mejorar las acciones planificadas.

Se recomienda realizar educación terapéutica individual y grupal en mujeres con diabetes en el embarazo adaptada a las necesidades socioeconómicas y culturales de las mismas.

PLAN DE ALIMENTACIÓN

En relación con el valor calórico total (VCT), durante el primer trimestre del embarazo se calcula según el peso teórico y la actividad física. A partir del segundo trimestre se le agregan 300 kcal. Es necesario controlar el aumento de peso materno y ajustar el VCT según progresión y/o curva de peso maternofetal de forma personalizada. En caso de embarazadas con obesidad no es necesario adicionar calorías, pero se debe tener en cuenta que el VCT no debe ser menor de 1,600 kcal y no menos de 160 g de hidratos de carbono en el día de forma fraccionada.

En caso de embarazos múltiples:

- En embarazo gemelar es conveniente agregar 450 cal al VCT a partir del segundo trimestre y adecuar según la curva de peso.
- En embarazos de tres o más fetos se recomienda que el aporte extra de 450 cal al VCT se realice a partir del primer trimestre y hacer el seguimiento según la curva de peso materno y fetal.

En relación con el cloruro de sodio, no debe indicarse menos de 5 g por día (2 g de sodio/día). Se restringirá mínimamente en caso de hipertensión

arterial crónica sensible a la sal o insuficiencia cardíaca.

La distribución de las comidas se hará acorde a cada región. Se recomienda no superar un lapso de 6-8 h entre la última ingesta nocturna y el desayuno para evitar la cetosis de ayuno.

En cuanto a las proteínas, en la práctica se recomienda agregar 10 g/día a partir del segundo trimestre. El 50% de la ingesta proteica diaria debe ser cubierta por proteínas de alto valor biológico⁴⁵.

La ganancia de peso óptima del embarazo depende del IMC de la madre previo al embarazo (Fig. 2 y Tabla 3).

En relación con la ganancia de peso ritmo aconsejado de aumento es de aproximadamente 400 g/semana a partir del segundo trimestre. En caso de un aumento superior a 500 g/semana, evaluar posibles edemas. Se recomienda hacer seguimiento de peso con la curva de peso de Rosso-Mardones⁴⁷.

ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física resulta especialmente útil para ayudar al control metabólico en las gestantes con diabetes. Los ejercicios no isotónicos en los que predomina la actividad de las extremidades superiores serían los que menos afectarían al útero, con menor riesgo de desencadenar contracciones o de disminuir su oxigenación. Dado que hay mujeres que practican actividad física de forma regular antes del embarazo, es importante consultar al especialista e individualizar cada caso. Teniendo en cuenta lo hasta aquí mencionado, se sugiere contraindicar la actividad física en los siguientes casos:

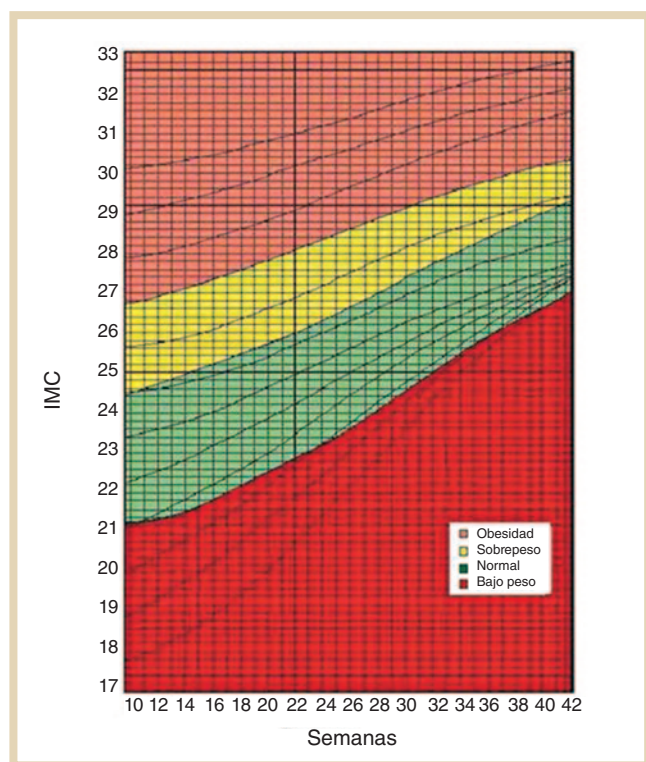


FIGURA 2. Incremento de peso según el IMC (adaptado de Calvo, et al.⁴⁶).

TABLA 3. Ganancia de peso adecuada durante el embarazo

Estado nutricional previo (según IMC)	Ganancia de peso recomendada en todo el embarazo (kg)
Bajo peso (menos de 18.5)	12.5-18
Peso normal (18.5-24.9)	11-16
Sobrepeso (25-29.9)	7.0-11
Obesidad (≥ 30)	5-7

Adaptado de Rasmussen, et al.⁴⁵ y Calvo, et al.⁴⁶ (C).

- Cuando aumentan las contracciones uterinas.
- En caso de embarazo múltiple.
- Durante hipoglucemia o hiperglucemia con cetosis.
- Antecedente de infarto o arritmia.
- Hipertensión inducida por el embarazo.

Tratamiento farmacológico de la paciente con diabetes gestacional

El fármaco a utilizar con fundamento científico recomendado durante el embarazo es la insulina.

En concordancia con este concepto, la ADA 2016 establece que la insulina es el agente de primera línea recomendado para el tratamiento de la DG⁴⁸ (A).

INSULINOTERAPIA

La insulino terapia es el tratamiento farmacológico de elección en la gestante con diabetes (A). Se indica en DG si después de siete días con tratamiento no farmacológico no se alcanzan los objetivos glucémicos en el 80% de los controles pre- y posprandiales solicitados. Si los valores glucémicos resultan muy elevados, se podrá abreviar dicho plazo o insulinar desde el diagnóstico.

Tipo de insulina

Se sugiere utilizar insulina humana para reducir a su mínima expresión la formación de anticuerpos antiinsulina, ya que el uso de insulinas de origen animal (bovino, porcino) expone a la formación de los anticuerpos mencionados.

Se recomienda iniciar la insulino terapia con insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH) humana durante el embarazo por demostrar a día de hoy mayor evidencia científica a favor. Según los resultados de los AMG, se indicará NPH basal sola o con bolus de insulina rápida o ultrarrápida si fuera necesario (C).

El uso del análogo detemir también fue aprobado por las entidades regulatorias para su utilización en

el embarazo. Al respecto, el estudio de Mathiesen, et al.⁴⁹ encontró valores menores de glucosa plasmática en ayunas en la rama de detemir en comparación con las pacientes que estaban usando NPH humana. Al comparar ambos tipos de insulina, no se hallaron beneficios respecto a los resultados relacionados con el riesgo de hipoglucemias ni en los niveles de HbA_{1c}. Consecuente a este estudio multicéntrico, el análogo detemir obtuvo la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) y otras entidades regulatorias (B).

El uso de glargina durante el embarazo no tiene aprobación. Se han reportado estudios observacionales retrospectivos con series muy pequeñas, donde se observa que la intervención fue efectiva para alcanzar el objetivo de control metabólico en siete pacientes y para reducir las hipoglucemias nocturnas en un caso. Estudios sobre toxicidad reproductiva no han mostrado efectos directos de la glargina sobre el desarrollo embrionario o fetal en animales (B, C)⁵⁰⁻⁵².

Las insulinas de acción rápida o prandial que fueron aprobadas por las entidades regulatorias (FDA) son: insulina regular humana (categoría A para FDA) y análogo de insulina aspártica (categoría B)⁵³⁻⁵⁶. Respecto al análogo lispro, en Argentina la Disposición 2510/12 de la ANMAT establece que los datos sobre exposición de un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso en el feto ni en el recién nacido. Sin embargo, no se encuentra evidencia donde se hayan realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Entonces, si bien este análogo de insulina (categoría B) se ha utilizado en estudios de cohorte con resultados satisfactorios y no se han observado efectos adversos en fertilidad ni en desarrollo embrionario fetal en animales, no está específicamente aprobado por no encontrarse estudios aleatorizados y controlados adecuados⁵⁷.

Al respecto, es importante que cada país siga los lineamientos de las entidades regulatorias locales.

Indicación de insulina en diabetes gestacional

Se aconseja comenzar con 0.1-0.2 UI/kg de peso actual al día de insulina NPH o con insulinas prandiales (regular o análogos ultrarrápidos) con un esquema individualizado, según los AMG. Posteriormente, las dosis y el momento de aplicación se van ajustando según las necesidades propias de cada paciente (A, C).

ANTIDIABÉTICOS ORALES

Diversos estudios publicados sostienen la eficacia y la seguridad de la metformina (embarazo categoría B por FDA) y la glibenclamida (categoría B por FDA) para el tratamiento de la DG. La evidencia demuestra que ambos fármacos atraviesan la placenta y no existen, a día de hoy, datos de seguridad a largo plazo.

La glibenclamida o gliburida ha sido utilizada por algunos grupos de investigadores, pero se debe tener en cuenta que está asociada a mayor hipoglucemia en el recién nacido, entre otras complicaciones⁵⁸.

El uso de metformina durante el embarazo para el tratamiento de la DG es aún discutido. En relación con el síndrome de ovarios poliquísticos en tratamiento con metformina, se puede continuar hasta la semana 20 de embarazo o primer trimestre de gestación^{58,59}.

En síntesis, el grupo de trabajo evita recomendar fármacos que no estén aprobados por las entidades regulatorias para su utilización en el embarazo, como es el caso de estos dos agentes orales.

Frecuencia en el control y seguimiento de la paciente con diabetes gestacional

Dependerá del esquema terapéutico y la evolución de la paciente o la respuesta terapéutica a la intervención, la presencia de complicaciones del embarazo y el sistema local de salud.

En mujeres con DG menores de 25 años, sin antecedentes familiares de diabetes, con peso normal o bajo peso y que presenten diabetes antes de la semana 20 de gestación se podrían dosificar anticuerpos anti-GAD y ZnT8 para identificar diabetes de tipo autoinmune. En caso de no acceder al dosaje de los mencionados anticuerpos, en dicha etapa de la gestación se podría considerar realizar finalizada la gestación en el momento de la reclasificación⁶⁰. En mujeres menores de 25 años, sin signos clínicos de DM2 ni antecedentes familiares de diabetes en varias generaciones se sugiere, dentro de la accesibilidad, realizar estudio genético para descartar diabetes de tipo *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY)⁶¹.

Reclasificación posparto

Se recomienda realizar glucosa plasmática en ayunas por laboratorio, con dieta libre, antes del alta en toda diabética gestacional para descartar presencia de DM (2 glucemias \geq 126) mg/dl).

RECLASIFICACIÓN A LA SEXTA SEMANA POSPARTO

En toda paciente con glucemias en ayunas normales durante el puerperio, se deberá realizar una evaluación del metabolismo hidrocarbonado. Se recomienda

realizar una p75 según la metodología de la OMS para definir el estado metabólico glucémico en el posparto (Fig. 3).

Se sugiere repetir la prueba anualmente e incluirlas en un programa de prevención de diabetes^{62,63}. Se deberá anticipar la valoración del metabolismo de la glucosa cada vez que exista sospecha clínica de diabetes.

Anticoncepción

En mujeres con antecedentes de DG no existe contraindicación específica para el uso de anticonceptivos, por lo que la elección deberá estar basada en las preferencias de la pareja, teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad establecidos por la OMS⁶⁴ (C).

CONCLUSIÓN

Este grupo de trabajo no acepta adherirse a la propuesta de diagnóstico de la IADPSG, ya que incrementa significativamente la prevalencia de DG y con ello los recursos. A su vez, a día de hoy no se encontró evidencia respecto a la mejora de los resultados.

Los criterios recomendados por la ALAD se encuentran avalados por el análisis de impacto de los diferentes criterios diagnósticos realizados en el Reino Unido⁶⁵.

Se considera que en Latinoamérica la obesidad constituye gran parte del problema, siendo entonces la propuesta continuar con el criterio diagnóstico ALAD 2007 e invertir recursos en mejorar el estado nutricional de las mujeres en edad reproductiva antes del embarazo.

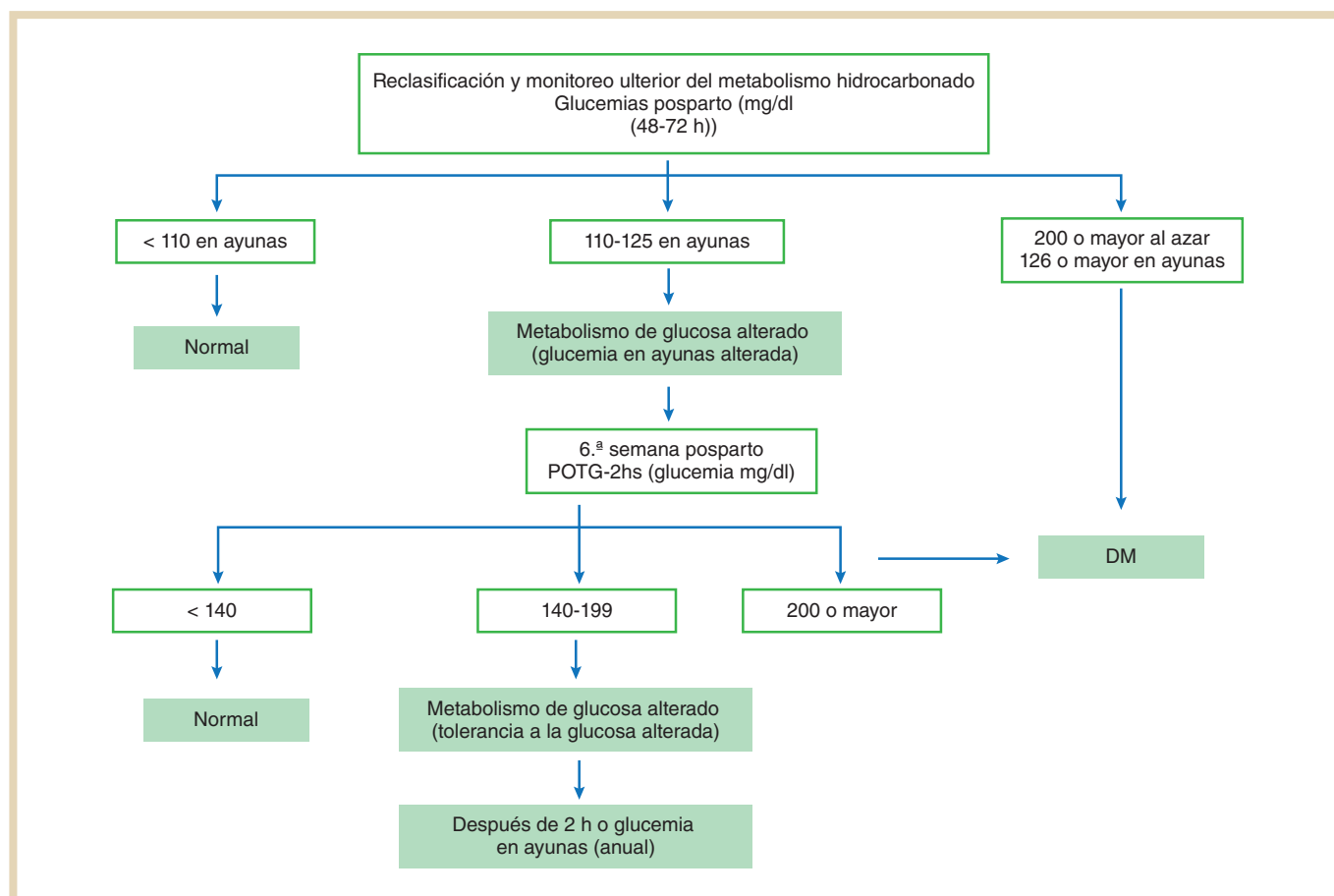


FIGURA 3. Algoritmo de reclasificación y monitoreo ulterior del metabolismo hidrocarbonado (adaptado de las guías NICE, 2015).

BIBLIOGRAFÍA

1. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002.
2. Organización Mundial de la Salud/Federación Internacional de Diabetes. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006. [Citado en 2015]. Disponible en: https://www.idf.org/webdata/docs/WHO_IDF_definition_diagnosis_of_diabetes.pdf
3. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-ICS, 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/01.
4. Rohlfing CL, Little RR, Wiedmeyer HM, et al. Use of GHb (HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes in the U.S. population. *Diabetes Care.* 2000;23(2):187-91.
5. Mazzei H, Pavetti M, Yapur G, et al. Consenso de Laboratorio en Diabetes. 2009. Disponible en: http://www.diabetes.org.ar/wp-content/uploads/2015/02/Primeras_Jornadas_Conjuntas_de_Consenso_del_Laboratorio_en_Diabetes.pdf
6. Traverso R, Frechtel G, Traversa M, et al. Convergencias, divergencias, variabilidad, puntos de corte e indicación de la glucemia de ayuno, la hemoglobina glucosilada e insulinemia. 2010. Disponible en: http://www.diabetes.org.ar/wp-content/uploads/2015/02/jornadas_rioplatenses_trabajo_final.pdf
7. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation WHO/NCD/NCS/99.2. WHO, Geneva, 1999.
8. Lowe LP, Metzger BE. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1c and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2012;35(3):574-80.
9. Rowan J. Women with a nondiagnostic 75 g glucose tolerance test but elevated HbA1c in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014;54(2):177-80.
10. Hashimoto K, Koga M. Indicators of glycemic control in patients with gestational diabetes mellitus and pregnant women with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015;6(8):1045-56.
11. Katon J. Antenatal haemoglobin A1c and risk of large-for-gestational-age infants in a multi-ethnic cohort of women with gestational diabetes. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26(3):208-17.
12. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Guía Diabetes y Embarazo. [Citado en septiembre de 2015]. Disponible en: <http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20DIABETES%20Y%20EMBARAZO.pdf>
13. Consenso Latinoamericano de Diabetes y Embarazo. ALAD. Disponible en: <http://doctoradiabetes.com.co/guias/3-%20Consenso%20ALAD%20Dm%20y%20embarazo%2007-%20Castellano.pdf>

14. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2827530/pdf/zdc676.pdf>
15. Salzberg S. The Latin America Diabetes Asociation diagnosis of GDM. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes. Número Especial Cientific IADPSG Meeting 2016*. 2016;(50):10.
16. Cundy T. Proposed new diagnostic criteria for gestational diabetes—a pause for thought? *Diabet Med*. 2012 Feb;29(2):176-80.
17. World Health Organization (WHO). Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy [Internet]. 2013. [Acceso el 30 de marzo de 2015]. Disponible en: http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/index.html
18. Moses RG, Morris GJ, Petocz P, San Gil F, Garg D. The impact of the potential new diagnosis criteria on the prevalence of GDM in Australia. *Med J Aust*. 2011;194(7):338-40.
19. Alvaríñas JH, Salzberg S. Diabetes gestacional: diagnóstico, tratamiento y criterios de derivación. En: Gagliardino JJ, Fabiano A, Alvaríñas J, Sereyday M, Sinay I, editores. *Diabetes tipo 2 no insulino dependiente: su diagnóstico, control y tratamiento*. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Diabetes; 1999. p. 177-86.
20. Salzberg S, Glatstein C, Faingold C, Cordini L, Alvaríñas J. Recomendaciones para gestantes con diabetes. *Obstetricia y Ginecología Latinoamericanas*. 2005;1:3-19.
21. Donovan L, Hartling L, Dryden DM, et al. Screening Tests for Gestational Diabetes: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force, 2013. *Ann Intern Med*. 2013;159(2):115-22.
22. Asociación Latinoamericana de Diabetes, A. L. (2007). Consenso latinoamericano de diabetes y embarazo. *ALAD*. 2008;16(2):55-69.
23. Walker J. NICE guidance on diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE clinical guideline 63. *Diabetic Medicine*. 2008;25(9):1025-7.
24. Rivas A. Diabetes Mellitus Gestacional: Perfil Materno. Valencia, Venezuela. 1986-2000. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*. 2011;1(3):115-24.
25. Chu SY, Bachman DJ, Callaghan WM, et al. Obese women are at increased risk for complications of pregnancy, particularly hypertensive disorders, preexisting and gestational diabetes mellitus, and cesarean delivery. Given the rapid increase in the prevalence of obesity in the United States, obesity during pregnancy is now a common high-risk obstetric. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1444-53.
26. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2070-6.
27. Bloomgarden ZT. Gestational diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Care*. 2010;33(5):e60-5.
28. Olmos PR, Rigotti A, Busso D, et al. Maternal hypertriglyceridemia: A link between maternal overweight-obesity and macrosomia in gestational diabetes. *Obesity*. 2014;22(10):2156-63.
29. Nankervis A, McIntyre HD, Moses R, et al. ADIPS Consensus Guidelines for the Testing and Diagnosis of Hyperglycaemia in Pregnancy in Australia and New Zealand. [Citado en 2015]. ADIPS. 2014. Disponible en: http://adips.org/downloads/2014ADIPSGD-MGuidelinesV18.11.2014_000.pdf
30. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(4):659-62.
31. Teh WT, Teede HJ, Paul E, Harrison CL, Wallace EM, Allan C. Risk factors for gestational diabetes mellitus: implications for the application of screening guidelines. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011;51(1):26-30.
32. Ohammadbeigi A, Farhadafar F, Soufi Zadeh N, et al. Fetal Macrosomia: Risk Factors, Maternal, and Perinatal Outcome. *Ann Med Health Sci Res [online]*. 2013;3(4):546-50. [Citado en 2015].
33. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, et al. The risk of diabetes in a subsequent pregnancy associated with prior history of gestational diabetes or macrosomic infant. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2012; 12:23.
34. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(3):485-91.
35. Barbour LA, McCurdy CE, Hernández TL, et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(Suppl 2):S112-9.
36. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(2):270-83.
37. Makgoba M, Savvidou MD, Steer PJ. An analysis of the interrelationship between maternal age, body mass index and racial origin in the development of gestational diabetes mellitus. *BJOG*. 2012;119(3):276-82.
38. Aulinas A, Biagetti B, Vinagre I, et al. Gestational diabetes mellitus and maternal ethnicity: high prevalence of fetal macrosomia in non-Caucasian women]. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(6):240-5.
39. Koivusalo SB. Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL) A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(1):24-30.
40. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2002; 48(3):436-72.
41. De Sereyday MS, Damiano MM, González CD, Bennett PH. Diagnostic criteria for gestational diabetes in relation to pregnancy outcome. *J Diabetes Complications*. 2003;17(3):115-9.
42. Lurie S, Mamet Y. Red blood cell survival and kinetics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;93(2):185-92.
43. Rebolledo OR, Actis Dato SM, Gagliardino JJ. Niveles de fructosamina en embarazadas con distinta edad de gestación y niños de primera y segunda infancia. *Rev Soc Argent Diabetes*. 1997;31(4):131-9.
44. Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, Cho NH, Ogata ES, Silverman BL. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173(6):1753-8.
45. Rasmussen KM, Yaktine AL. Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Food and Nutrition Board, Board on Children, Youth and Families, Institute of Medicine, National Research Council. *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines*. Washington, DC: National Academies Press, 2009. [Citado en 2015]. Disponible en: <http://www.nap.edu/read/12584/chapter/1>
46. Calvo EB, López LB, Balmaceda Ydel V, et al. Reference eference charts for weight gain and body mass index during pregnancy obtained from a healthy cohort. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(1):36-42.
47. Rosso P, Mardones SF. Incremento de peso para embarazadas. Gráfica de incremento de peso para embarazadas. Chile, 1986. [Citado en 2015]. Disponible en: www.sarda.org.ar/content/download/480/2634/file/123-126.pdf
48. Standards of medical care diabetes 2016. *Diabetes Care*. 2016;39(1):94-8.
49. Secher AL, Parellada CB, Ringholm L, Damm P, Asbjørnsdóttir B. Higher Gestational Weight Gain Is Associated With Increasing Offspring Birth Weight Independent of Maternal Glycemic Control in Women With Type 1. *Diabetes*. 2010;54(1):A698.
50. Rivas Blasco AM. Uso de los análogos de la insulina durante el embarazo. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2012;10(3).

51. Woolderink JM, Van loon AJ, Storms F, de Heide L, Hoogenberg K. Use of insulin glargine during pregnancy in seven type 1 diabetic women. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2594-5.
52. Devlin JT, Hothersall L, Wilkis JL. Use of insulin glargine during pregnancy in a type 1 diabetic woman. *Diabetes Care*. 2002;25(6):1095-6.
53. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (CADTH) Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service (COMPUS). Optimal therapy recommendations for the prescribing and use of insulin analogues. 2010 [Citado en 2015]. Disponible en: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47068>
54. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S4-7. [Citado en 2015]. Disponible en: <http://www.diabetes.ca/clinical-practice-education/clinical-practice-guidelines>
55. Pantalone KM, Faiman C, Olansky L. Insulin glargine use during pregnancy. *Endocr Pract*. 2011;17(3):448-55 [Resumen] [Citado en 2015].
56. Green MF, Bentley-Lewis R. Medical management of type 1 and type 2 diabetes mellitus in pregnant women. This topic last updated: feb 24, 2014. En: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
57. Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD005542.
58. Zeng YC, Li MJ, Chen Y, et al. The use of glyburide in the management of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Adv Med Sci*. 2014; 59(1):95-101.
59. Glueck CJ, Pranikoff J, Aregawi D, Wang P. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;89(3):625-34.
60. Fuchtenbusch M, Ferber K, Standl E, Ziegler AG. Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening: a prospective multicenter study. *Diabetes*. 1997;46(9):1459-67.
61. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol*. 2011;75(4):422-6.
62. Rivas AM, Guerra CA, Gonzales JC, Guevara MC, Davila SG. Mujeres con diabetes mellitus gestacional previa incorporadas a programa de seguimiento pos parto. *Revista ALAD*. 2010;18(1). [Citado en 2015]. Disponible en: <http://www.revistaalad.com/pdfs/101016-24.pdf>
63. NICE guidelines [NG3]. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE, 2015. [Citado en 2015]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>
64. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use: A WHO Family Planning Cornerstone [Internet]. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
65. Dornhorst A. GDM Diagnosis in UK. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes. Especial Scientific IADPSG Meeting 2016* 2016, 50:11.