



Diabetes gestacional: conceptos actuales

Vigil-De Gracia P, Olmedo J

Resumen

OBJETIVO: exponer los conceptos más actualizados de diabetes y embarazo.

MÉTODO: búsqueda en PubMed y Lilacs de artículos de revisión publicados en inglés o español entre los años 2001 y 2016 con los términos "diabetes mellitus", "diabetes gestacional", "diabetes y embarazo".

RESULTADOS: se encontraron 525 artículos. El consenso total de los principales temas de diabetes y embarazo se concentra en las últimas 27 revisiones y 7 guías clínicas, que son la base de esta revisión. La diabetes gestacional se asocia con mayor riesgo de preeclampsia, de posibilidad de cesárea, macrosomía, distocia de hombros y mortalidad perinatal. Está demostrado que el primer paso en el tratamiento de la diabetes es la dieta adecuada y luego la insulina o metformina. La gliburida no debe indicarse para el control de la diabetes gestacional.

CONCLUSIONES: la diabetes gestacional sigue siendo una de las principales complicaciones obstétricas con alta tasa de morbilidad materna, neonatal y pediátrica. El tratamiento debe enfocarse a la dieta como primera medida y, de ser necesario, una estrategia farmacológica de metformina e insulina como únicas opciones.

PALABRAS CLAVE: diabetes gestacional, embarazo, preeclampsia

Ginecol Obstet Mex. 2017 Jun;85(6):380-390.

Gestational diabetes: Current concepts

Vigil-De Gracia P, Olmedo J

Abstract

OBJECTIVE: To present the most up-to-date concepts of diabetes and pregnancy.

METHOD: PubMed and lilacs search articles published in english or spanish between 2001 and 2016 with the terms "diabetes mellitus", "gestational diabetes", "diabetes and pregnancy".

RESULTS: 525 articles were found. The overall consensus on the major issues of diabetes and pregnancy is concentrated in the last 27 reviews and 7 clinical guidelines, which are the basis of this review. Gestational diabetes is associated with an increased risk of preeclampsia, caesarean section, macrosomia, shoulder dystocia and perinatal mortality. It is proven that the first step in the treatment of diabetes is the proper diet and then insulin or metformine. Glyburide should not be indicated for the management of gestational diabetes.

Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid,
Caja de Seguro Social, Sala de Patología Obstétrica,
Panamá.

Recibido: marzo 2017

Aceptado: marzo 2017

Correspondencia

Dr. Paulino Vigil De Gracia
pvigild@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Vigil-De Gracia P, Olmedo J. Diabetes gestacional: conceptos actuales. Ginecol Obstet Mex. 2017 junio;85(6):380-390.



CONCLUSIONS: Gestational diabetes continues to be one of the main obstetric complications with a high rate of maternal, neonatal and pediatric morbidity. Treatment should focus on diet as a first step and, if necessary, a pharmacological strategy of metformin and insulin as the only options.

KEY WORDS: Gestational diabetes; Pregnancy; Complications pregnancy

Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Caja de Seguro Social, Sala de Patología Obstétrica, Panamá.

Correspondence
Dr. Paulino Vigil De Gracia
pvigild@hotmail.com

ANTECEDENTES

La diabetes es una de las enfermedades más prevalentes en el mundo moderno, consecuencia, también, del aumento de la obesidad, la alimentación inapropiada y el sedentarismo, este último explicado, en parte, por el abuso de la tecnología y las facilidades de la modernidad. Uno de los grandes problemas de salud actual es la diabetes, que se extiende hasta la mujer embarazada con repercusiones obstétricas, fetales, neonatales, pediátricas y en la vida de la mujer que sigue al embarazo. El objetivo principal de esta revisión es exponer los conceptos más actualizados acerca de la diabetes y el embarazo.

MÉTODO

Búsqueda en Pubmed y Lilacs de los términos, "diabetes mellitus", "diabetes gestacional", "diabetes y embarazo" de publicaciones aparecidas entre los meses de enero de 2001 a diciembre de 2016. Se revisaron artículos clínicos, con asignación al azar, de revisión, escritos en inglés o español, solo en seres humanos.

RESULTADOS

Se encontraron un total de 525 artículos, sin embargo, el consenso total de los principales tópicos de diabetes y embarazo se centra en las

últimas 27 revisiones y 7 guías clínicas que son la base de esta revisión.

Definición y epidemiología

La diabetes es una de las alteraciones metabólicas más comunes, con incremento en las últimas décadas de su prevalencia en la población adulta de todo el mundo, con graves consecuencias y altos costos humanos, sociales y económicos.¹

En el año 2013, la cantidad de personas con diabetes reportada en 130 países fue, aproximadamente, de 382 millones. Se espera que para el año 2035 esas cifras se incrementarán a alrededor de 592 millones de personas, si mientras tanto no se modifican los factores de riesgo de obesidad y el sedentarismo.²

Por lo que se refiere al embarazo, la prevalencia de diabetes puede variar según el grupo de población y la etnia. La prevalencia en el norte de Europa varía de 0.6% en Holanda a 6.3% en Italia. En Estados Unidos se estima en 7%.² Si se utilizan los nuevos criterios propuestos por el estudio HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*) para diabetes gestacional, el rango puede situarse entre 9 y 26%.³ En la población global se estima que, aproximadamente, de 6 a 7% de los embarazos se complican por la diabetes y 88-90% son mujeres con diabetes

gestacional, 10 a 12% diabetes pregestacional: 35% tipo 1 y 65% tipo 2.⁴

La diabetes gestacional es un padecimiento de la mujer caracterizado por intolerancia a los carbohidratos, que resulta en hiperglucemia de severidad variable, que se inicia y reconoce durante el embarazo.³ La diabetes gestacional se asocia con incremento de las complicaciones para la madre durante el embarazo y en la vida posterior del feto, neonato, joven y adulto.

La mujer embarazada con esta alteración tiene mayor riesgo de padecer trastornos hipertensivos del embarazo, nacimientos por vía cesárea y morbilidades asociadas con la diabetes.⁴ Además, en 50% de las pacientes con diabetes gestacional hay un riesgo incrementado de llegar a padecer diabetes mellitus tipo 2 en los siguientes 10 años.

Las consecuencias perinatales se relacionan con el momento de inicio de la diabetes, con las concentraciones maternas de glucosa y con la duración, en donde puede haber desde macrosomía fetal, hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia, incremento de nacimiento por cesárea o parto instrumentado, distocia de hombro, trauma fetal durante el nacimiento y muerte fetal-neonatal.⁵ Esta relación entre la hiperglucemia materna y la macrosomía fetal y sus consecuencias metabólicas fue demostrada en el estudio multicéntrico HAPO.⁶

Mecanismo de regulación de la glucemia

En la paciente embarazada, las concentraciones de glucosa preprandial disminuyen al inicio y durante todo el embarazo, y hay menor sensibilidad de la insulina en aproximadamente 50% con respecto al estado libre de embarazo.^{7,8} Además, en el hígado se incrementa la producción de glucosa, lo que sugiere un defecto en la acción de la insulina en el hígado. El aumento

de la glucosa endógena al final de embarazo se relaciona con una subida significativa de las concentraciones preprandiales de insulina.⁷ Estas alteraciones fisiológicas durante el embarazo son controladas por factores placentarios de tipo hormonal, como el lactógeno placentario, progesterona y estrógenos.⁷ Todos estos cambios llevan a un efecto lipolítico y reorientación del metabolismo materno a la utilización de los lípidos en vez de la glucosa, para favorecer la utilización de la glucosa por el feto. Por lo tanto, se incrementan los ácidos grasos libres, que también alteran la sensibilidad de la insulina.⁷

Antes de conseguir el embarazo, la paciente con diabetes gestacional ya tiene resistencia a la insulina, que se traduce en disminución más marcada de la sensibilidad de la insulina, que produce intolerancia a la glucosa.⁷ Esta alteración repercute en la producción de insulina por las células B del páncreas, en donde una disfunción persistente se traduce en mayor severidad de la intolerancia a la glucosa durante el embarazo.

Complicaciones maternas y fetales

Las mujeres embarazadas con diabetes gestacional tienen un riesgo elevado de morbilidad durante el embarazo, el parto y después del nacimiento. En el estudio HAPO⁶ se encontró un riesgo elevado de hipertensión gestacional (5.9%) y de preeclampsia (4.8%). Ese estudio demostró, además, una relación directa con la primera prueba de glucemia alterada y el riesgo de preeclampsia. De la misma manera, Gorgal y colaboradores⁸ reportaron valores similares en su estudio, con un riesgo elevado de hipertensión gestacional en 5% y de 6.3% de preeclampsia en las pacientes con diabetes gestacional.

Otra de las complicaciones que pueden experimentar las embarazadas diabéticas es la macrosomía fetal, donde la hiperglucemia tiene una relación directa con la adiposidad neonatal,



que se torna en incremento del tamaño fetal y, por ende, del aumento de distocia al momento del nacimiento, sobre todo de hombro, cuando el peso fetal excede los 4 kg.⁹ Esta macrosomía implica mayor tasa de nacimiento por cesárea, con una frecuencia aproximada de 23.7%.⁶ Gorgal y su grupo⁹ reportaron incremento de cesárea no electiva en 19.5% de las pacientes diabéticas *versus* 13.5% de no diabéticas.

Otro riesgo importante a considerar es la muerte prenatal y posnatal. En el estudio HAPO⁶ no se encontró riesgo aumentado de muerte prenatal en pacientes con hiperglucemia. Sin embargo, Crowther y colaboradores¹⁰ encontraron un incremento de muerte prenatal en pacientes sin tratamiento de la diabetes gestacional.

Las complicaciones de la diabetes gestacional trascienden al parto, con repercusiones para el feto y la vida posterior de ambos. La mujer con diabetes gestacional tiene un riesgo elevado de padecer diabetes mellitus tipo 2 a largo plazo, por lo que se considera un factor predictivo de la misma. Una revisión sistemática¹¹ de 20 estudios encontró un riesgo 7 veces mayor en pacientes con diabetes gestacional comparado con mujeres con glucemia normal; por eso se recomienda el seguimiento de la paciente desde los dos o tres meses posterior al parto.

Otras complicaciones a largo plazo que experimentan las pacientes son las enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico. La prevalencia de este último es tres veces más frecuente en pacientes con diabetes gestacional comparada con las de concentraciones normales de glucosa. También se ha demostrado que a los tres meses posparto la prevalencia de síndrome metabólico se incrementa 10%¹² y 70% el de riesgo de enfermedad cardiovascular,¹³ este último atribuido a varios factores que interactúan, como la diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y la disfunción vascular.¹⁴

Así como la diabetes gestacional genera cambios a largo plazo en la madre, en el recién nacido se generan alteraciones como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico.¹⁵ Estas alteraciones, a largo plazo, dependen de la susceptibilidad genética y de la asociación con ciertas condiciones ambientales posnatales.¹⁵ Hoy día se hace referencia al fenómeno de trasmisión epigenética, en donde el recién nacido adquiere características de la madre, que se reflejan en la programación fetal. La hiperglucemia materna genera hiperglucemia intrauterina lo que, a su vez, da lugar a la hiperinsulinemia fetal con modificación en el patrón de crecimiento y alteración posterior del metabolismo fetal. Este aumento en el peso fetal incrementa el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (seis veces más) comparado con recién nacidos con peso normal.^{15,16} El incremento de la diabetes mellitus en el recién nacido genera un riesgo elevado, a largo plazo, de obesidad (dos veces mayor) y de síndrome metabólico (cuatro veces mayor) con respecto a los recién nacidos de madre sin diabetes gestacional.¹⁷

DIAGNÓSTICO

Los criterios para el diagnóstico de diabetes gestacional se establecieron, por primera vez, hace más de 40 años, cuando se identificaron pacientes con riesgo elevado de diabetes después del embarazo, más que identificar mujeres embarazadas con riesgo elevado de resultados perinatales adversos. Hoy día, el punto álgido es determinar una prueba diagnóstica que sea costo-efectiva y que permita beneficiar a las mujeres embarazadas de un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado. El cribado de diabetes gestacional se basa en la historia clínica, antecedentes familiares y factores de riesgo asociados con la diabetes gestacional. (**Cuadro 1**) La búsqueda de factores de riesgo (personales patológicos y familiares) para identificar diabetes gestacional solo consigue diagnosticar a la mitad de las pacientes que la padecen.

Cuadro 1. Estrategia para la detección temprana de diabetes gestacional

Factores de riesgo
<ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetes gestacional en embarazo previo 2. Macrosomía en embarazo previo 3. Conocida con intolerancia a la glucosa 4. Sobre peso y obesidad 5. Síndrome de ovarios poliquísticos 6. Padres diabéticos <p>Hacer el cribado tan pronto se pueda, si la diabetes gestacional no fue diagnosticada, el cribado se repite nuevamente entre las 24 y 28 semanas de gestación.</p>

En 1998 se creó *The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG), con el propósito de ser una organización que facilite la colaboración entre diferentes naciones para el estudio de la diabetes y el embarazo. La IADPSG, en 2008, organizó el *International Workshop Conference on Gestational Diabetes, Diagnosis and Classification*, donde se revisaron los resultados del *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study* (HAPO)⁶ y se estableció que los criterios diagnósticos para diabetes gestacional hasta ese momento se basaban en factores de riesgo en la mujer que podían favorecer el inicio de la diabetes después del embarazo o en criterios que eran de pacientes no embarazadas, y no se valoraba a quienes tenían riesgo de complicaciones perinatales. Con el fin de justificar una herramienta de detección masiva para la diabetes gestacional, los programas de cribado se generalizaron, a pesar de no llenar las expectativas, por lo que ha generado numerosos debates en torno a los métodos de cribado y su repercusión en la morbilidad y mortalidad de la madre y su hijo.¹⁸

Con la publicación de ensayos clínicos con asignación al azar, en donde se buscaba el beneficio del tratamiento de diversos grados de hiperglucemia en el embarazo, los resultados mostraron un beneficio para el grupo que recibió tratamiento luego del diagnóstico oportuno

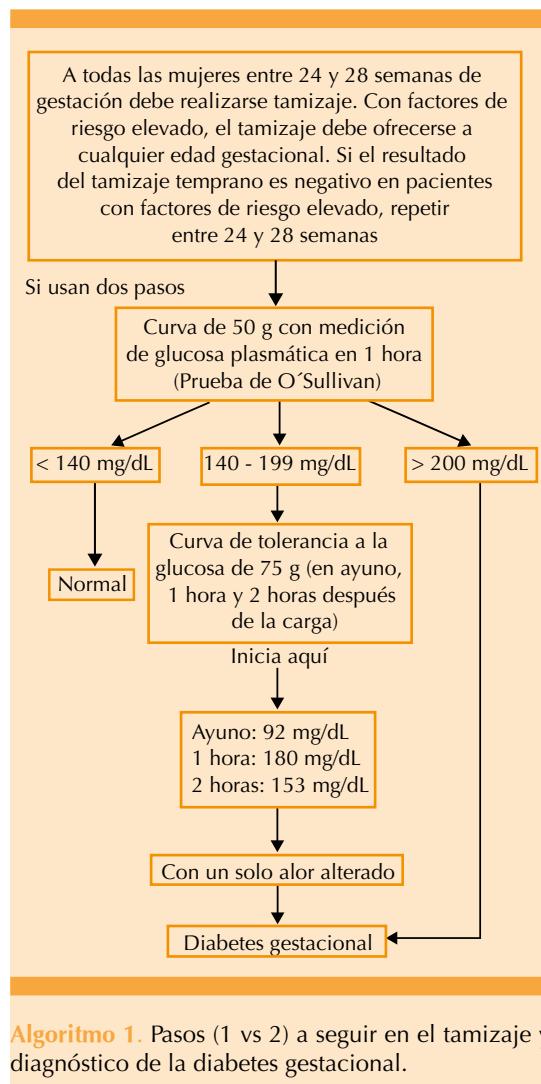
versus las no tratadas.^{18,19} Estos hallazgos apoyan la necesidad de una estrategia de cribado porque es un padecimiento en gran parte asintomático en donde el diagnóstico oportuno favorece una intervención benéfica para las pacientes.

El método más utilizado de cribado fue el creado por O'Sullivan y Mahan en 1973, cuando propusieron la prueba de tolerancia a la glucosa de 50 g en 1 hora, realizada entre las 24 a 28 semanas de gestación.¹⁸ **Algoritmo 1**

Luego de reportarse la prueba de cribado positiva, la prueba diagnóstica es la de 75 o 100 g de tolerancia oral a la glucosa, donde cada prueba reporta diferentes concentraciones de glucosa para establecer el diagnóstico de diabetes gestacional.

En el 2008, el estudio HAPO (*Hyperglycemia and adverse Pregnancy Outcome*)⁶ de carácter prospectivo, observacional y multicéntrico (25,505 mujeres embarazadas en 15 centros) se diseñó para determinar si la hiperglucemia durante embarazo se asocia con mayor riesgo de complicaciones fetales, y determinar el valor glucémico a partir del cual surgen estas alteraciones. Este estudio logró confirmar el aumento de la incidencia de resultados adversos maternos y fetales con la hiperglucemia materna. Por desgracia, no se identificó un valor específico glucémico asociado con los resultados que pudieran utilizarse para definir criterios diagnósticos internacionalmente aceptados. A pesar de esto, en 2010, el IADPSG, en un panel de consenso decidió utilizar los datos del HAPO Study⁶ para utilizar las concentraciones glucémicas donde se aumentaban las complicaciones fetales como punto de diagnóstico para diabetes gestacional.²⁰ **Cuadro 2**

En la actualidad, a toda paciente con factores de riesgo de diabetes gestacional (diabetes gestacional en embarazo previo, obesidad, intolerancia



a la glucosa ya conocida, macrosomía previa y otros factores) se le cuantifican las concentraciones preprandiales de glucosa al inicio del embarazo; cuando los resultados son negativos se realiza una prueba de cribado normal entre las 24 y 28 semanas de gestación. Si los resultados son positivos se toma la curva de 75 g.²¹ Esto implica dos pasos para el diagnóstico de diabetes gestacional y es el consenso antiguo. (**Cuadro 2**) En el 2010 la IADPSG estableció los nuevos criterios diagnósticos para diabetes gestacional con base en la información del HAPO Study⁶ que

Cuadro 2. Nuevas recomendaciones por la OMS (2013) para el diagnóstico de diabetes gestacional basada en los criterios de IADPSG

La diabetes gestacional puede diagnosticarse en cualquier momento del embarazo con 1 o más valores alterados. Ingesta de 75 g de glucosa

Glucemia en ayuno	> 92 mg/dL
1 hora luego de la carga de 75 g de glucosa	> 180 mg/dL
2 horas después de la carga de 75 g de glucosa	> 153 mg/dL

se adoptó en 2013 por la Organización Mundial de la Salud WHO) y en 2014 por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), que se basa en el riesgo de resultados adversos durante el embarazo, donde un solo valor alterado es suficiente para establecer el diagnóstico.¹⁸ (**Cuadro 3**) Con estos criterios diagnósticos, la prevalencia de diabetes gestacional se eleva, aproximadamente, 18%, con repercusión en los costos de los sistemas de salud. El diagnóstico temprano permite indicar medidas preventivas que se reflejen en menor morbilidad materna y fetal.¹⁸

TRATAMIENTO

En el año 2005 el estudio australiano de intolerancia a los carbohidratos en la mujer embarazada¹⁹ fue el primero en efectuarse para demostrar beneficios asociados con el tratamiento adecuado de la diabetes gestacional, con disminución significativa de las muertes perinatales, distocia de hombro, trauma de nacimiento, fractura y parálisis del plexo braquial. Además, disminuyó la frecuencia de recién nacidos grandes para la edad gestacional (22-13%), la

Cuadro 3. Ingesta calórica según el estado nutricional

Estado nutricional	IMC	Calorías diarias
Bajo peso	< 19.5	35 kcal/día
Normal	19.5 - 25	25 - 30 kcal/día
Sobrepeso	25 - 30	25 kcal/día
Obesidad	> 30	<20 kcal/día

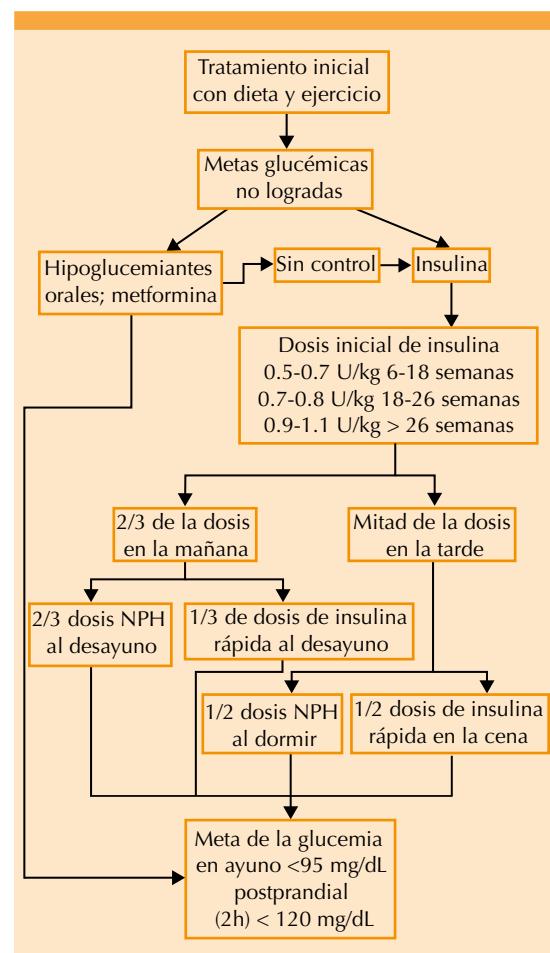
macrosomía (21-10%) y la preeclampsia (18-12%). El efecto del adecuado seguimiento de las concentraciones maternas de la glucosa materna, dieta adecuada y el tratamiento con insulina se refleja en menores complicaciones perinatales y en mejores salud y calidad de vida.¹⁹ Con los hallazgos de los dos primeros estudios clínicos con asignación al azar^{19,22} que evalúan una intervención en la diabetes gestacional se llega a la conclusión que la primera estrategia terapéutica en la mujer con diabetes gestacional consiste en observar una adecuada dieta, practicar actividad física y llevar una vigilancia estrecha de las concentraciones de glucosa.¹⁸ **Cuadro 3**

La meta de la terapia nutricional es: alcanzar valores normales de glucemia, prevenir la cetoisis, que la ganancia de peso sea la adecuada y mantener el bienestar fetal. Por tal razón, se recomienda una ingesta de carbohidratos limitada a 33-40%, con 20% de proteínas y 40% de grasas.¹⁸⁻²² Además, el ejercicio físico ha demostrado, en pacientes diabéticos, mejorar la sensibilidad a la insulina en los tejidos, lo que se traduce en mejores índices de glucemia.²⁸ La segunda estrategia es la adecuada monitorización glucémica en ayuno y 1-2 hora después de cada comida.^{18,23} El objetivo es alcanzar concentraciones de glucosa en ayuno inferiores a 95 mg/dL y posprandiales de 140 mg/dL a la hora y 120 mg/dL a las 2 horas; esto reduce el riesgo de macrosomía fetal y de complicaciones asociadas.¹⁸⁻²³ Si el control glucémico no se consigue con dieta y ejercicios la opción restante es el tratamiento farmacológico.

La insulina y los hipoglucemiantes orales son la primera línea de tratamiento de pacientes con diabetes gestacional. La insulina es el patrón de referencia del tratamiento en casos resistentes a las medidas no farmacológicas, con ella se alcanzan las metas de valores adecuados de glucemia. La insulina no cruza la placenta.²⁴ La prescripción de hipoglucemiantes orales se ha incrementado en las últimas décadas y los más

indicados son: glburida (sulfonilurea) y metformina (biguanida). Hay evidencias de estudios clínicos, con asignación al azar, acerca de la eficacia de la insulina y sus posibles complicaciones.^{18,24,25}

Insulina. Las mujeres con diabetes gestacional deben recibir orientación con respecto a su dieta para el control de la diabetes, si se cumple con lo solicitado y en 1-2 semanas no se logran concentraciones menores de 95 mg/dL o menos de 120 mg/dL a las dos horas posprandial, en más de 50% de las muestras, debe recurrirse a los medicamentos (**Algoritmo 2**). La insulina



Algoritmo 2. Tratamiento farmacológico con insulina.



es la opción por excelencia para estos casos, sobre todo por su eficacia y porque no cruza la barrera placentaria y no se conocen efectos teratogénicos.²⁶ Las insulinas más prescritas son la regular y la protamina neutral Hagedorn (NPH). La insulina regular tiene inicio de acción a los 30-60 minutos y alcanza su pico de acción 2-3 horas después, con efecto de 8-10 horas. Por esto existen análogos de insulina de acción rápida (lispro, aspart, glisuline) con inicio de acción a los 5-15 minutos y con efecto de 4-6 horas.²⁷

La insulina NPH tiene un inicio a las 2-4 horas, con un pico de acción a las 4-10 horas y duración de 12-18 horas. En el **Cuadro 4** se enlistan los diferentes tipos de insulina. Estos datos deben ser bien conocidos por el médico para poder administrar las dosis según la necesidad. El cálculo de la dosis de insulina en mujeres con diabetes gestacional se basa en el índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo. Para las pacientes no obesas es de 0.6 a 0.8 U/kg y para las mujeres con sobrepeso y obesidad es de 0.9 a 1 U/kg; enseguida, el peso materno actual se multiplica por la cantidad de insulina.

Por ejemplo, una mujer en las 28 semanas de gestación y peso de 85 kg, con IMC indicador de

sobrepeso, requerirá una dosis de insulina total calculada de: 85×0.8 (de 0.9 a 1.0) = 77 a 85 U. La dosis de insulina total se divide en tercios y dos tercios se administran por la mañana, que se dividen, además, en una proporción de 2:1 (intermedia y de acción rápida), y un tercio se administra con la cena y a la hora de irse a dormir en una proporción de 1:1 (de acción rápida e intermedia). La dosis de insulina rápida se administra con la cena y la dosis intermedia antes de irse a dormir. Si después de 3 a 7 días la paciente no ha alcanzado las concentraciones deseadas de control glucémico, la dosis total de insulina debe aumentar en 10 a 20 % y ajustarse cuando sea necesario.

Gliburida. Los hipoglucemiantes oras son menos costosos y de mayor aceptación por la paciente. Entre ellos están gluburida y metformina. La gluburida es una sulfonilurea de segunda generación que estimula directamente la secreción de insulina en las células beta del páncreas. Su mayor efecto secundario es el riesgo de hipoglucemia materna y ganancia de peso.²⁶ Inicialmente se reportó que este fármaco no atravesaba la placenta, pero estudios más recientes sí la han reportado, incluso en 70% de gluburida en sangre del cordón umbilical.^{27,28}

Cuadro 4. Tipos de insulina: inicio, pico de acción y tiempo de duración

	Fuente	Inicio (H)	Pico (H)	Duración (H)
De acción corta				
Humulin R (Lilly)	Humanos	0.5	2-4	5-7
Velosulin-H (Novo Nordisk)	Humanos	0.5	1-3	8
R Novolin (Novo Nordisk)	Humanos	0.5	2.5-5	6-8
Lispro	Análoga	0.25	0.5-1.5	4-5
Aspart	Análoga	0.25	1-3	3-5
Acción intermedia				
Humulina lenta (Lilly)	Humanos	1-3	6-12	18-24
Humulina NPH (Lilly)	Humanos	1-2	6-12	18-24
L Novolin (Novo Nordisk)	Humanos	2.5	7-15	22
Novolin N (Novo Nordisk)	Humanos	1.5	4-20	24

Una revisión sistemática²⁹ de los estudios clínicos con asignación al azar que compararon glburida con metformina o insulina demostraron que, comparada con insulina, la glburida se asocia con más recién nacidos con sobrepeso, tres veces más macrosomía, y dos veces más riesgo de hipoglucemia neonatal. Al compararla con metformina también se demostró que ésta origina menos ganancia de peso materno, menor sobrepeso fetal y menor macrosomía.²⁹ Por lo tanto, la glburida no es mejor que la insulina ni la metformina en el control de la diabetes gestacional.

Metformina. Los efectos de la metformina pueden dividirse a corto y largo plazos. En 2013 Gui y su grupo³⁰ publicaron una revisión sistemática con cinco estudios clínicos con asignación al azar acerca de la metformina en la diabetes gestacional. No se encontraron diferencias entre metformina e insulina con respecto al control glucémico materno, peso fetal, macrosomía, distocia de hombros y porcentaje de cesárea. Incluso, con metformina hubo menos ganancia de peso materno y de hipertensión inducida por el embarazo; sin embargo, hubo más partos prematuros en los grupos con metformina.

Con respecto a los efectos a largo plazo, existen algunas dudas y deben investigarse, en especial con el peso de los hijos de madres tratadas con metformina, con concentraciones de glucemia, colesterol, hipertensión y, sobre todo, con alguna repercusión en el sistema reproductor, como se ha observado en animales. Sin embargo, a pesar del desconocimiento de efectos a largo plazo, la metformina está indicada en pacientes con diabetes gestacional por las guías NICE de UK y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG).²⁶

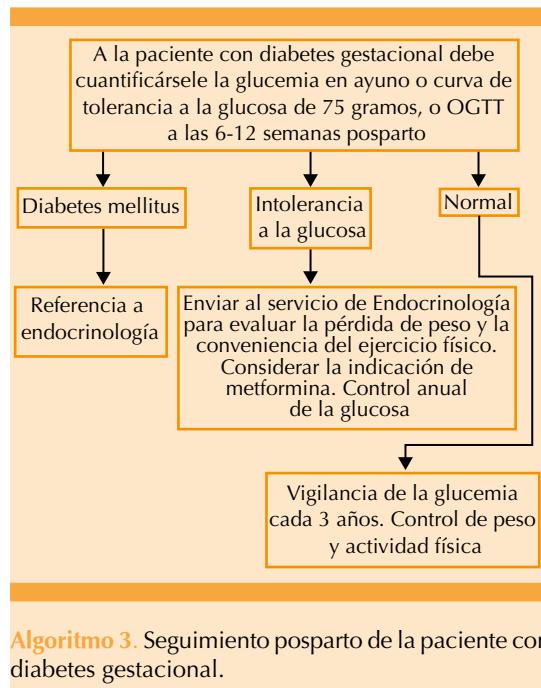
Con respecto al momento de la interrupción del embarazo, las pacientes que consiguen el control

adecuado de la glucemia pueden tratarse con una conducta expectante, que no requiere la finalización del embarazo antes de las 39 semanas. Una revisión³¹ que compara la inducción del parto después de las 38 semanas y tratamiento expectante en mujeres con adecuado control glucémico con insulina, no encontró diferencias en el incremento de la tasa de cesáreas. Sin embargo, se ha encontrado un incremento de aproximadamente 10% en distocias de hombro en las pacientes con conducta expectante.

Efectos a largo plazo de la diabetes gestacional

En los últimos años ha habido gran inquietud por los efectos a largo plazo para la madre y el hijo que pueden generarse como repercusión de la diabetes gestacional. El hallazgo más relevante es la alta frecuencia de diabetes tipo 2 en los próximos 5-10 años, llegando hasta 50%. Además, hay un alto porcentaje de obesidad.³² Por esto se recomienda que a toda mujer puérpera con diabetes gestacional se le realice una medición de la glucemia en ayuno o curva de tolerancia a la glucosa, porque existe un riesgo siete veces mayor de padecer diabetes *versus* las mujeres con cifras normales de glucosa durante el embarazo.

Se requieren más estudios y seguimientos en pacientes con diabetes gestacional para evaluar los posibles riesgos. El *Fifth International Workshop on Gestacional Diabetes* recomienda realizar a las 6-12 semanas posparto una curva de tolerancia a la glucosa de 75 gramos, para confirmar el diagnóstico de diabetes y referir a la paciente para tratamiento conjunto con nutricionista, endocrinólogo y ginecólogo.³³ La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda repetir la prueba cada tres años en las mujeres con diabetes gestacional, con resultados posparto normales, como se muestra en el **Algoritmo 3**.



CONCLUSIONES

La diabetes gestacional es una complicación muy frecuente del embarazo. Cada año se incrementa esta complicación obstétrica, consecuencia del retraso a edades más adultas para la procreación y por el aumento de obesidad en las edades reproductivas. Existen múltiples factores de riesgo de diabetes gestacional y ésta es la razón por la que los profesionales que vigilan embarazadas deben agudizar sus sospechas e indagar el diagnóstico de diabetes gestacional.

En caso de factores de riesgo, de inmediato deben practicarse las pruebas en busca de diabetes. De lo contrario, el tamizaje debe realizarse entre las 24 y 28 semanas. De acuerdo con los resultados del estudio HAPO debe establecerse el diagnóstico en un solo paso, recurriendo a la curva de los 75 gramos, aunque se incrementan las frecuencias de diabetes y por eso algunos prefieren seguir con los dos pasos propuestos antiguamente. Por lo que se refiere al tratamien-

to, el primer paso debe ser la orientación de la complicación y dieta, de fallar ésta la insulina y la metformina son las opciones farmacológicas. Las complicaciones de la diabetes gestacional, además de obstétricas, fetales y neonatales pueden extenderse a la vida posterior de la madre y a la vida pediátrica y, tal vez, de la adolescencia.

REFERENCIAS

- da Rocha Fernandez J, Ogurtsova K, Linnenkamp U, Guariguata L, Seuring T, Zhang P, Cavan D, et al. IDF Diabetes Atlas Estimates of 2014 Global Health Expenditures on Diabetes. *Diabetes Reser Clinical Practice.* 2016;117:48-54.
- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research Clinical Practice.* 2014;103:137-149.
- Baz B, Riveline JP, Gautier JF. Gestacional Diabetes Mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J of Endocrinol* 2016; 174:R43-R51.
- ACOG. Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 137. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013;122:406-16.
- Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676-682.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. HAPO Study. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *NEJM* 2008; 358:1991-2002.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care.* 2014;37(1):S81-S90.
- Gorgal R, Gonçalves E, Barros M, Namora G, Magalhães A, Rodrigues T, et al. Gestational diabetes mellitus: a risk factor for non-elective cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38:154-159.
- Smith AO, Vigil-De Gracia P. Diabetes y embarazo. En: *Obstetricia: complicaciones del embarazo.* Vigil-De Gracia P. Ed Distribuna 2008;215-29.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352:2477-2486.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2009; 373:1773-1779.
- Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in

- the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4004-4010
13. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31:1668-1669.
14. Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *CMAJ* 2009;181:371-376.
15. Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod Toxicol* 2011; 32:205-212.
16. Dabelea D, Pettitt DJ. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:1085-1091.
17. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Schmidt L, Damm P. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2464-2470.
18. Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P. Gestacional Diabetes: A Clinical Update. *World J Diabetes*. 2015;10:1065-1072.
19. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes Mellitus on Pregnancy Outcome. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACOIS) Trial Group. *N Engl J Med* 2005; 352:2477-86.
20. Study Groups Consensus Panel. *Diabetes Care*. 2010;33:676-82.
21. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, BaptisteRoberts K, Bennett WL, Bolen S, et al. Therapeutic management, delivery and postpartum risk assessment and screening in gestacional diabetes, abril 2012.
22. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
23. Standards of medical care in diabetes--2011. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011;34(suppl 1):S11-61.
24. RowanJA, HagueWM, GaoW, BattinMR, MooreMP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2003-2015.
25. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a Systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 457. e1-457.e9.
26. Koning SH, Hoogenberg K, Lutgers HL, van den Berg PP, Wolffenbuttel BH. Gestational diabetes mellitus: current knowledge and unmet needs. *J Diabetes* 2016;8(6):770-81.
27. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005;352(2):174-83.
28. Hebert M, Ma X, Naraharisetti S, Krudys K, Umans J, Hankins G, et al. Are We Optimizing Gestational Diabetes Treatment with Glyburide? The Pharmacologic Basis for Better Clinical Practice. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(6):607-14.
29. Balsells M, García-Patterson A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h102.
30. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *Plos One*. 2013;8(5):e64585.
31. Witkop CT, Neale D, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review [published erratum appears in *Obstet Gynecol* 2010; 115:387]. *Obstet Gynecol* 2009;113:206-17.
32. Donovan L, Cundy T. Does exposure to hyperglycaemia in utero increase the risk of obesity and diabetes in the offspring? A critical reappraisal. *Diabet Med*. 2015;32(3):295-304.
33. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus [published erratum appears in *Diabetes Care* 2007;30:3154]. *Diabetes Care* 2007;30(suppl 2):S251-60.