

# MANEJO DE LA DIÁBETES TIPO 1 EN EL EMBARAZO. Revisión

**Lilia R. Uzcátegui de Saughi**

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida-Venezuela.

## RESUMEN

El manejo inadecuado de la diabetes tipo 1 durante el embarazo puede conducir a un aumento en la tasa de morbilidad para ambos madre e hijos, lo cual implica un aumento del gasto en salud. La utilización apropiada de las guías de manejo preconcepcional y durante la gestación es una estrategia efectiva que limita las complicaciones de la diabetes tipo 1. En este artículo se describen las características de la paciente con diabetes tipo 1, las metas de cuidado preconcepcionales, los potenciales efectos adversos del embarazo en las diabéticas y las estrategias potenciales para la administración de insulina durante el embarazo.

**Palabras clave:** Embarazo, manejo, diabetes tipo 1.

## ABSTRAC

Type 1 diabetes in pregnancy can result in significant short- and long-term morbidity to both mother and offspring if management is suboptimal. This morbidity imposes a considerable financial and health burden on the individual and society at large. Utilization of appropriate management guidelines of preconception and during pregnancy is an effective strategy to limit complications of type 1 diabetes and should therefore become the standard of care. The article, describe the feature of s type 1 diabetic patient, outline the goals of preconception care in this population, for the management of insulin administration in pregnancy.

**Key Words:** Pregnancy, management, diabetes type 1.

La diabetes tipo 1 (DM-1) es un síndrome clínico metabólico resultado de la falla primaria de la producción endógena de insulina. Aunque la patogenia precisa de la DM-1 es incierta, al parecer, un individuo con susceptibilidad genética que se expone a una noxa ambiental (infección viral, ciertos alimentos o químicos, etc) genera una respuesta inmune en contra de las células beta de los islotes pancreáticos productores de insulina<sup>1</sup>. El resultado final es la completa destrucción de las células beta y la falta de producción endógena de insulina lo cual, pone en peligro la vida del paciente. La DM-1 puede ocurrir en adultos jóvenes<sup>2-4</sup>.

En América, el 8.7 % de las mujeres sobre los 20 años de edad tienen diabetes y el 0.3 % a 0.5 % de los embarazos ocurren en mujeres con Diabetes Mellitus pregestacional y un 5 a 10 % de estas mujeres tienen DM-1<sup>4</sup>. El manejo obstétrico de las mujeres con DM-1 debería iniciarse en la preconcepción y en

él deben participar especialistas en medicina materno-fetal, endocrinólogos, obstetras, educadores certificados en diabetes, nutricionistas, enfermeras certificadas y un trabajador social.

## COMPLICACIONES POTENCIALES DE LA DM-1 EN EL EMBARAZO

La importancia del buen control metabólico en la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes, en la población no embarazada, está bien establecida<sup>5</sup>. La diabetes preexistente con enfermedad orgánica final contribuye directamente en la morbilidad materna e indirectamente en la morbilidad fetal llevándolo a un parto prematuro. Si el control de la glucosa durante el embarazo es meticuloso, la probabilidad de morbilidad a corto y a largo plazo es comparable a la de los hijos de mujeres no diabéticas. Usualmente la mayoría de las mujeres embarazadas con DM-1 o no lo desean o no

lo planifican<sup>6-10</sup>. Cuando la DM es de pobre control antes y durante el embarazo, resulta en serias consecuencias, las cuales se ilustran en la tabla I.

**Tabla I. Potenciales complicaciones de la DM-1 durante el embarazo.**

<b>I. Materna:</b>	Aborto espontáneo, hiperglucemia, hipoglucemia severa, cetoacidosis diabética (DKA), severidad de la enfermedad orgánica final, -ojos, -corazón, -riñón, preeclampsia, infecciones del tracto urinario, anemia crónica, parto por cesárea, daño en el tracto genital y vísceras circundantes, hemorragia e infecciones posparto.
<b>II. Fetal:</b>	Anomalías congénitas, macrosomía, retraso del crecimiento, polihidramnios, oligohidramnios, parto prematuro, muerte fetal, trauma al nacer.
<b>III. Neonatal:</b>	Síndrome de distres respiratorio, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, desbalance electrolítico.
<b>IV. Infancia:</b>	Resistencia insulínica, alteración de la tolerancia a la glucosa, Obesidad, DM-1, DM-2.

### CUIDADOS EN LA PRECONCEPCIÓN

Los cuidados preconcepción proveen la oportunidad a las pacientes de obtener, a través de su médico, respuestas a una serie de interrogantes, tales como ¿Cuál es el efecto del embarazo en la diabetes y viceversa? ¿El embarazo es deseado y si no lo es entonces qué? ¿Cómo alcanzar los puntos óptimos para su bienestar y el de su hijo? Idealmente estas interrogantes deberían responderse antes del embarazo para evitar no solo las situaciones en las cuales la evaluación materna es precipitada o limitada debido al poco tiempo, sino también por el estrés emocional invariablemente asociado con la decisión de lograr culminar el embarazo.

Muchas mujeres con DM-1 afrontan la adultez con considerable ansiedad debido a que anticipan un gran número de las complicaciones que incluyen, una muerte temprana que para ellas podría ser inevitable<sup>7</sup>. El embarazo y la maternidad deben ser vistos como una experiencia normal e importante en la vida y que debe llevarse en forma natural<sup>8</sup>. Las metas de cuidados preconcepcionales (PCC) incluyen:

1. Alcanzar y mantener la normoglucemia antes de la concepción.
2. Efectiva contracepción es útil hasta lograr la normoglucemia.
3. Evaluar la presencia y severidad de las complicaciones relacionadas con la diabetes.

4. Evaluar la coexistencia de condiciones medicas no relacionadas con la diabetes.

5. Discusión del protocolo de manejo antenatal. Los estudios han mostrado una correlación consistente y significativa entre la concentración de glucosa sanguínea durante la organogénesis y la incidencia de anomalías o abortos espontáneos<sup>8-11</sup>. La incidencia de anomalías tiende a aumentar sobre la tasa basal del 3% a 4% que se observa en la población general cuando la Hb-A<sub>1c</sub> (glicosilada) es mayor o igual a 8% y alcanza el 20 a 30% cuando la Hb-A<sub>1c</sub> es de 10%<sup>9-11</sup>. Aunque la etiología de las embriopatías inducidas por la diabetes es multifactorial los daños en el saco embrionario parecen ser la vía final más común<sup>12</sup>. El exceso de radicales libres de oxígeno, la hiperglucemia, la hiperce-tonemia, la deficiencia de ácido araquidónico/mioinositol, hipoglucemia y de inhibidores de la somatomedina durante la organogénesis, todos estos factores han sido postulados como responsables de la embriopatía y en predisponer genéticamente al feto<sup>12</sup>. El riesgo de anormalidades cromosómicas sin embargo no esta incrementado en la diabetes perse.

El nivel de glucosa sanguínea en el ambiente durante 2 a 3 meses previos a la gestación, se estima por la medición de la Hb-A<sub>1c</sub>. Aunque la normalización de la glucosa en la sangre (Hb-A<sub>1c</sub> <7%) antes de la concepción ha desmotrado reducir la incidencia de malformaciones estructurales, la mayoría de las mujeres con DM se mantienen concibiendo sin PCC<sup>5,8-11</sup>. Para la mayoría de las mujeres cuando el embarazo es diagnosticado y se inician los cuidados obstétricos, el período de la organogénesis pudiera estar totalmente completo. La duración de la diabetes perse, aparentemente no es un factor significativo en determinar cuando la mujer debe participar en el programa de PCC o en predecir la probabilidad de complicaciones en el embarazo.

Tradicionalmente las mujeres con DM-1 han sido aconsejadas sobre el uso solo de contraceptivos de barrera. Estos métodos son de pobre eficacia y pudieran resultar en un embarazo no planificado. Bajas dosis de formulaciones hormonales combinadas o dispositivos intrauterinos han sido ampliamente usados y son opciones más seguras para la mayoría de estas mujeres<sup>13</sup>. El embarazo debe retardarse hasta que la normoglucemia sea alcanzada en los últimos dos a 3 meses<sup>13</sup>.

Toda la evaluación de las complicaciones relacionadas con la diabetes es necesaria antes de la concepción. White<sup>14</sup> propone un sistema de grado en pacientes obstétricas acorde a criterios clínicos y químicos. Los criterios químicos son el desbalance

de las hormonas del embarazo y los criterios clínicos son la edad de inicio de la diabetes, la duración, la severidad y los grados de enfermedad vascular de la madre; ello identifica correctamente la presencia significativa de enfermedad ocular o renal, cuya presencia es predictiva del pobre control metabólico de la madre y/o del bienestar fetal. Hoy día sin embargo, la interrogante central es predecir el éxito del embarazo. ¿Está la enfermedad vascular materna y que tan severa es? ¿Que complicaciones tiene la paciente con el protocolo antenatal?. Generalmente hablamos, de secuelas de la disfunción placentaria (Ej. oligohidramnios, retardo del crecimiento fetal y/o muerte, preeclampsia) y agravamiento de la enfermedad orgánica final y más probable aún, si la vasculopatía materna es severa. Aunque la vasculopatía típicamente tiende a ser generalizada, cardíaca, oftalmológico y renal, se deben considerar todos los sistemas para la mayoría de las morbilidades relacionadas al embarazo.

### EVALUACIÓN DE LAS COMPLICACIONES MÉDICAS COEXISTENTES EN LA DM-1

La historia detallada y el examen físico deberían ser seguidas de una investigación apropiada, como se indica en la tabla II.

**Tabla II. Evaluación de las complicaciones coexistentes en la DM-1**

<b>Cardiovascular:</b>	Pulsos distal de extremidades, presión sanguínea, electrocardiograma (reposo/estrés), ecocardiograma, Imagen de perfusión miocárdica (MPI)*.
<b>Renal:</b>	Electrolitos séricos, uroanálisis, proteinuria de 24 h.
<b>Ojos:</b>	Fondoscopia dilatada, prueba de agudeza visual.
<b>Tiroides:</b>	Pruebas de función tiroidea.
<b>Gastrointestinales:</b>	Vaciado gástrico/motilidad intestinal.
<b>Neurológico:</b>	Evaluación de nervios periféricos

\* Contraindicado en el embarazo

La hipertensión sistémica y la enfermedad vascular son más prevalentes en individuos con DM-1. El ECG es el estudio más conveniente y ampliamente usado para tamizaje de enfermedad cardíaca. Es importante recordar, sin embargo que las anomalías de perfusión típicamente preceden a los cambios electrocardiográficos por varios años y pudieran aportar daños tempranos de morbilidad cardíaca en individuos especialmente de alto riesgo de enfermedad coronaria.

El embarazo puede tener profundos efectos en la enfermedad ocular. La retinopatía diabética temprana es usualmente asintomática. La retinopatía no proliferativa o temprana es frecuentemente lo primero que se detecta durante un examen oftalmológico de rutina. Los defectos tipo visión borrosa o alteración en los campos visuales o en la agudeza visual, sugieren cambios proliferativos o no proliferativos severos (hemorragia retiniana extensa y neoformación vascular) están presentes. La progresión de la retinopatía diabética durante el embarazo ocurre en el 10% de las mujeres sin retinopatía previa comparada con el 55 % en aquellas con retinopatía de base moderada a severa. Por otra parte una rápida inducción a la normoglucemia durante el embarazo esta asociada con progresión de la retinopatía<sup>15</sup>. El control metabólico meticuloso y láser terapia antes o muy temprano en el embarazo son necesarios para evitar exacerbaciones de la retinopatía proliferativa<sup>15</sup>.

El efecto del embarazo en la nefropatía y viceversa dependen de la severidad de la alteración renal preexistente. La nefropatía temprana es usualmente silente clínicamente, los electrolitos séricos y la depuración de creatinina no están afectados en este estadio. La proteinuria y la elevación de la presión arterial se descubren accidentalmente durante un examen de rutina, son usualmente el primer indicio de enfermedad renal subyacente. La enfermedad renal debe sospecharse cuando la creatinina sérica es >1.5 mmol/dL en la pre-embarazada >1.0 en la embarazada; el potasio es >5.5 mmol/dL; y la depuración de creatinina es menor de 90 mL/min en la pre-embarazada y mayor de 120 mL/min en la embarazada. La mayoría de los autores sugieren que cuando la alteración renal esta ausente o es mínima el estado final del feto es excelente y el pronóstico a largo plazo para la función renal de la madre no se afecta<sup>16-20</sup>. Cuando la insuficiencia renal es severa aunque el estado final del feto es usualmente bueno el embarazo se complica más frecuentemente (hipertensión, parto por cesárea) y la función renal a largo plazo se deteriora<sup>21</sup>.

La microproteinuria (microalbuminuria) en mujeres en edad reproductiva con DM-1 no debería ser desestimada como clínicamente insignificante. Ekblom y cols<sup>21</sup>, en una serie de 203 mujeres con DM-1 y con microproteinuria reportaron niños pequeños para la edad gestacional, preeclampsia y parto prematuro en el 4%, 42% y 62 % respectivamente. Los inhibidores de enzima convertasa de la angiotensina (ECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARBs) solos o en combinación son potentes agentes antihipertensivos,

y retardan la progresión de la proteinuria de la nefropatía diabética en la población no embarazada. Sin embargo, están asociados a severo y ocasionalmente irreversible daño renal fetal y oligohidramnios cuando se usan durante el primer trimestre del embarazo, por lo que su uso está contraindicado en el embarazo. Los bloqueadores de los canales de calcio (CCB) o los betabloqueantes han sido usados en mujeres embarazadas con hipertensión crónica y proteinuria.

La neuropatía diabética autonómica puede manifestarse por hipotensión ortostática y gastroparesia. La gastroparesia debería ser considerada en el diagnóstico diferencial de la hiperemesis gravídica y frecuentemente requiere tratamiento para prevenir la hiperacidez y mejorar el vaciamiento gástrico. La neuropatía periférica puede ser difícil de diferenciar a partir del síndrome del túnel carpiano<sup>22</sup>.

La predisposición genética de enfermedad autoinmune ha sido implicada en la etiología de la DM-1, lo cual incrementa la probabilidad de otras endocrinopatías. Los desordenes de la tiroides o de la función adrenal deben ser buscados a través de la historia clínica, el examen físico y la investigación de laboratorio<sup>23</sup>.

Las infecciones del tracto urinario ocurren más frecuentemente en mujeres con DM-1 que en la población no diabética<sup>24</sup>.

Hasta ahora son limitados los datos basados en evidencia en los cuales se identifiquen las contraindicaciones absolutas del embarazo, es real que solo hasta después de concluir las evaluaciones, se pueden estimar los riesgos de asumir un embarazo. La decisión debe ser individualizada y es prudente que en presencia de enfermedad orgánica final el embarazo sería aconsejado con extrema cautela.

## **PROTOCOLO DE MANEJO DEL ANTEPARTO**

### **Terapia nutricional médica**

El plan de alimentación debe tomar en consideración el tipo de vida y elegir alimentos típicos y fáciles de cumplir con los "estándares de la dieta de la Asociación Diabetológica Americana; para mujeres con peso normal, 30 Kcal/Kg de peso actual (embarazada); con sobrepeso 24 kcal/kg de peso y 12 kcal/kg para la mujer con obesidad mórbida. Se divide en tres comidas y tres meriendas y se compone de un 50% a 60 % de carbohidratos, 30% de proteínas y 20 a 30 % de grasas; en la etapa prenatal se recomiendan vitaminas que contengan ácido fólico y calcio. Se debe estimar el contenido de carbohidratos de las comidas especificando la

relación carbohidrato: insulina (relación o índice C:I) para calcular apropiadamente la dosis en bolo preprandial de insulina. La utilización del conteo de carbohidratos y del índice C:I es preferible que tomar una dosis fija preprandial de insulina debido a que esto permite una mayor flexibilidad acorde con el contenido calórico de las comidas. El índice C:I debe ajustarse periódicamente, para compensar el incremento en la resistencia insulínica que se presenta a medida que avanza la gestación. El ejercicio regular mejora el control glicémico, disminuye los requerimientos de insulina y mantiene el tono muscular y cardiovascular. Una caminata suave, la natación, bicicleta estática son formas usuales de ejercicio de bajo impacto que son agradables para cualquier mujer. El estrés psicológico debe ser minimizado y las técnicas del manejo del estrés deben ser aconsejadas<sup>5, 25,26</sup>.

### **Evaluación del control glicémico**

El correcto manejo de la técnica de automonitoreo de la glucosa sanguínea (SMBG) y un equipo seguro para medir glucosa capilar con memoria son indispensables. La confiabilidad del glucómetro usado es importante debido a que los valores de la glucemia son de un 10 a 15 % más altos en el plasma que en la sangre capilar. La glucemia debería ser medida, mínimo en ayuno, antes de las comidas y una hora postcomida (postprandial), antes de dormir y cuando se sospeche clínica de hipo o hiperglucemia.

Los pacientes deberían tener un conocimiento básico del inicio, del pico y de la duración de la acción de los diferentes tipos de insulinas que están usando. Se recomienda educar sobre el almacenamiento y utilización de la insulina, así como el uso de las jeringas, agujas y del cuidado de los sitios de inyección. Algunos tips básicos sobre el ajuste de las dosis de insulina, del mantener una adecuada hidratación durante estados de enfermedad, náusea y vómitos, y durante el esfuerzo físico pudieran ser discutidos. Desafortunadamente el esfuerzo de tratar las hipoglucemias precipita la sobrecorrección y pudiera resultar en hiperglucemia y esto volverse un círculo vicioso de amplias fluctuaciones de los niveles de la glucosa sanguínea. La corrección de la hiperglucemia debería ser guiada por el factor de sensibilidad a la insulina (ISF). El papel del ISF ofrece una predicción cuantitativa de la respuesta de la glucosa en sangre después de la administración de 1 unidad de insulina de acción corta. Un enfoque proactivo de la prevención de la hipoglucemia es tan importante como la prevención y tratamiento de la hiperglucemia<sup>25-26</sup>.

El control glicémico es evaluado inmediatamente (automonitoreo de la glucosa) y a largo plazo la Hb A<sub>1c</sub><sup>26,27</sup>. El blanco típico para la glucosa plasmática de ayuno y 1 hora postprandial es de 70 a 90 mg/dl y de 120 a 140 respectivamente, el control glicémico de dos a tres semanas previas puede ser relativamente evaluado a través de la fructosamina (vida media de la albúmina es de 15 días) y el de dos a tres meses con la Hb A<sub>1c</sub><sup>27</sup> (vida media del eritrocito de 120 días). El control de la diabetes en la preconcepción y el primer trimestre del embarazo y las glucemias postprandiales en el tercer trimestre del embarazo han demostrado que influyen en la incidencia de la macrosomía fetal al término del embarazo<sup>29-31</sup>. Tradicionalmente la HbA<sub>1c</sub> y la glucemia, han sido usados debido a una cercana correlación con los niveles promedios de glucosa sérica. Estas tienen dos importantes limitantes a ser recordadas para su uso en el embarazo. Primero una única medida de Hb A<sub>1c</sub> representa el promedio de la concentración sérica de la glucosa de los dos a 3 meses que la preceden. El promedio de las concentraciones séricas de la glucosa del mes precedente contribuyen aproximadamente al 50 % del total de la Hb A<sub>1c</sub><sup>27</sup>. Debido a que los ajustes de la dosis de insulina se realizan cada 1 a 3 semanas, unos deberían utilizar las medidas de control glicémico que reflejan un tiempo similar de control como por la fructosamina sérica. Segundo, la morbilidad materna y fetal relacionada a la diabetes es influenciada no solo por el promedio de las concentraciones de glucosa sino también por los extremos de hiper e hipoglucemia; aparentemente la HbA<sub>1c</sub> no es principalmente afectada por la inestabilidad de la glucemia después de ajustar por el promedio de las glucemias<sup>32</sup>. La diabetes induce aceleración del tamaño pancreático fetal y de su función y el crecimiento fetal,<sup>27-30</sup> lo que se ha demostrado tan temprano como en el segundo trimestre del embarazo<sup>32-35</sup>. Este tipo de estigmas de la fetopatía diabética son evidentes en el examen de ultrasonido y por clínica; una vez que el hiperinsulinismo fetal se ha establecido estos cambios son irreversibles. Las estrategias que ayudan a prevenir la fetopatía diabética deberían ser impuestas antes y durante el transcurso del embarazo<sup>32</sup>.

### Manejo de la hipoglucemia

La hipoglucemia severa ocurre frecuentemente durante el embarazo de mujeres con diabetes tipo 1 que tienen estricto control metabólico<sup>36,37</sup>. La glucosa en la sangre materna tiende a caer durante el periodo de ayuno debido al consumo de glucosa por el feto y el paso a la placenta. Este fenómeno (referido como

inanición acelerada) pudiera resultar en glucosa sanguínea baja, especialmente durante la noche. La respuesta fisiológica ante la glucosa sanguínea baja [cesando la liberación de la insulina endógena y se estimulan la liberación de las catecolaminas, glucagon y cortisol] favoreciendo la gluconeogénesis y resultando en la restauración del nivel normal de la glucosa. Las manifestaciones neurológicas y autonómicas ante la hipoglucemia (temblor, palpitaciones, sudoración, mareos) usualmente requieren de la ingesta de alimento antes que el estupor mental ocurra. Este mecanismo protector pudiera alterarse en individuos con DM-1 de larga data resultando en "hipoglucemia no percibida, las mujeres embarazadas con DM-1 tienen riesgo, especialmente en la noche con severa hipoglucemia. La titulación práctica de la dosis de insulina acorde a los carbohidratos ingeridos y a la actividad física es crítica en la prevención de las complicaciones del tratamiento que pongan en peligro la vida. La ingesta de alcohol puede asociarse con hipoglucemia y requiere de extrema cautela. Los signos y síntomas, la prevención y el tratamiento de la hipoglucemia deben discutirse en detalle con la paciente, con los miembros de la familia más cercanos a la paciente y quienes colaboran con ella. Un kit de glucagon debería estar disponible para ayudar a la resucitación de un paciente inconsciente por hipoglucemia. Las tabletas de glucosa o el gel que contienen 15 a 45 g de glucosa proveen una cantidad fácilmente cuantificable de carbohidratos y evitan sobre excederse; si están disponibles es la primera elección para la corrección de la hipoglucemia sintomática; cada tableta de 15g de glucosa debería incrementar el nivel de glucosa en la sangre en 45 mg/dl después de 15 minutos de administrada<sup>37</sup>.

### Prueba de cetonas en orina

Aunque la cetonuria leve no es infrecuente, después de un periodo de ayuno durante el embarazo, la cetonuria moderada o severa amerita atención inmediata. La cetonuria se relaciona con niveles bajos de glucosa subsecuentes que deben alertar para disminuir la dosis de insulina y/o aumentar el contenido calórico de los alimentos mas cercanos al episodio de hipoglucemia. Cuando la cetonuria esta asociada a hiperglucemia (niveles de glucosa mayores de 200 mg/dl), se recomienda la ingesta liberal de agua ya que la cetoacidosis puede ser la regla. La emesis (sin una etiología), infecciones, estrés físico, emocional, la falla de la bomba, el incumplimiento del régimen de insulina y medicamentos que comúnmente son usados por los obstetras (Ej. esteroides, drogas beta miméticos, líquidos

intravenosos que contiene dextrosa) pudieran precipitar la cetoacidosis. El frecuente monitoreo del nivel de glucosa sanguínea es fuertemente recomendado en estas circunstancias<sup>27, 38</sup>.

### Terapia de insulina

Las terapias de múltiples inyecciones (MIT) o la infusión de insulina subcutánea (CSII, bomba de insulina) son los regímenes típicamente usados. MIT se ha estandarizado para el cuidado al introducir la terapia insulínica en el embarazo. La liberación de insulina en jeringas prellenadas son alternativas actuales como opciones al sistema tradicional de viales con jeringas e inyectoras. Las formas ahora ampliamente disponibles, nos brindan conocimientos más seguros de las dosis, son fáciles de guardar y más convenientes para transportarse. Las bombas de insulina están disponibles en la práctica clínica desde las últimas tres décadas, son más compactas, confiables y su uso es más conveniente. La selección del paciente es crítica si la CSII es segura y fácil. El candidato apropiado para CSII es aquel que este motivado y de excelente auto cuidado, que cumple con los regímenes de tratamiento y de sofisticado nivel técnico e intelectual. Un medio alternativo de liberar la insulina debe ser disponible si falla la bomba. Los más recientes metanálisis han sugerido que la terapia con CSII es una apropiada elección de paciente no embarazada, trabajando con clínicos expertos que proveen buen control glicémico tanto como el método convencional de régimen de múltiples inyecciones sin eventos adversos significativos<sup>38</sup>. Counstan y cols<sup>39</sup> reportaron puntos finales comparables entre CSII con MIT intensivo en mujeres diabéticas embarazadas. Idealmente la transición de MIT a CSII debería ocurrir en la preconcepción aunque la transición durante el embarazo es también efectiva<sup>37, 38</sup>. El embarazo debería evitarse hasta lograr una HbA<sub>1c</sub> normal, indicativa de un buen control metabólico. El mantenimiento de la dosis de insulina está basado inicialmente en el peso corporal recomendado y la edad gestacional y ajustado acorde al estilo de vida individual y los resultados de SMBG<sup>38, 39</sup>. Los análogos de insulina ej. Insulina Aspart (categoría C en embarazo); Novolog: Novonordisk Pharmaceuticals Inc.; Princeton, NJ; insulina Lispro (categoría B en embarazo), Humalog: Eli Lilly and Co., Indianápolis, IN son preferidas a la insulina regular (cristalina) debido al comienzo más temprano y la duración más corta de acción. Existen estudios que han tratado de asociar el uso de análogos tipo Lispro antes y durante el embarazo con una elevación de la tasa de anomalías congénitas mayores en los hijos

de las diabéticas, sin embargo los hallazgos sugieren que la tasa de anomalías mayores se encuentra dentro del rango de lo reportado con el tratamiento de otros tipos de insulinas, lo que sugiere que este tipo de análogos rápidos pueden ser usados para controlar la hiperglucemia en mujeres diabéticas embarazadas<sup>38-42</sup>. La insulina de acción intermedia ej. Insulina NPH (categoría C en el embarazo) es típicamente administrada una a dos veces al día, las comidas necesitan una insulina de base. Las preparaciones de insulina de larga acción fueron tradicionalmente discontinuadas en el embarazo debido al concepto acerca de la prolongada duración de su acción y la dificultad en revertir el efecto terapéutico. La insulina glargina (categoría C en el embarazo o Lantus; Aventis Pharmaceuticals Inc., Kansas City, MO) es ampliamente usada como insulina basal necesaria en población no embarazada. Una dosis única administrada de este agente provee control glicémico de ayuno satisfactorio para todo el día, su uso es más conveniente y se asocia en menor grado con hipoglucemia que la NPH<sup>38-40, 43</sup>.

No existen estudios controlados con el uso de insulina glargina (Lantus) en el embarazo, por lo que su utilización debe retardarse hasta aclarar si tiene efectos teratogénicos<sup>41, 43</sup>. Las fórmulas de acción corta de la nueva insulina inhalada en los estudios muestra efectos terapéuticos similares a la insulina subcutánea, los hallazgos del uso en el embarazo permanecen por examinar<sup>44</sup>.

Los regímenes de CSII y MIT son usados en el embarazo. En el régimen de CSII, los cálculos de los requerimientos diarios de insulina se obtienen de la dosis basal total (TBD) que corresponde a 0.3 a 0.5 unidades de insulina/kg de peso lo cual cubrirá el periodo de riesgo para hipoglucemia nocturna de 12 a 4 a.m., prevendrá el fenómeno del dawn de 4 a 8 am, debe mantener la normoglucemia precomida (8 a.m. a 4 p.m.) y evitar la hipoglucemia al final de la tarde (4 p.m. a 12 medianoche). Debe utilizarse el conteo de carbohidratos y mantener la relación insulina/carbohidratos (C-I), adicionar una unidad del análogo por cada 15 gramos de carbohidratos y ajustar la glucemia postprandial a 30 a 50 mg/dl sobre el nivel precomida pero siempre menor de 140 mg/dl. La dosificación y cálculos para el MIT se muestran en la tabla III.

**Tabla III. Terapia de múltiples inyecciones de DM-1 en el embarazo.**

Cálculo de la dosis de insulina se basa en el peso corporal esperado para su talla y la edad gestacional pero puede modificarse acorde al estilo de vida y el resultado de las glucemias del automonitoreo

Calculando la dosis diaria total (TDD) de insulina:

1er trimestre 0.6 u/kg del peso corriente

2nd trimestre 0.7 u/kg del peso corriente

3rd trimestre 0.8 u/kg del peso corriente

es prudente introducir la insulina con dosis relativamente bajas para evitar las hipoglucemias.

Ejemplo:

TDD se calcula y se distribuye de la siguiente forma:

En una embarazada de 80 kg y 29 semanas

$TDD = 80 \times 0.9 = 72$  unidades

1/6 TDD al momento de dormir con NPH:  $1/6 \times 72 = 12$  unidades.

1/6 TDD precena de análogo:  $1/6 \times 72 = 12$  unidades

4/6 TDD en la mañana:  $1/6 \times 72 = 48$  Uds de estas 2/3 serán de NPH:  $2/3 \times 48 = 32$  unidades.

1/3 será de análogo:  $1/3 \times 48 = 16$  unidades

Durante el trabajo del parto la insulina puede administrarse a través de la vía endovenosa goteo de insulina regular o por CSII. La energía basal requiere de una infusión que contenga dextrosa en infusión. La glucosa sanguínea materna debería ser mantenida entre 80 a 120 mg/dL durante el trabajo de parto debe prevenirse hiperglucemia neonatal y fetal.

Típicamente, los requerimientos de insulina caen precipitadamente entre las 24 horas del parto y retornan a niveles pre-embarazo en varios días. La administración del 25 al 30 % de régimen de insulina preparto durante el periodo postpartum inmediato que usualmente alcanza la normoglucemia sin riesgo de hipoglucemia. Las madres lactando requieren insulina en rangos más bajos. Manteniendo la dosis del radio C-I y el factor de sensibilidad a la insulina (ISF) debe ajustarse frecuentemente durante las 4 a 6 semanas subsecuentes acorde a los resultados del SMBG.

**Pruebas fetales**

El protocolo de muestras para pruebas fetales se muestran en la tabla IV: las visitas prenatales rutinarias cada 2 semanas para hacer las pruebas fetales. El enfoque tradicional de una rutina de parto electivo o cerca del termino se ha asociado con alta incidencia de prematuridad y tiende a complicaciones neonatales y el parto por cesárea después de fallar la inducción del trabajo de parto. Con la amplia disponibilidad de sonográfica antenatal, el embarazo puede ser favorable con los datos exactos de las fechas para evitar un parto pretermino previamente inadvertido<sup>45,46</sup>.

El parto por cesárea debería ser realizado por indicaciones obstétricas. Si el parto electivo es complementado antes del total termino, la amniocentesis debería ser realizada para confirmar la maduración pulmonar y evitar el síndrome de distres respiratorio fetal (RDS). Si el control de la glucosa sanguínea es bueno a través del embarazo, el proceso de maduración pulmonar es a la misma tasa de una mujer no diabética y el RDS por deficiencia del surfactante es infrecuente si el parto ocurre a término<sup>45,46</sup>. Aunque existe pocos estudios rigurosos designados para evaluar el valor de los protocolos de pruebas fetal es para evitar mortinatos (parto-muerto), varias series de casos muestran una baja tasa de mortinatos aceptable cuando estos protocolos son usados<sup>47,48</sup>. El control suboptimo de la glucosa, la nefropatía diabética el tabaco, el estado socioeconómico bajo se identificaron como factores importantes de riesgo en 25 mortinatos reportados de una serie de 1361 personas nacidas de mujeres con DM-1<sup>43</sup>.

Con las tranquilizadoras pruebas fetales el parto puede iniciarse por vía espontánea el trabajo del parto o el borramiento del cuello antes de inducir el trabajo de parto<sup>48-50</sup>. La evaluación clínica y/o ultrasonográfica estrecha del peso fetal es de ayuda para el momento del parto en la detección de macrosomia fetal y posible prevención del trauma al nacer.

**Tabla IV. Protocolo de Pruebas Fetales para DM-1 en el embarazo.**

Primer trimestre	Datos ultrasonido NT + MSBS-1	1era visita 11-14 semanas
Segundo trimestre	MSBS-2 Nivel II ultrasonido ECO FETAL	15-20 semanas 18-20 semanas 20 a 22 semanas
Tercer trimestre	contage de patadas Sonografía EFW Prueba sin estrés Perfil biofisico Eco fetal Prueba de FLM	26 semanas cada 4 a 6 semanas 2 x /semana partir de las 30 semanas 1 x /sem desde las 30 semanas Sospecha de CMP Parto electivo antes de las 38 semanas

## CONCLUSIÓN

Cuando el embarazo ocurre en mujeres con DM-1, los riesgos en la madre y en sus hijos están significativamente disminuidos con protocolos de manejo contemporáneo desde antes del parto. Los cuidados preconceptionales son una estrategia sana, efectiva y económica en prevención primaria de fetopatía diabética y debería ser parte integral en la rutina médica del cuidado ginecológico de las mujeres con DM-1 en edad reproductiva. El control metabólico estricto, las pruebas rutinarias y un tratamiento agresivo temprano de las complicaciones diabéticas son cruciales para reducir las complicaciones relacionadas con el embarazo y aquellas a largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foster DW. Diabetes mellitus. In: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Kasper DL, Hauser SL, Longo Dan and Jameson L eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. 1998:2060-2081.
2. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR.. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993;42:359-362.
3. Pozzilli P, DiMario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult). Definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001;24:1460-1467.
4. American Diabetes Association. Available at: [www.diabetes.org](http://www.diabetes.org) . 2003.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
6. Janz NK, Herman WH, Becker MP, D Charron-Prochownik, VL Shayna, TG Lesnick, SJ Jacober, JD Fachnie, DF Kruger, JA Sanfield. Diabetes in pregnancy. Factors associated with seeking pre-conception care. *Diabetes Care* 1995;18:157-165.
7. Holing EV, Beyer CS, Brown ZA, and FA Connell. Why don't women with diabetes plan their pregnancies? *Diabetes Care* 1998; 21:889-895.
8. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Pre-conception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Q J Med* 2001;4:435-444.
9. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, Kitzmiller JL Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981;304:1331-1334.
10. Ylinen K, Aula P, Stenman UH, Kesaniemi-Kuokkanen T, Teramo K. Risk of minor and major fetal malformations in diabetes with high haemoglobin A1c values in early pregnancy. *BM J* 1984;289:345-346.
11. Rosenn B, Miodovnik M, Combs A, Khoury J, Siddiqi TA. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1994;84:515-520.
12. Reece EA, Homko CJ, Wu Y-K. Multifactorial basis of the syndrome of diabetic embryopathy. *Teratology* 1996;54:171-182.
13. Kjos SL. Postpartum care of the woman with diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:75-86.
14. White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med* 1949:609-616.
15. Chew EY, Mills JO, Metzger BE. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. Metabolic control and progression of retinopathy. *Diabetes Care* 1995;18:631-637.
16. Kimmerle R, Kab R-P, Cupisti S, Sonville T, Bender R, Pawloski B, Berger M. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995; 38:227-235.
17. Miodovnik M, Rosenn BM, Khoury JC. Does pregnancy increase the risk for development and progression of diabetic nephropathy? *Am J Obstet Gynecol* 1996:1180-1191.
18. Gordon M, Landon MB, Samuels P, Hissrich S, Gabbe. Perinatal outcome and long-term follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy. *Obstet Gynecol* 1996;87:401-409.
19. Leguizamon G, Reece EA. Effect of medical therapy on progressive nephropathy: influence of pregnancy, diabetes and hypertension. *J Matern Fetal Med* 2000;9:70-78.
20. Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME, Phelps RL, Dooley SL. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care* 1996;19:1067-1074.
21. Ekbohm P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U, Molvig J, Mathiesen ER. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001;24:1739-1744.
22. Shauna S Roberts. Clinical practice recommendations: Preconception care. *Diabetes Forecast*. Alexandria, 2003; 56:35-36.
23. Andrea K. Steck, Teodorica L. Bugawan, Ana Maria Valdes, Lisa M. Emery, Alan Blair, Jill M. Norris, Maria J. Redondo, Sunanda R. Babu, Henry A. Erlich, George S. Eisenbarth, and Marian J. Rewers Association of Non-HLA Genes With Type 1 Diabetes Autoimmunity. *Diabetes* 2005; 54:2482-2485.
24. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJL, Netten PM, Hoekstra JBL, Bouter KP, Bravenboer B, Collet JT, Jansz

- AR, Hoepelman AIM, for the Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group: Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:744-749.
25. American Diabetes Association Position Statement. Evidence-Based Nutrition Principles And Recommendations For The Treatment And Prevention Of Diabetes And Related Complications. *Diabetes Care* 2003; 26:S33-S50.
  26. Jo M. Kendrick, Candy Wilson, Robert F. Elder and Cary Springer Smith Reliability of Reporting of Self-Monitoring of Blood Glucose in Pregnant Women Kendrick .J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.2005; 34: 329-334.
  27. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose levels. *Diabetes Care* 1995;18:440-447.
  28. Rey E, Attie C, Bonin A. The effects of first-trimester diabetes control on the incidence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:202-206.
  29. Gold AE, Reilly R, Little J, Walker JD. The effect of glycemic control in the pre-conception period and early pregnancy on birth weight in women with IDDM. *Diabetes Care* 1998;21:535-538.
  30. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Scheer K, Van Allen MI, Aarons JH, National Institute of Child Health and Human Development-Diabetes in Early Pregnancy Study. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the diabetes in early pregnancy study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:103-111.
  31. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, et al. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992;15:1251-1257.
  32. Derr R, Garret E, Stacy G, Saudek CD. Is HbA1c affected by glycemic instability? *Diabetes Care* 2003;26:2728-2733.
  33. Reiher H, Fuhrmann K, Noack S, Wolstanki KP, Jutzi E, Hahn on Dorsche H and Hahn HG. Age-dependent insulin secretion of the endocrine pancreas in vitro from fetuses of diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1983;6:446-451.
  34. Raychaudhuri K, Maresh MJA. Glycemic control throughout pregnancy and fetal growth and insulin-dependent diabetes. *Obstet Gynecol* 2000;95:190-194.
  35. Wong SF, Chan FY, Oates JN and McIntyre DH. Fetal growth spurt and pregestational diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2002;25:1681-1684.
  36. Kimmerle R, Heinemann L, Delecki A and Berger M. Severe hypoglycemia incidence and predisposing factors in 85 pregnancies of type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 1992;15:1034-1037.
  37. Rosenn B, Miodovnik M, Holcberg G, Koury JC and Siddiqi TA Hypoglycemia: the price of intensive insulin therapy for pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1995;85:417-422.
  38. Weissberg-Benchel J, Antisdal-Lomaglio J, Seshandri R. Insulin pump therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1079-1087.
  39. Coustan D, Reece E, Sherwin R, Rudolf MCJ, Bates JE, Jockin SM, Tamborlane WV. A randomized clinical trial of the insulin pump versus intensive conventional therapy in diabetic pregnancies. *JAMA* 1986;255:631-636.
  40. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I and Trevisan R. Both continuous subcutaneous insulin infusion and a multiple daily insulin injection regimen with glargine as basal insulin are equally better than traditional multiple daily insulin injection treatment. *Diabetes Care* 2003;26:1321.
  41. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, Scionti L and Bolli GB. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime. *Diabetes Care* 2003;26:1490-1496.
  42. Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, Jovanovic L, Kaaja R, Brown F, Garg F., Lee-Parritz A, Seely EW, Kerr E, Mattoo V, Tan M and the IONS study group. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabetic Medicine* 2004;22:803-807
  43. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes: insulin glargine. *Technology Appraisal Guidance* 2002 Dec .No. 53
  44. Kim D, Mudaliar S, Chinnapongse S, Neelima Chu, Sarah M. Boies, Trent Davis, Ayesh D. Perera, Robert S. Fishman, David A. Shapiro and Robert Henry. Dose-response relationship of inhaled insulin delivered via the Aerodose insulin inhaler and subcutaneously injected insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2842-2847.
  45. Delgado J, Greene M, Winkelman JW, Tanasijevic MJ. Comparison of disaturated phosphatidylcholine and fetal lung maturity surfactant/albumin ratio in diabetic and nondiabetic pregnancies. *Am J Clin Pathol* 2000;113:233-239.
  46. Reller M, Tsang R, Meyer R, Braun CP. Relationship of prospective diabetes control in pregnancy to neonatal cardiorespiratory function. *J Pediatr* 1985;106:86-90.
  47. Sadovsky E. Fetal movements and fetal health. *Semin Perinatol* 1981;5:131-136. 55. Golde S, Platt L. Antepartum testing in diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 1985;28:516-519.
  48. Coustan DR. Delivery: timing, mode and management.

In: Reece EA, Coustan DR, eds. *Diabetes Mellitus in Pregnancy*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995:353-360.

49. Drury MI, Stronge JM, Foley ME. Pregnancy in the diabetic patient: timing and mode of delivery. *Obstet Gynecol* 1983;62:279.
50. Herman W, Janz N, Becker M, Charron-Prochownik D. Diabetes and pregnancy. Preconception care, pregnancy outcomes, resource utilization and costs. *J Reprod Med* 1999;44:33-38.