

ciada, durante años han persistido dudas sobre la necesidad de diagnosticar y tratar a las mujeres con DG^{2,3}, especialmente aquéllas con hiperglucemia leve o moderada. La publicación reciente de un estudio controlado y aleatorizado ha resuelto muchas dudas al respecto^{4,5}. No obstante, queda pendiente la próxima aparición de los resultados del estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)⁶, un estudio prospectivo observacional a cinco años en 25.000 mujeres gestantes, que intenta clarificar la asociación entre hiperglucemia materna moderada (no diabetes franca) y determinados riesgos materno-fetales, como la tasa de cesáreas, macrosomía fetal o hipoglucemias neonatales. Otro estudio aleatorizado, el NICHD MFMU-Network⁷ (National Institute of Child Health and Human Development. Maternal-Fetal Medicine Units), también está en fase de inclusión e intentará analizar la diferencia de emplear una terapia estándar frente a la opción de no tratar en la DG leve.

Insulinización: cuándo

En espera de estos resultados, las recomendaciones del 4th y 5th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes^{8,9} indican que cuando la dieta y el ejercicio no permitan obtener los objetivos de control metabólico deseados (tabla 1), será necesario añadir tratamiento farmacológico. Estos objetivos se establecen considerando que la glucemia normal en el embarazo no diabético es más baja: basal 55-60 mg/dL y pico posprandial <105 mg/dL¹⁰, y que el pico posprandial de la glucemia en la gestante diabética se localiza a los 90 minutos¹¹. Los objetivos glucémicos en el estudio de Crowther fueron: basal 90 mg/dL y posprandial 126 mg/dL⁴. En general, parece que el umbral de glucemia que previene la macrosomía y el hiperinsulinismo fetal sería una media global de 90-100 mg/dL y una media posprandial de 110-120 mg/dL.

Aunque, en general, dos semanas son suficientes para establecer si la dieta y el ejercicio logran los objetivos de control glucémico, cuando la DG se diagnostica después de la semana 30, el margen para decidir el inicio de tratamiento farmacológico puede ser inferior.

Varios estudios apoyan el empleo de parámetros ecográficos (perímetro abdominal) para indicar la necesidad de iniciar tratamiento insulínico¹²⁻¹⁴. Esto permitiría combinar parámetros fetales y maternos en la decisión terapéutica. No obstante, el perímetro abdominal fetal medido mediante ecografía en la semana 28 de gestación no siem-

Tabla 1. Objetivos de control metabólico*,**

Glucemia basal	≤95 mg/dL (5,3 mmol/L)
Glucemia posprandial (1 h)	≤140 mg/dL (7,8 mmol/L)
Glucemia posprandial (2 h)	≤120 mg/dL (6,7 mmol/L)

*Evaluado por autoanálisis frecuente de la glucemia capilar (4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes);

**Evaluado por autoanálisis diario de la glucemia capilar (5th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes).

pre refleja la progresión del crecimiento fetal durante el tercer trimestre y debe ser considerado tan sólo como un dato adicional y complementario a los parámetros metabólicos maternos, y no el elemento único de decisión.

Insulinización: cómo

A la hora de elegir el fármaco a emplear, hay que tener en cuenta tanto su seguridad en la gestación (paso placentario, lesión fetal) como su eficacia (efecto positivo sobre la madre y/o sobre el feto). Aunque hay estudios que describen resultados perinatales satisfactorios en gestantes con DG tratadas con glibenclamida¹⁵⁻¹⁷, la insulina es el fármaco que ha demostrado de forma más consistente la reducción de la morbilidad materno-fetal, y su utilización es segura en la gestación. No se recomienda la utilización de metformina hasta disponer de los resultados de un estudio aleatorizado y controlado en curso: MiG (Metformin in Gestational Diabetes Trial)¹⁸. En cualquier caso, sí se sabe que este fármaco atraviesa la placenta¹⁹.

Se recomienda preferentemente el uso de insulina humana frente a los análogos de insulina durante la gestación²⁰. La pauta de insulina recomendable es la terapia bolo-basal, que mimetiza la secreción fisiológica de insulina. Como insulina basal, se utilizará la insulina NPH en una dosis (cena/acostarse) o dos (desayuno y cena/acostarse), acompañada de insulina humana regular preprandial (30-45 minutos antes de la ingestión) cuando sea preciso para controlar las excursiones glucémicas posprandiales. Las necesidades insulínicas son variables, dependiendo del índice de masa corporal (IMC) materno, y pueden oscilar entre 0,2 y 1 UI/kg. Una pauta de inicio adecuada sería insulina NPH (0,2-0,3 UI/kg) en 1-2 dosis, a la que se añadirá insulina regular (1 UI/10 g de hidratos de carbono) si la glucemia posprandial está elevada, que se ajusta posteriormente. Las pautas más comunes se reflejan en la tabla 2.

Tabla 2. Pautas de insulinoterapia más frecuentes

Glucemia alterada	Desayuno	Comida	Cena	Acostarse
Basal			NPH	
Basal + pre-P	NPH		NPH	
Pre-P + pos-P	NPH + R	R	NPH + R	
Sí hipoglucemia nocturna	NPH + R	R	R	NPH
Sólo pos-P	(R)*	(R)*	(R)*	

pre-P: glucemia preprandial; pos-P: glucemia posprandial; NPH: insulina NPH; R: insulina regular. *Sólo R antes de la comida alterada.

Las necesidades insulínicas, al igual que en la diabetes pregestacional, se van incrementando a lo largo del segundo y tercer trimestre, llegando a un punto de estabilidad en torno a la semana 32, para luego descender en las últimas semanas de gestación. Durante el parto, la paciente con DG tratada con insulina ha de ser considerada igual que la paciente con diabetes pregestacional, por lo que se debe programar una infusión intravenosa continua de glucosa e insulina, preferentemente con infusora y con ajuste horario de la dosis. En el posparto, se suspenderá la administración de insulina, aunque debe continuarse el control de glucemia capilar pre- y posprandial los primeros días, especialmente en aquellas pacientes en las que se sospeche una diabetes tipo 2 no conocida antes de la gestación.

Los análogos de insulina rápida podrían ofrecer determinadas ventajas en el tratamiento de estas pacientes: un mejor control de la glucemia posprandial, menor riesgo de hipoglucemias y mayor comodidad en los tiempos de inyección. Hasta ahora no existen muchos datos de seguridad del empleo de análogos de insulina rápida en la gestación, habiéndose comunicado su empleo en 282 mujeres diabéticas (en su mayoría, con diabetes tipo 1) tratadas con lispro y tan sólo 15 con aspart¹⁷. Los análogos de insulina lispro y aspart no se diferencian de la insulina humana en cuanto a inmunogenicidad.

Varios estudios apoyan tanto la seguridad como la eficacia del análogo lispro en la gestación, ya que no se ha confirmado el riesgo de teratogenicidad ni de progresión de la retinopatía materna^{21,22}. Si bien su uso parece ser seguro durante la gestación y puede ser más cómodo para la paciente, lo que favorece su adherencia al tratamiento, hasta ahora no se ha podido demostrar beneficio en el control metabólico materno, en incidencia de hipoglucemias ni en parámetros fetales. Estos resultados hacen que no se pueda justificar su uso extensivo en el tratamiento de estas pacientes^{23,24}. En el momento actual, no se dispone de datos

suficientes sobre la utilización de otros análogos comercializados, tanto de acción rápida (aspart) como lenta (glargina o detemir), durante la gestación, aunque se suceden comunicaciones puntuales al respecto²⁵⁻²⁸.

Conclusiones

Las recomendaciones actuales²⁹ determinan la necesidad de iniciar tratamiento farmacológico en aquellas pacientes con DG que no alcancen con la dieta y el ejercicio los objetivos de glucemia establecidos o presenten macrosomía fetal evidente. El fármaco de elección es la insulina humana en pauta bolo-basal adaptada a los resultados de la automonitorización de glucemia capilar. Los análogos de insulina no han demostrado hasta ahora beneficio materno ni fetal y, por tanto, no deben ser de elección en la gestación. La experiencia acumulada con el análogo lispro demuestra seguridad en el embarazo, por lo que puede emplearse si el control metabólico lo requiere. No existen suficientes datos sobre el resto de los análogos de insulina de acción rápida y de acción prolongada disponibles. De igual modo, los antidiabéticos orales, secretagogos y metformina, tampoco son por el momento una opción terapéutica recomendable. ■

Consideraciones prácticas

- El tratamiento insulínico debe iniciarse una vez que el programa de dieta y ejercicio físico no consiga mantener los objetivos de glucemia basal y posprandial establecidos.
- El fármaco de elección es la insulina humana en pauta bolo-basal, con 1-2 dosis de insulina NPH acompañada, si se precisa, de insulina humana regular preprandial.
- La insulina lispro puede utilizarse como insulina prandial si el control metabólico lo requiere.

Bibliografía

- Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:989-97.
- Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):380-92.
- Tuffnell DJ, West J, Walkinshaw SA. Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;3:CD003395.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JSI. For the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352:2477-86.
- Greene MF, Solomon CG. Gestational diabetes mellitus. Time to treat. *N Engl J Med.* 2005;352:2544-6.
- HAPO Study Cooperative Research Group. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO). *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;78(1):69-77.
- NICHD MFMU-Network. Disponible en: <http://www.bsc.gwu.edu/MFMU/projects/brieftr1.cgi>
- Jovanovic L. American Diabetes Association's Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: summary and discussion. Therapeutic interventions. *Diabetes Care.* 1998;21 Suppl 2:B131-7.
- 5th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. Chicago, Illinois 11-13 nov 2005. Disponible en: http://webcast.prous.com/ADA2005_GDM/
- Parretti E, Mecacci F, Papini M, Cioni R, Carignani L, Mignosa M, et al. Third trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in non diabetic pregnancies. *Diabetes Care.* 2001;24:1319-23.
- Ben-Haroush A, Yogev Y, Chen R, Rossen B, Hod M, Langer O. The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obst Gynecol.* 2004;19:576-81.
- Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, Faden D, Mion E, Taricco E, et al. Flexible treatment of gestational diabetes modulates on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab.* 2004;30:237-44.
- Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH, et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2001;24:1904-10.
- Rossi G, Somigliana E, Moschetta M, Bottani B, Barbieri M, Vignali M. Adequate timing of fetal ultrasound to guide metabolic therapy in mild gestational diabetes mellitus. Results from a randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79:649-54.
- Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. Comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000; 343:1132-8.
- Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field DR. Comparison of glyburide and insulin treatment for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:118-24.
- Langer O. Management of gestational diabetes: pharmacologic treatment options and glycemic control. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35:53-78.
- Rowan JA. Metformin in gestational diabetes. 5th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. Chicago, Illinois 11-13 nov 2005. Disponible en: http://webcast.prous.com/ADA2005_GDM/
- Hague WM, Davoren PM, Oliver J, Rowan J. Contraindications to use of metformin. Metformin may be useful in gestational diabetes. *BMJ.* 2003;326(7379):4-5.
- American Diabetes Association. Position statement on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1:S88-90.
- Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, Jovanovic L, Kaaja R, Brown F, et al; IONS study group. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med.* 2005;22(6):803-7.
- Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: are insulin analogs a new tool? *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(3):241-52.
- Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2005;165:1337-44.
- Corcoy R. Evidencias actuales sobre el uso de análogos de insulina en la gestación diabética. *Av Diabetol.* 2005;21:198-205.
- Hirsch I. Insulin analogues. *N Engl J Med.* 2005;352:174-83.
- Jovanovic L. Treatment with insulin and its analogues. 5th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. Chicago, Illinois 11-13 nov 2005. Disponible en: http://webcast.prous.com/ADA2005_GDM/
- Levy I, Giménez M, Olivella A, Bellart J, Conget I. Utilización de insulina glargina en la diabetes tipo 1 (DM1) pregestacional. A propósito de 11 casos. *Av Diabetol.* 2006; 22 Suppl 1:55.P049.
- Acosta D, Moreno E, Guerrero R, Pomares MA, Villamil F. Uso de insulina glargina antes y durante el embarazo: nuestra experiencia en nueve mujeres gestantes diabéticas tipo 1. *Av Diabetol.* 2006;22 Suppl 1:56P051.
- Grupo Español de Diabetes y Embarazo. In: *Diabetes y embarazo. Guía Asistencial.* 3rd ed. Madrid; 2005. p. 37-8.