

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN MÉDICA

2003

2

- **MEDICAMENTOS EN EMBARAZO Y LACTANCIA**
- **TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS**
- **PROTOCOLO DE MANEJO DE LA PACIENTE DEABÉTICA EMBARAZADA**

SUSALUD

Compañía Suramericana de Servicios de Salud S.A.

ASCOFAME



EDUCON

© SUSALUD EPS

MAURICIO TORO BRIDGE
Gerente General

MAURICIO VÉLEZ CADAVID
Gerente de Salud

JOSÉ MIGUEL ABAD ECHEVERRY
Coordinador Nacional de Salud Pública

ÁLVARO JIMÉNEZ PATIÑO
Asesor Científico en Pediatría

PABLO ROBLES VERGARA
Asesor Científico en Medicina Interna

© Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ASCOFAME

Comité Interno

JULIO ENRIQUE OSPINA L., MD.
Director Ejecutivo

RICARDO H. ESCOBAR GAVIRIA, MD.
Jefe División de Salud y Educación
Coordinador Educación - Ascofame

JACQUELINE MOLINA DE URIZA
Gerente

DIEGO GIRALDO SAMPER
Jefe División de Evaluación

CÉSAR A. RENDÓN VALENCIA
Jefe División de Información

ISBN Obra completa: 958-8078-21-0
Volumen II: 958-8078-35-0

1a. edición: 2003

Autores: Juan Felipe Jaramillo Daza
Alberto Villegas Perrasse
José Fernando Botero
Juan Manuel Alfaro Velásquez

Diagramación:
ARFO Editores e Impresores Ltda.
Carrera 15 N° 53-86
Tel.: 2175794 - 2494753
casaeditorial@007mundo.com
Bogotá, D. C

CONTENIDO

	Pág.
Presentación	4
Medicamentos en embarazo y lactancia DR. JUAN FELIPE JARAMILLO DAZA	5
Tratamiento de la diabetes mellitus DR. ALBERTO VILLEGAS PERRASSE	33
Protocolo de manejo de la paciente diabética embarazada DR. JOSÉ FERNANDO BOTERO	47

PRESENTACIÓN

En la búsqueda permanente de ofrecerte una atención en salud de alta calidad a sus afiliados, Susalud EPS, ha implementado el Programa de Educación Continua para los Médicos Generales que laboran en las I.P.S. básicas adscritas, el cual busca la actualización y capacitación permanente del personal médico.

Para lograr este objetivo, ha establecido una alianza con la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ASCOFAME, entidad con la experiencia e infraestructura necesaria para desarrollar procesos de capacitación para los médicos, a fin de fortalecer los conocimientos y actitudes necesarias para mejorar su competencia.

Este es el segundo módulo de la segunda fase del programa de Evaluación y Educación Continua dirigido a 800 médicos generales que prestan sus servicios a la Red de Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud de SUSALUD EPS, de primer nivel o básicas, en las ciudades de Medellín, Bogotá, Cali y Barranquilla.

La metodología empleada para el desarrollo del programa es a distancia, desescolarizada, basada en la lectura individual de un material especialmente preparado, el cual se entregará en cuatro módulos con una periodicidad trimestral. En ellos se revisarán temas de interés para la práctica diaria, definidos previamente por SUSALUD EPS de acuerdo con el perfil epidemiológico de su población afiliada.

Cada uno de los temas brindará una visión actualizada al médico, con base en la literatura científica internacional, tales como guías, protocolos y consensos basados en la evidencia, lo cual garantiza una revisión amplia del conocimiento científicamente sustentado y generalmente aceptado de manera universal, no ligado necesariamente a aspectos puntuales de la normatividad del país. Por lo anterior, es posible que algunos de los conceptos se aparten de las normas técnicas del Ministerio de Salud y/o de la Institución donde trabaja el profesional. Esto no quiere decir que estas normas vigentes no deban ser acatadas.

Cada cuaderno incluirá una herramienta de autoevaluación llamada examen consultado, que el profesional inscrito tendrá la obligación de enviar en un plazo no mayor de 30 días a ASCOFAME luego de haber recibido el cuadernillo, como constancia de su participación activa y sobre el cual recibirá retroalimentación en su proceso de actualización.

Adicionalmente, se brindará el reconocimiento al esfuerzo de actualización de los profesionales inscritos en el programa, a través de la obtención de créditos de educación continua, con el equivalente de 5 créditos por cada tema estudiado. El proceso de asignación de créditos se realizará luego que el examen consultado sea verificado por parte de ASCOFAME; si el participante contestó acertadamente al menos el 80%, se le asignará el número de créditos correspondiente y se retroalimentará sobre las áreas fuertes o débiles que haya mostrado. En caso contrario, también se le dará retroalimentación para que revise nuevamente el material, y tendrá la oportunidad de volver a enviar el examen consultado. Este proceso se llevará a cabo en cada uno de los módulos.

Al finalizar el curso se darán dos tipos de certificados:

- A los participantes que obtengan entre el 70% y el 85% del total de créditos, se les entregará un Certificado de Actualización en Medicina.
- Quienes obtengan más del 85% del total de los créditos, se harán acreedores a un Certificado de Actualización con Excelencia en Medicina.

Les damos la bienvenida a este programa de educación continua y esperamos que sea de provecho para los médicos inscritos y se refleje en una mayor satisfacción personal y profesional, y una mejor atención a sus pacientes.

MEDICAMENTOS EN EMBARAZO Y LACTANCIA

Dr. Juan Felipe Jaramillo Daza
Especialista Ginecología y Obstetricia
Docente Facultad de Medicina
Instituto Ciencias de la Salud - CES

1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos administrados durante el embarazo son una situación que crea ansiedad tanto a los profesionales de la salud que los prescribe como a la gestante que los consume y a su grupo familiar, debido a los posibles riesgos teratogénicos y otros efectos secundarios fetales y neonatales. Durante el embarazo las gestantes pueden estar afectadas por las mismas enfermedades que el resto de la población, o aún más, tener enfermedades que pueden empeorarse por su condición actual, por lo tanto, se requiere conocimiento y responsabilidad por parte de los profesionales de la salud al momento de recomendar algún medicamento durante la gestación.

La revisión actual nace con la idea de destacar los aspectos epidemiológicos y clínicos más relevantes en cuanto al uso de los medicamentos más utilizados en las mujeres embarazadas, resaltando principalmente su seguridad y riesgos de teratogenicidad, sus efectos adversos perinatales y sus riesgos durante la lactancia.

2. DEFINICIONES

Teratógeno (del griego *teratos*: monstruo; *geno*: nacido): Toda sustancia externa ya sea un medicamento, un organismo u otro agente que pueda afectar la forma, función o desarrollo del feto hasta ahora normal. Estos factores pueden también ser mutagénicos o carcinogénicos.

Defecto congénito: Toda anomalía en la forma, estructura, función o actividad molecular que se evidencia al nacimiento o inclusive después, y es independiente de si pertenece a un fenómeno hereditario o no. Dentro de esta definición se encuentran las **malformaciones y disrupciones**, consideradas como defectos estructurales de un órgano que resultan de un proceso intrínsecamente anormal o normal respectivamente.

Síndrome: Anomalías múltiples que se encuentran relacionadas con el mismo origen o causa.

Malformación mayor: Defecto cosmético o con compromiso funcional importante.

Malformación menor: Defecto que no es cosmético o no compromete funcionalmente.

3. CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE TERATOGENICIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

La clasificación de riesgo de los medicamentos más aceptada internacionalmente en la actualidad es la ofrecida por la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos (tabla 1). Sin embargo se tienen amplias críticas sobre su utilidad. En primer lugar, su ambigüedad no permite en ocasiones ofrecer un consejo claro. Otro factor criticable es el estacionamiento de ciertos medicamentos que en la actualidad no se considera que tengan efectos adversos teratogénicos ni de otro tipo, pero que persisten en la categoría en que fueron clasificados inicialmente; tal es el caso de los antidepresivos tricíclicos, los cuales persisten en la categoría D.

Tabla 1. Clasificación de riesgo de teratogenicidad de medicamentos (FDA)

CATEGORÍA A	Estudios controlados no demostraron riesgos para el feto en el primer trimestre de gestación y no hay evidencia de presentar riesgo en edades gestacionales más avanzadas.
CATEGORÍA B	Estudios en animales no han demostrado un riesgo para el feto, pero no se han reportado estudios controlados en gestantes humanas, o estudios en animales han mostrado un resultado adverso (diferente a alguna alteración en la fertilidad) pero no ha sido confirmado en estudios controlados en gestantes humanas en el primer trimestre (no hay evidencia de riesgo en el tercer trimestre).
CATEGORÍA C	Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos, embriocidas, etc.), pero no se han realizado estudios controlados en humanos; o no hay estudios en mujeres ni en animales. El medicamento debería ser dado si el beneficio justifica los riesgos potenciales que pueden llegar a presentarse en el feto.
CATEGORÍA D	Existe evidencia clara de riesgo para el feto, pero el uso de tal medicamento en el embarazo puede ser aceptable (por ejemplo, en casos donde el medicamento es necesario para el tratamiento de una condición que amenaza la vida, o para una enfermedad seria para la cual medicamentos más seguros no se pueden dar o son inefectivos).
CATEGORÍA X	Estudios en animales o en humanos han demostrado anomalías fetales, o existe evidencia del riesgo fetal basado en la experiencia, o ambos, y el riesgo en las gestantes claramente sobrepasa cualquier beneficio posible. El medicamento está contraindicado en gestantes o mujeres que pueden estar en embarazo.

Pocos medicamentos tienen en la actualidad efecto teratogénico comprobado. Algunos sólo producen efectos en el primer trimestre mientras que otros lo hacen durante todo el embarazo. Otros simplemente se han relacionado con malformaciones muy específicas ubicándolos como medicamentos de alto riesgo aún siendo un evento poco frecuente; finalmente, algunos producen efectos temporales que pueden revertirse con suspender el medicamento o realizar algún tratamiento². A continuación se presenta una lista de los medicamentos teratógenos más frecuentes:

Ácido retinoico (isotretinoina): Defectos sobre el sistema nervioso central, defectos faciales y cardiovasculares.

Andrógenos (danazol y otros): Defectos de fusión de los labios faciales y masculinización del feto femenino (después de la semana 8 de gestación).

Antidepresivos (lítio): Defectos cardíacos.

Antiepilépticos (ver adelante —ácido valproico, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, trimetadiona).

Anticoagulantes (warfarina): Síndrome de Warfarina Fetal (hipoplasia nasal y otros huesos, principalmente de los dígitos) con el uso durante el primer trimestre, y defectos neurológicos como la malformación de Dandy Walker. Otras malformaciones del sistema nervioso central durante otros trimestres.

Antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores II de Angiotensina — ver adelante).

Antitiroideos (yodo, metimazol, Carbimazol — ver adelante).

Dietilelbestrol: Se asocia con malformaciones de los genitales femeninos, adenocarcinoma de vagina, y en los hombres se asocia con micropene e hipotrofia testicular.

Estreptomina y kanamicina: Lesión del 8avo par.

Fluconazol: Se asocia con paladar hendido, craneosinostosis, etc.

Minoxidil: Ver adelante.

Misoprostol: Se asocia con el Síndrome de Möbius (parálisis de los pares 6 y 7), múltiples defectos óseos.

Quinina: Defectos del SNC y del par 8 principalmente.

Tetraciclina: Ver adelante.

4. FARMACOCINÉTICA DE LA GESTANTE

Los cambios fisiológicos en el embarazo alteran las relaciones farmacocinéticas de los medicamentos durante ese período.

La absorción se altera a diferentes niveles. La progesterona disminuye el vaciamiento gástrico aumentando el tiempo de exposición de los medicamentos con el incremento de absorción de sustancias poco hidrosolubles como la digoxina. Igualmente los medicamentos inhalados tienen mayor absorción por el incremento del gasto cardíaco y el volumen respiratorio minuto. Los medicamentos transdérmicos también se absorben en mayor cantidad en vista de la mayor perfusión periférica.

Una vez el medicamento es absorbido, su distribución también cambia en las gestantes. Como el volumen plasmático está aumentado, los medicamentos hidrosolubles tienen una concentración plasmática disminuida; los medicamentos lipofílicos no sufren cambios. Finalmente, la disminución relativa de las proteínas, se acompaña de mayor concentración libre de los medicamentos que se fijan a ellas, pero a la vez la depuración renal también se aumenta. El metabolismo de los medicamentos se altera debido a la disminución de algunas enzimas que necesitan el citocromo P450.

Por último, el paso a través de la placenta se presenta con casi todos los medicamentos. Los medicamentos con alta fijación a proteínas, hidrosolubles o con alto peso molecular son los que tienen menos paso placentario³.

5. FARMACOCINÉTICA EN LA LECHE MATERNA

El paso a través de la leche materna también depende de las características de los medicamentos. Aquellos con alto peso molecular, mayor afinidad a las proteínas, menor liposolubilidad y más ácidos, son los que tienen el menor paso por la leche materna. Dependiendo de estas características, el lactante podrá recibir mayor o menor cantidad de un medicamento. Afortunadamente, la mayoría de los medicamentos tiene una relación leche/plasma menor de 1, indicando menor exposición del lactante; sin embargo, se exige cautela debido al desconocimiento que hay sobre los niveles que pueden ser tóxicos para el niño^{3,4}.

6. FUNDAMENTOS CIENTÍFICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS

Antes de registrar en el mercado un nuevo medicamento, el fabricante casi nunca prueba el producto en las gestantes para determinar sus efectos sobre el feto. Teniendo esto en cuenta, un grupo de investigadores ha iniciado una de las revisiones más importantes sobre el uso de los medicamentos en el embarazo⁵, cuyos resultados serán de gran importancia para tener una información más precisa sobre el tema. Mientras tanto, los datos que se tienen actualmente sobre la seguridad materna y fetal con el uso de medicamentos en embarazo se han obtenido por diferentes metodologías, así:

- Estudios controlados en animales preñados expuestos a dosis comparables y aún más altas a las necesarias para los humanos son el paso inicial antes de implementar su uso en gestantes. Algunos medicamentos son teratogénicos sólo a dosis mucho más altas a las recomendadas en humanos. Los efectos teratogénicos en animales son de difícil extrapolación a los humanos y por lo tanto, si la asociación es débil, se realizan evaluaciones posteriores con otros animales.
- Otra fuente de información son los reportes de casos. Aunque tienen valor informativo, presentan dificultades para confirmar los riesgos de un medicamento, por lo tanto siempre requieren de un estudio de mejor calidad.
- Se han obtenido análisis más elaborados con estudios controlados (cohortes y casos y controles) en gestantes. Estos estudios permiten ofrecer una mejor recomendación y consejería en cuanto al uso del medicamento⁶. Sin embargo las metodologías utilizadas en estos ensayos clínicos, adolecen de muchos factores produciendo dificultades en su interpretación.

El tamaño de la muestra es de gran importancia en vista que las malformaciones congénitas no son un evento frecuente en la población general aunque ésta sea expuesta a medicamentos de comprobada teratogenicidad. Otro factor que puede alterar los resultados es la condición misma de la enfermedad materna, como es el caso de una gestante con diabetes pregestacional o con epilepsia, en donde el grupo no expuesto a los medicamentos presenta mayor frecuencia de malformaciones específicas que la población general.

- Finalmente, otra fuente de información de considerable valor son los servicios de información teratológica (*Motherisk*, <http://www.motherisk.org>, *Michigan Medicaid-FDA*, Proyecto Perinatal Colaborativo, entre otras) en donde las gestantes expuestas a un medicamento determinado que llaman a solicitar información, dan sus datos y se les hace un seguimiento. De esta manera una gran muestra de usuarias puede obtenerse, así como también los datos relacionados con el uso prolongado de ciertas sustancias. A pesar de estos beneficios, la calidad de la información, las pérdidas del seguimiento, la falta de estandarización y otros factores que no logran controlarse adecuadamente, permiten considerar esta información sólo como la fuente descriptiva inicial que permite conocer la situación, para programar después un estudio complementario que pueda comprobar la relación de causalidad.
- Para terminar, otra herramienta más son los meta-análisis, los cuales poseen criterios estrictos para incluir los estudios publicados, ofreciendo evidencia mejor y más razonable³.

Para realizar la presente revisión, el autor escogió basarse en los medicamentos más aceptados para manejar las diferentes enfermedades que puede presentar una mujer embarazada. Para tal efecto se hizo una revisión sobre las enfermedades más frecuentes en las gestantes y de esta manera empezar con ellas^{7,8}.

7. MEDICAMENTOS

Índice de patologías más comunes en las gestantes

1. Patologías digestivas (náuseas y vómitos del embarazo NVE, reflujo gastroesofágico RGE, Enfermedad Ácido Péptica EAP).
2. Dolor.
3. Infecciones en embarazo.
4. Trastornos hipertensivos del embarazo.
5. Patologías neurológicas (síndromes convulsivos, migraña)
6. Patologías endocrinológicas.
7. Patologías psiquiátricas.

PATOLOGÍAS DIGESTIVAS

Náuseas, vómitos e hiperémesis gravídica:

Información útil para todos los profesionales de la salud es la consideración del uso de las medidas no farmacológicas como la dieta y los mencionados en la siguiente sección, como una opción de primera línea, o sea, antes del inicio de cualquier fármaco.

- **Medidas generales**

Acupresure o acuestimulación en el punto Neiguan (P6), punto ubicado sobre la superficie del antebrazo a 4-5cms por encima de la muñeca. Los resultados de diferentes trabajos han mostrado una disminución significativa de las náuseas del embarazo, pero no es efectivo en reducir la frecuencia de los vómitos.

La **acupuntura** también se ha estudiado, y hasta ahora no ha sido concluyente. Los resultados son contradictorios. Sin embargo Carlsson y otros presentaron un estudio aleatorizado y controlado con placebo con acupuntura profunda aplicada en el punto 6 mostrando beneficio sobre el placebo⁹.

No se pueden obtener conclusiones definitivas debido al poco número de estudios, sus diferentes formas de realización y los resultados contradictorios.

Efectos fetales: ninguno reportado.

Efectos neonatales: ninguno reportado.

Frecuencia: Es variable, desde 5 veces al día por 5 minutos hasta realizarlo continuamente.

Recomendación: Para resumir la conclusión sobre este método y su aplicación en la práctica clínica, se cita el análisis realizado en la revisión sistemática Cochrane¹⁰, el cual, basado en diferentes estudios, encontró beneficio significativo con esta técnica (OR 0.35; 95% CI 0.23-0.54). Sin embargo, aclara que uno de los estudios incluidos no tenía una aleatorización clara, y al revisar los datos nuevamente pero excluyendo tal estudio, los efectos no fueron tan evidentes.

Ginger: Categoría A

Dosis: 250 mg cada 6 horas.

Efectos fetales: Ninguno reportado. Algunos trabajos *in vitro* han mostrado que el Ginger tiene actividad inhibitoria sobre la tromboxano sintetasa en el cerebro, donde teóricamente podría afectar la unión de los receptores de testosterona con los esteroides sexuales en el cerebro fetal. Sus repercusiones son desconocidas.

Efectos neonatales: Ninguno reportado.

Recomendación: Algunos trabajos controlados han mostrado beneficio en reducir las náuseas y vómitos en el embarazo²¹. Un reciente estudio aleatorizado, doble ciego, controlado, en el que se utilizó como herramienta evaluadora una escala visual análoga, mostró beneficio con el uso de este medicamento ($p=0.014$)¹¹. A pesar de todo esto, la evidencia de sus beneficios aún no es concluyente. Sin embargo por no tener efectos adversos su aplicación en la práctica no se contraíndica, pero se necesitan más estudios para poder recomendarlo en forma generalizada.

Piridoxina (vitamina B6): Categoría A

Dosis: Los trabajos aleatorizados con resultados favorables han utilizado dosis que varían entre 30 y 75 mg repartidos en tres dosis diarias y hasta por 5 días. La presentación puede ser tanto por vía oral o intramuscular profunda.

Efectos fetales: No hay evidencia que relacione este medicamento con efectos teratogénicos al usarse bajo las indicaciones sugeridas. Se han reportado algunas malformaciones (focomelia) o convulsiones neonatales pero en esos casos, además de dosis mayores y más prologadas, otros factores importantes han estado presentes.

Efectos neonatales: Ninguno reportado. Dosis mayores de 600mg/día, se asocian a inhibición de la lactancia.

Recomendación: Tres estudios aleatorizados han evaluado el uso de este medicamento frente al placebo sin evidenciar un efecto significativo en el cese de los vómitos (RR = 0.97, 95% CI 0.78-1.20); sin embargo sí hubo disminución en la severidad de los mismos²³. El único estudio que fue claramente efectivo utilizó una dosis mayor (75mg) que el resto. Es posible que los efectos dependan de la dosis^{11, 12}.

- **Manejo farmacológico**

Existen cuatro grupos de fármacos que han sido utilizados exitosamente en el manejo de las náuseas y vómitos del embarazo, a saber:

Antihistamínicos: dimenhidrinato, difenhidramina, meclizina, hidroxicina.

Antidopaminérgicos: metoclopramida, proclorperazina, clorpromazina, perfenazina, droperidol, haloperidol, prometazina.

Anticolinérgicos: dicitcloramina.

Otros: ondansetrón.

Dimenhidrinato: Categoría B

Dosis: 50-100 mg VO cada 4 horas; 50 mg IV o IM cada 4 horas.

Efectos fetales: En el Proyecto Perinatal Colaborativo no se reportó un incremento total de malformaciones mayores ni menores, pero entre las reportadas se presentaron un par de malformaciones que individualmente eran más frecuentes: cardiovasculares no complejas y hernia inguinal¹³. Seto y otros publicaron un reciente meta-análisis¹⁴ donde se evaluó en grupo este antihistamínico entre otros, sin encontrar evidencia de efectos teratogénicos (OR=0.76 95% IC 0.6-0.94); por el contrario, encontró un efecto protector, fenómeno que podría corresponder a la eficacia que tiene sobre esta condición materna y por lo tanto controla trastornos metabólicos o nutricionales secundarios a la propia enfermedad. Mazzotta y otros¹⁵ posteriormente publicaron una revisión muy amplia basada en estudios controlados, sin encontrar evidencia que relacione los antihistamínicos evaluados, entre ellos el dimenhidrinato con efectos teratogénicos (RR 1.02 95% IC 0.94-1.12).

Como se ha mencionado previamente, en los dos últimos estudios se evaluaron otros antihistamínicos que más adelante se citan, por lo tanto las referencias mencionadas serán incluidas en los siguientes medicamentos.

Efectos neonatales: Su uso prolongado en las últimas dos semanas antes del parto se ha asociado con agitación y alteraciones del sueño y de la alimentación del neonato.

No hay estudios claros sobre su uso durante la lactancia. Los fabricantes recomiendan cautela por la sensibilidad de los recién nacidos a los antihistamínicos.

Recomendación: Una revisión de estudios controlados (Laura y otros) de los antihistamínicos evaluados en grupo¹⁶ confirmó la efectividad de estos medicamentos en el tratamiento de las náuseas y vómitos en el embarazo (OR 0.17 95% IC 0.13-0.21). Jewell y otros en la revisión sistemática Cochrane¹⁰ también demostraron la eficacia y seguridad de este medicamento en el tratamiento de esta patología durante el embarazo.

Difenhidramina: Categoría B

Dosis: 50 mg VO cada 6 a 8 horas; 20 a 50 mg IV o IM cada 4 horas.

Efectos fetales: El meta-análisis de Seto¹³ y al igual que la revisión de Mazzotta y otros¹⁴, concluyen que no es un medicamento teratogénico. Se considera un medicamento seguro y ampliamente aceptado para el manejo de esta patología.

Efectos neonatales: Su uso prolongado en las últimas dos semanas antes del parto se ha asociado con agitación y alteraciones del sueño y de la alimentación. Hay reportes de asociación con la fibroplasia retrolental en partos prematuros y consumo del medicamento 2 semanas antes del parto.

No hay estudios claros sobre su uso durante la lactancia. Los fabricantes recomiendan cautela por la sensibilidad de los recién nacidos a los antihistamínicos.

Recomendación: La revisión de Laura y otros¹², al igual que la revisión sistemática publicada por el grupo Cochrane¹⁰, confirman la eficacia y seguridad de este medicamento.

Hidroxicina: Categoría C

Dosis: 25 a 100 mg VO por día, cada 6 a 8 horas.

Efectos Fetales: El Proyecto Perinatal Colaborativo reportó 50 casos tratados durante el primer trimestre, informando 5 niños con malformaciones, 10%, valor que en forma absoluta, sin análisis comparativos, es superior a la frecuencia presentada en la población general. Otra revisión reportada por el Michigan Medicaid, contando con 828 neonatos que habían estado expuestos a la hidroxicina durante el primer trimestre, informó una frecuencia de malformaciones de 5.8%, no significativamente superior a los casos esperados¹³. Einarson y otros¹⁷ en un estudio de cohortes más reciente, no evidenciaron un incremento mayor de malformaciones al compararse con el grupo control en 53 neonatos expuestos durante el primer

trimestre a la hidroxicina. Los meta-análisis citados previamente (Seto y otros, Mazzotta y otros, Laura y otros y Jewell y otros) incluyeron este medicamento en los resultados. No se encontró un incremento teratogénico al usar este medicamento durante el primer trimestre del embarazo.

Efectos neonatales: Su uso prolongado en las últimas dos semanas antes del parto se ha asociado con agitación y alteraciones del sueño y de la alimentación.

Su uso en el periparto como coadyuvante del trabajo de parto no ha producido efectos neonatales en cuanto a la evaluación del Apgar. No hay estudios claros sobre su uso durante la lactancia. Los fabricantes recomiendan cautela por la sensibilidad de los recién nacidos a los antihistamínicos.

Recomendación: La eficacia y seguridad de este medicamento ha sido evaluada en diferentes revisiones sistemáticas^{10, 15} en el tratamiento de las náuseas y vómitos en el embarazo. Finalmente otras revisiones como las publicadas en la página web "Motherisk", confirman los datos publicados.

Prometazina: Categoría C

Dosis: 12.5-25 mg VO, IM o rectal, cada 4-6 horas

Efectos fetales: Aunque algunos datos basados en los servicios de información teratológica han reportado una frecuencia de malformaciones mayores a los casos esperados, es tan mínima la diferencia que se considera que puede ser consecuente al chance u otros factores que puedan confundir los resultados. Cuando se analizan los diferentes estudios controlados realizados con las fenotiazinas durante el primer trimestre¹⁶, no se encuentra un incremento teratogénico significativo (RR=1.03 95% IC 0.88-1.22). En la revisión de Jewell y otros¹⁰, no se reportó un incremento mayor en las malformaciones en la revisión grupal de estos medicamentos. Otra revisión¹² tampoco lo hizo (RR=1.00 95% IC 0.86-1.17), con el uso de este medicamento durante el primer trimestre para el tratamiento de esta patología. Finalmente, la revisión publicada por Mazzotta y otros¹⁵, no se evidenció un incremento significativo en las malformaciones de los fetos expuestos a este medicamento durante el primer trimestre (RR 1.03 95% IC 0.88-1.22)

Efectos neonatales: No se recomienda su uso periparto por reportes de sedación neonatal y alteración en la agregación plaquetaria.

Se desconocen sus efectos sobre la lactancia, aunque se considera que el medicamento tiene paso en la leche materna en relación a su bajo peso molecular.

Recomendación: La seguridad de este medicamento en el tratamiento de esta patología ha sido confirmada por diferentes estudios¹⁶. Laura y otros demostraron la eficacia con los siguiente resultados: RR 0.31 95% IC 0.24-0.42. Tres estudios aleatorizados y controlados con placebo¹⁵ refuerzan su efectividad en controlar las NVE (RR 0.31 95% IC 0.24-0.42).

Metoclopramida: Categoría B

Dosis: 5-10 mg VO; 5-20 mg IM o IV, repetidos cada 6 horas.

Efectos fetales: Paradójicamente es uno de los medicamentos menos estudiados en cuanto su eficacia para el tratamiento de esta patología en embarazo.

En cuanto a su seguridad en el embarazo, la revisión del Michigan Medicaid reportó dos casos más de las malformaciones esperadas (10 casos de 8 esperados) de 192 neonatos expuestos durante el primer trimestre. Berkovitch y otros publicaron los resultados de un estudio de cohortes multicéntrico¹⁸, en donde 126 gestantes expuestas a la metoclopramida durante el primer trimestre no presentaron mayor frecuencia de malformaciones congénitas que el grupo control (p=0.96). Un estudio de cohortes multicéntrico más reciente¹⁹ incluyó 175 gestantes que durante el primer trimestre estuvieron expuestas a la metoclopramida y a quienes les hicieron una última encuesta a los 15 meses postnatal. Los resultados demostraron no haber diferencias en la frecuencia de las malformaciones al compararse con el grupo control (RR 0.91 95% IC 0.34-2.45).

Efectos neonatales: No se han reportado efectos secundarios de su uso durante el período periparto. Aunque no hay efectos conocidos, sin embargo, como con otros medicamentos antidopaminérgicos, se requiere vigilancia estrecha durante la lactancia por sedación, letargo y posibles efectos extrapiramidales. En el estudio de Berkovitch¹⁸, se encontró mayor frecuencia de partos pretérmino en el grupo expuesto a la Metoclopramida, sin embargo en su discusión analizan que esto debe corresponder más al estado de la paciente y a la condición de su enfermedad que a un efecto directo del medicamento.

Recomendación: Los estudios sobre sus efectos teratogénicos son limitados pero tranquilizadores. Buttino y otros²⁰ reportaron mejoría de los síntomas con el uso subcutáneo de este medicamento. No se han reportado estudios controlados que evalúen la eficacia de este medicamento frente esta patología.

Aunque se considera seguro bajo los pocos estudios, no hay evidencia suficiente que evalúe su eficacia en el tratamiento de esta patología en las gestantes.

Clorpromacina: Categoría C

Dosis: 10-25mg VO cada 4 a 6 horas

Efectos fetales: Un estudio prospectivo²¹ reportó una frecuencia significativamente mayor de malformaciones en un grupo expuesto a la clorpromacina durante el primer trimestre. No se produjo un grupo específico de malformaciones. Sin embargo, el grupo de casos también estuvo expuesto a otros medicamentos, haciendo más difícil evidenciar su relación. Como se informa en el programa The Motherisk, la revisión sistemática de los estudios controlados tanto prospectivos como retrospectivos, no mostró un incremento en la teratogenicidad (RR = 1.00, 95% CI 0.86-1.17) con el uso de

este medicamento durante el primer trimestre. Este medicamento también hizo parte de la revisión publicada por Mazzotta y otros¹⁵, en donde la frecuencia de las malformaciones no se encontró elevada comparada con los controles (RR 1.03 95% IC 0.88-1.22).

Efectos neonatales: No se recomienda su uso periparto por el reporte de algunos casos de hipotensión materna importante con riesgo perinatal. Si es necesario su uso en los períodos próximo al parto, se debe dar la dosis mínima posible para evitar efectos neonatales como sedación, letargo, extrapiramidalismo e hipotonía.

Recomendación: La AAP considera este medicamento de efectos desconocido para uso en la lactancia, y debe tenerse cuidado y vigilancia al neonato en caso de requerir su uso por los efectos sedantes descritos. La eficacia de este medicamento para el tratamiento de esta patología en embarazo ha sido demostrada en los mismos estudios que incluyeron otras fenotiazinas¹⁵.

Droperidol: Categoría C.

Dosis: 1.25 a 2.5mg IM o IV en bolo lento antes de la cirugía o la ingreso hospitalario por vómitos severos. Se repite a las 4 horas si la sintomatología persiste, con incrementos de 0.25mg hasta máximo 5mg.

Efectos fetales: En un informe²² se reportaron 3 malformaciones de alrededor de 80 neonatos expuestos durante el primer y segundo trimestre. Sólo una malformación de las descritas (hidrocefalia e hipoplasia del hemisferio cerebral derecho) pudo haber sido relacionada con el uso de este medicamento. Sin embargo, este caso recibió el medicamento en el segundo trimestre, y los efectos parecen ser debidos principalmente a una lesión vascular y no a efectos directos del medicamento. El mismo autor en el programa Motherisk 2000, anexa otro grupo de pacientes (n=162), reportando 1.9% de malformaciones mayores, semejante a lo esperado en la población control.

Efectos neonatales: No se han reportado efectos sedantes o extrapiramidales, sin embargo la falta de datos con este medicamento exige marcada atención, principalmente durante la lactancia.

Recomendación: Medicamento de tercera línea. Uso sólo en casos de hiperemesis gravídica o en el manejo del perioperatorio (cesárea). Se recomienda adjuntar un medicamento como la difenhidramina para potenciar los efectos antieméticos y disminuir el extrapiramidalismo posible con el uso del droperidol.

Haloperidol: Categoría C.

Dosis: 2.5 a 5 mg IM o IV.

Efectos fetales: Al igual que el droperidol, un estudio publicado en 1969 en donde se incluyeron 98 fetos expuestos en el primer trimestre, no reportó incremento importante de malformaciones fetales mayores. Sin embargo, en la revisión del Michigan Medicaid se incluyeron 56 recién nacidos expuestos durante el primer trimestre y se reportó 5.4% de incidencia de malformaciones mayores (tres casos de dos esperados), con una inclinación hacia el sistema cardiovascular¹³.

Efectos neonatales: No efectos sedantes o extrapiramidales se han reportado, sin embargo la falta de datos con este medicamento exige marcada atención, principalmente durante la lactancia.

Recomendación: Igual al Droperidol. Medicamento de tercera línea. Uso sólo en casos de hiperemesis gravídica o en el manejo del perioperatorio (cesárea).

Ondansetrón: Categoría B por la casa fabricante.

Dosis: 8mg VO o IV cada 8 horas.

Efectos fetales: En animales no ha mostrado teratogénesis. Reportes de casos aislados de su uso en gestantes en diferentes edades del embarazo no han reportado malformaciones fetales. Sullivan y otros²³ realizaron en un estudio aleatorizado y doble ciego con 15 pacientes en cada brazo en donde se comparó este medicamento con la prometazina durante el primer trimestre en el tratamiento de la hiperemesis gravídica. No se reportaron casos de malformaciones.

Efectos neonatales: Se desconocen los efectos de este medicamento por el uso periparto y durante la lactancia.

Recomendación: Su eficacia en el manejo de esta patología fue evaluada en el estudio de Sullivan y otros²³. En este estudio comparativo, el ondansetrón no mostró beneficios superiores a la prometazina en cuanto a la ganancia de peso (p=0.34) y al control de las náuseas (p=0.15). Aunque se clasifica como categoría B, y es un medicamento eficaz para el tratamiento de los vómitos severos, no hay información científica clara que justifique actualmente su uso en relación con su costo, y falta de datos sobre su seguridad en embarazo.

Reflujo gastroesofágico v enfermedad ácido péptica (gastritis, úlcera)

Como información útil para todos los profesionales de la salud es la consideración del uso de las medidas no farmacológicas como la dieta y medidas físicas, antes de iniciar los medicamentos, por ejemplo, elevar la cabecera de la cama, evitar ropas ajustadas, evitar tabaquismo, eliminar alimentos que empeoran los síntomas, alimentarse de forma frecuente en pequeñas cantidades con alimento bajos en grasa.

Antiácidos orales: Categoría A.

Dosis: 10cc VO 1 hora después de la comidas y antes de acostarse. Útil también en casos agudos de pirosis o gastritis.

Efectos fetales: Ninguno conocido. Pueden incluirse los preparados con Simeticona, Metilpolisiloxano.

Efectos neonatales: Medicamentos de primera línea. Aunque no se han reportado efectos adversos, su uso prolongado y con dosis mayores a las recomendadas podrían producir hipercalcemia o hipermagnesemia. Compatible con lactancia.

Antagonistas de los receptores H2 (AH2)

Hay tres medicamentos en este grupo que son comercialmente disponibles en nuestro mercado.

Cimetidina: Categoría C.

No es recomendable su uso por tener efectos antiandrogénicos débiles pero evidentes en algunos estudios en ratas, los cuales podrían pasar en fetos humanos. Además existen mejores alternativas para el tratamiento de esta patología^{9, 13}

En casos de necesitar su uso durante la lactancia, no hay incompatibilidad.

Ranitidina: Categoría B.

Medicamento de segunda línea en esta patología.

Dosis: 150mg VO cada 12 horas, 300mg VO cada día en la noche.

50 mg IV cada 6 a 8 horas.

Efectos fetales: No se han reportado malformaciones en animales ni en humanos durante su uso en el embarazo. En la revisión del Michigan Medicaid no se reportó un incremento mayor del esperado de malformaciones fetales en 516 neonatos expuestos a la Ranitidina durante el primer trimestre¹³. Magee y otros en un estudio de cohortes prospectivo²⁴ realizado con el programa Motherisk no encontraron incremento de malformaciones entre 178 gestantes que consumieron AH2 durante el primer trimestre (71% de las gestantes tomaron ranitidina). La frecuencia entre los expuestos y los controles fue de 2.1% y 3.5% respectivamente, con una diferencia media de 1.4%, (IC 95% -5.2-2.4). Ruigomez y otros²⁵ publicaron otra revisión retrospectiva de casos y controles con el uso de los AH2 y omeprazol durante el primer trimestre, basado en las bases de registros en dos países (n= 2261). Los resultados demostraron que la ranitidina no se asociaba con mayor número de malformaciones congénitas (RR 1.4 95% IC 0.8-2.4).

Efectos neonatales: No se contraindica su uso durante la lactancia. No se han reportado alteraciones gastrointestinales neonatales. En el estudio citado previamente por Magee y otros, también se evaluaron los resultados neonatales y maternos. No se reportaron efectos adversos diferentes a los reportados en el grupo control.

Recomendación: La eficacia y seguridad del uso de este medicamento se comprueba basado en los estudios controlados citados previamente^{24, 25}. No se contraindica su uso en la lactancia.

Famotidina: Categoría B (clasificación del fabricante).

Dosis: 40mg en la noche o 20mg cada 12 horas.

Efectos fetales: No se reportaron efectos teratogénicos en animales. La revisión del Michigan Medicaid informó de 33 neonatos expuestos en el primer trimestre donde se reportaron 2 malformaciones mayores (se esperaba 1), sin embargo no se puede concluir nada claramente por el tamaño de la muestra y la ausencia de control de otros factores que pudiesen confundir los resultados.

En el estudio de Magee y otros se incluyeron 14 pacientes con este medicamento, sin encontrar diferencias con el grupo control en cuanto a las malformaciones congénitas no genéticas.

Efectos neonatales: No hay información suficiente para obtener conclusiones claras.

Recomendación: Aunque se considera un medicamento eficaz, no hay estudios suficientes para asegurar su seguridad y efectividad en las gestantes. Por lo tanto, se recomiendan alternativas mejor evaluadas.

Antisecretores

Sucralfate: Categoría B.

Dosis: 1 gramo VO cuatro veces al día.

Efectos fetales: Estudios en animales no han reportado efectos teratogénicos. No hay estudios controlados en humanos. Los reportes de diferentes estudios y el informe del Michigan Medicaid en donde 183 neonatos estuvieron expuestos durante el primer trimestre, no evidenciaron efectos teratogénicos. Estos datos han servido para el uso de este medicamento de manera segura¹³. Se adjuntan además datos acerca de la baja probabilidad de absorción del aluminio contenido en el sucralfate empezado por que se estima que sólo el 12% del mismo es retenido en el adulto luego de su ingesta⁹.

Efectos neonatales: Es aceptado su uso durante la lactancia puesto que si las probabilidades de absorción son mínimas, las de excreción láctea son todavía menores.

Recomendación: No se contraindica su uso en embarazo o lactancia.

Inhibidores de la bomba de protones

Omeprazol: Categoría C.

Dosis: 20mg por día.

Efectos fetales: Estudios en animales no han revelado efectos teratogénicos al igual que algunos reportes del uso prolongado de este medicamento durante el embarazo. Aireh y otros publicaron un estudio controlado prospectivo (n = 113 casos)²⁶, en el cual no evidenciaron diferencias en cuanto a los efectos teratogénicos entre los expuestos y sus controles (P = 0.68, RR = 1.94, 95% CI 0.36 - 10.36).

Efectos neonatales: No hay estudios dirigidos a evaluar este medicamento durante la lactancia. Se asume que el medicamento puede pasar por la leche materna debido a su bajo peso molecular. En animales se presentó una restricción en la ganancia de peso, efecto que no se presentó en el estudio de cohortes de Aireh y otros. No se reportaron otros efectos como parto pretérmino o aborto espontáneo.

Recomendación: A pesar de todo esto, la confianza no se ha garantizado por el reporte de una serie de casos que ha presentado la FDA en donde se informan malformaciones, principalmente defectos del tubo neural en gestantes que consumieron omeprazol. La eficacia de este medicamento ha sido comprobada, especialmente en casos con reflujo considerable, sin embargo no hay suficientes estudios de su seguridad para recomendar de forma general su uso. Se recomienda en casos severos donde se han agotado medicamentos más seguros.

Lanzoprazol: Categoría C.

Dosis: 15mg una vez al día.

Efectos fetales: Estudios en animales no han revelado efectos teratogénicos. Usando dosis mayores a las recomendadas en humanos se encontró un efecto carcinogénico en los animales. No hay estudios en humanos¹³.

Efectos neonatales: No hay estudios dirigidos a evaluar este medicamento durante la lactancia. Se asume que el medicamento puede pasar por la leche materna debido a su bajo peso molecular. No se recomienda su uso durante la lactancia por falta de estudios que evalúen la excreción en la leche materna y los posibles efectos fetales.

Recomendación: Por la falta de estudios amplios, controlados, no se recomienda su uso en gestantes.

MEDICAMENTOS PARA EL DOLOR

Analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES)

Ácido acetil salicílico (ASA): Categoría D a dosis plenas; Categoría C a dosis bajas.

Dosis: como analgésico: 500mg VO cada 6 a 8 horas; como antiagregante plaquetario usar 80 a 100mg por día.

Efectos fetales: No se deben prescribir dosis mayores de 150mg por día básicamente durante el primer trimestre. En el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas la exposición durante el primer trimestre a aspirina a dosis plenas se asoció a gastrosquisis (OR3.33; 95% CI 1.05-9.80). Un reciente meta-análisis²⁷ reportó que sólo los estudios de casos y controles habían reportado un incremento de gastrosquisis con el uso de ASA durante el primer trimestre; sin embargo un estudio aleatorizado (dosis de 75mg/día) y los estudios de cohortes no reportaron teratogénesis durante el primer trimestre (OR1.33; 95% IC 0.94-1.89).

El uso de ASA a bajas dosis (80-120mg) para el manejo de ciertos trastornos autoinmunes como el síndrome antifosfolípidos no ha reportado un riesgo teratogénico aún usado durante el primer trimestre y actualmente se considera seguro a estas dosis.

Efectos neonatales: A nivel materno, se ha reportado mayor frecuencia de sangrado materno periparto al compararlos con los controles. Entre los efectos neonatales se ha descrito algunos reportes de hemorragias intracraneales en prematuros expuestos durante la última semana, principalmente durante los últimos 5 días antes del parto a este medicamento. Se ha comprobado el efecto inhibitor sobre las plaquetas del feto. También se han reportado los otros efectos comunes para todos los AINES, como la probabilidad del cierre del ductus arterioso con el uso de dosis altas al final del embarazo, oligohidramnios, hipertensión pulmonar neonatal, enterocolitis necrotizante, etc. Estos efectos no se han reportado con el uso de ASA a dosis bajas (menores de 120mg), inclusive al final de la gestación (hasta la semana 36)^{9, 13, 27}.

Recomendación: Con estos datos, la recomendación actual es evitar las dosis mayores de 120mg durante cualquier trimestre del embarazo. Usar las menores dosis posibles necesarias para controlar los síntomas (75-120mg/día) y finalmente evitar su consumo al final del embarazo (mayor de 35-36 semanas).

En cuanto a la lactancia no se tienen datos concretos, pero la Academia Americana de Pediatría considera que este medicamento debe ser evitado durante la lactancia, de lo contrario se requiere vigilar efectos secundarios puesto que dosis persistentes pueden producir efectos acumulativos en el lactante y comprometer la agregación plaquetaria.

Indometacina: Categoría B.

Categoría D si se usa por más de 48 horas y por encima de la semana 33.

Dosis: No se debe dar más de 1mg/Kg por dosis para evitar en lo mayor posible efectos sobre el ductus arterioso. La dosis se repite cada 6 a 8 horas, y no debe darse por más de 48 horas ni a edades gestacionales mayores de 33 semanas.

Efectos fetales: El uso de este medicamento y en general de todos los AINEs, se asocia a oligohidramnios por disminución del flujo plasmático renal, cierre prematuro del ductus arterioso con la posible hipertensión pulmonar consecuente. Sin embargo estos efectos secundarios son reversibles cuando se usan de la manera indicada. Se han reportado algunos casos de disgenesia renal pero sin evidencia de su relación causal.

Efectos neonatales: Su uso por fuera de las indicaciones informadas puede producir falla renal e hipertensión pulmonar. Su consumo durante la lactancia es aceptado. Se reportó un caso de convulsión en un lactante de una madre quien consumía indometacina a dosis de 200mg/día. La relación de estos dos eventos es cuestionada. Un estudio aleatorizado doble ciego¹³ entre las 28 y 32 semanas de gestación y utilizando este medicamento bajo las condiciones establecidas, evidenció la regresión de los efectos adversos fetales (oligohidramnios, estenosis del ductus venoso) luego de 72 horas de interrumpir el medicamento.

Recomendación: Está aprobado su uso como útero inhibidor sólo bajo las circunstancias previamente descritas y bajo la supervisión de un especialista. No se recomienda su uso como analgésico en embarazo. Su uso en el manejo del polihidramnios se deja bajo estricta recomendación del especialista.

Ibuprofeno: Categoría B (por el fabricante).

No se recomienda su uso debido algunos reportes que la asocian a gastrosquisis y con los defectos congénitos cardíacos. Por la tanto, en caso de requerir un analgésico o tratamiento para controlar contracciones uterinas o polihidramnios, se recomienda utilizar otros medicamentos.

Sulindac: Categoría B

Dosis: 100mg cada 12 horas VO.

Efectos fetales: En el reporte de Michigan Medicaid, 69 neonatos expuestos al sulindac durante el primer trimestre no evidenciaron mayor número de malformaciones a las esperadas. No se presentó un grupo específico de malformaciones¹³.

Los efectos descritos para todos los AINEs se cumplen con este medicamento. El oligohidramnios y la constricción del ductus arterioso fueron reversibles en los estudios realizados²¹, sin embargo se deben cumplir las mismas indicaciones reportadas (ver indometacina).

Efectos neonatales: Su uso por fuera de las recomendaciones presentadas puede producir falla renal permanente e hipertensión pulmonar.

No se pueden obtener conclusiones en cuanto su uso durante la lactancia puesto que no hay suficientes datos para esto. Se ha recomendado evitarlo debido a su prolongada vida media y el riesgo hipotético de mayor excreción en la leche materna y exposición fetal.

Recomendación: En conclusión, no se recomienda su uso por los efectos secundarios posibles, excepto en casos específicos y por un especialista en el área.

Diclofenaco: Categoría B por el fabricante.

Dosis: 50 a 75mg 2 a 3 veces por día.

Efectos fetales: No se reportaron efectos teratogénicos en animales. La revisión del Michigan Medicaid reportó 51 neonatos expuestos al diclofenaco durante el primer trimestre sin evidenciar efectos teratogénicos.

Los efectos descritos para todos los AINEs se cumplen con este medicamento. El oligohidramnios y la constricción del ductus arterioso fueron reversibles en los estudios realizados, sin embargo se deben cumplir las mismas indicaciones reportadas (ver indometacina).

Efectos neonatales: Su uso por fuera de las recomendaciones presentadas puede producir falla renal permanente e hipertensión pulmonar.

No hay datos que permitan una conclusión sobre su uso durante la lactancia, sin embargo se considera que puede ser seguro con base en el perfil de riesgo descrito y la baja excreción en la leche materna.

Recomendación: No se recomienda su uso ante parto por los efectos secundarios posibles, excepto en casos específicos y por un especialista en el área.

Celecoxib: Categoría C. AINE inhibidor específico de la COX2.

Dosis: 40 mg por día.

Efectos fetales: No hay estudios sobre riesgos teratogénicos durante su uso en el primer trimestre del embarazo en humanos. En animales se presentaron algunos casos de disgenesia renal al usarse durante el primer trimestre. Cuando este medicamento se usa durante otros períodos del embarazo se presentan los mismos riesgos que fueron expuestos con otros AINEs, como el cierre temprano del ductus arterioso y el oligohidramnios.

Efectos neonatales: Al igual que los descritos para los otros AINEs, este medicamento podría producir los mismos efectos. Stika y otros²⁸ publicaron un estudio aleatorizado y doble ciego en gestantes entre las 24 y 34 semanas comparando los efectos fetales entre este medicamento y la Indometacina, reportando los mismos efectos que se han publicado con otros AINEs, aunque en este reporte los efectos fueron menores con el celecoxib.

No hay datos para concluir su uso durante la lactancia, además se ha confirmado su paso a la leche materna, por lo tanto no se recomienda su uso sistemático.

Recomendación: Como analgésico, útero inhibidor y en el control del polihidramnios se ha usado siguiendo las mismas reglas que para otros AINEs. Sin embargo no se recomienda su uso durante el embarazo puesto que no hay suficiente evidencia para recomendarlo de forma sistemática, y se prefiere usar medicamentos mejor evaluados.

Analgésicos opioides

Codeína: Categoría C.

Dosis: 15- 30mg VO cada 6 horas.

Efectos fetales: El Proyecto Perinatal Colaborativo no reportó incremento en malformaciones en 563 niños expuestos a la codeína durante el primer trimestre. La revisión del Michigan Medicaid reportó 4.9%(n=375) de malformaciones mayores de 7640 expuestos a la Codeína en el primer trimestre. Se esperaban 325 casos (4.2%). Basados en estos datos, este grupo concluye que puede haber una relación entre el consumo de este medicamento durante este período y las malformaciones congénitas, sin embargo, estos últimos datos pueden estar afectados por otros medicamentos utilizados simultáneamente o por la propia enfermedad de la gestante¹³. Einarson y otros²⁹ publicaron un estudio de casos y controles donde se evaluó el isómero de de la codeína (dextrometorfano) consumido en el primer trimestre. De 172 neonatos controlados, se presentaron 7 malformaciones menores y 2.3% de malformaciones mayores en el grupo expuesto, mientras que en el grupo control se presentaron 8 malformaciones menores y 2.8% de malformaciones menores.

Efectos neonatales: Se ha reportado algunos casos de síntomas de abstinencia luego del uso continuo durante las últimas dos semanas antes del parto. En vista del poco paso que tiene este medicamento a través de la leche materna se acepta su consumo durante la lactancia, sin embargo se recomienda vigilar síntomas sedantes en los lactantes cuando el medicamento se toma por tiempo prolongado.

Recomendación: Usar en el primer trimestre sólo si es estrictamente necesario. Evitar al máximo en las últimas dos semanas antes del parto (evitar desde la semana 36). Puede usarse en la lactancia. Evitar uso prolongado y vigilar posibles efectos del lactante en estos casos. Finalmente su uso se indica cuando no halla otra alternativa.

Meperidina: Categoría B.

Dosis: 0.5 a 1 mg/Kg dosis IM, IV o VO máximo cada 6 horas.

Efectos fetales: Estudios en animales no han encontrado efectos teratogénicos. En humanos los reportes tanto de la revisión del Michigan Medicaid con 62 neonatos expuestos junto a los datos del Proyecto Perinatal Colaborativo con 268 neonatos expuestos durante el primer trimestre, no reportaron un incremento mayor del número total de malformaciones fetales, sin embargo, la frecuencia de hernias inguinales fue mayor al número esperado¹³.

Efectos neonatales: Cuando el medicamento es usado por vía parenteral entre 1 y 4 horas antes del parto pueden encontrarse efectos por opioides en los neonatos como hipotonía, depresión respiratoria, sin embargo su frecuencia es baja y su importancia se reduce con el uso ocasional y no sistemático. El uso sistemático durante el embarazo puede producir abstinencia neonatal.

Se acepta la lactancia con el consumo de este medicamento con el uso ocasional, sin embargo, cuando se utiliza de manera sistemática, puede acumularse en el lactante y aunque no hay datos concluyentes, podrían presentarse efectos de los opioides.

Recomendación: Se debe evitar el uso sistemático para evitar síntomas de abstinencia neonatal. No hay evidencia suficiente sobre la seguridad de este medicamento sobre el feto, por lo tanto su uso debe ser cuidadoso, no sistemático y justificado por las circunstancias de la paciente. No se contraindica durante la lactancia pero siempre vigilando al lactante de posibles signos de afectación por opiáceos.

Morfina: Categoría B.

Dosis: 0.1 – 0.2mg/Kg.

Efectos fetales: Estudios en animales no ha reportado un incremento en malformaciones usado en el embarazo. El proyecto Perinatal Colaborativo reportó 70 neonatos expuestos durante el primer trimestre sin encontrar un mayor riesgo teratogénico, sin embargo al igual que la meperidina, la frecuencia de hernias inguinales fue mayor al número esperado¹³.

Efectos neonatales: Dosis ocasionales se han observado seguras para el neonato expuesto durante el embarazo, periparto y lactancia. Dosis sistemáticas pueden producir abstinencia, sedación, hipotonía y depresión respiratoria neonatal.

Recomendación: Igual a la descrita para meperidina.

Tramadol: Categoría C.

Dosis: 50 a 100mg/ cada 6 a 8 horas.

Efectos fetales: No se han reportado efectos teratogénicos en animales. En estos estudios animales se encontraron trastornos en el desarrollo y las capacidades adaptativas de los animales, como también disminución en el peso al nacer y en la osificación esquelética. Basado en estos datos y en la falta de estudios en humanos, este medicamento no es recomendado durante el primer trimestre. Su uso ocasional, no sistemático para evitar los efectos neonatales que se han reportado para todos los opiáceos, como también para casos específicos como dolores intensos, trabajo de parto, etc., son aceptados. Inclusive, algunos trabajos aleatorizados han reportado menores efectos neonatales con el uso del tramadol frente a la meperidina y morfina en el trabajo de parto, con iguales efectos maternos¹³.

Efectos neonatales: La posibilidad de alteraciones en el desarrollo, en la osificación y el bajo peso son hipotéticas, pero la falta de trabajos en humanos no justifican su uso máxime que se cuenta con otros medicamentos analgésicos. Cuando se usa de manera sistemática, aún durante el trabajo de parto, pueden producir depresión respiratoria y síntomas de abstinencia. No se recomienda su uso durante la lactancia de manera sistemática, puesto que pueden acumular niveles crecientes en la leche que pudiendo afectar al lactante.

Recomendación: Ver meperidina

MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES EN EL EMBARAZO

En vista que un antibiótico determinado puede ser útil para un grupo amplio de infecciones en los diferentes sistemas, el autor evaluará en forma independiente los antibióticos más utilizados en la práctica médica.

Infecciones bacterianas

Penicilinas: Categoría A.

Penicilina G, penicilina V, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilina, ticarcilina, carbenicilina, dicloxacilina, oxacilina, meticilina.

Efectos fetales: No hay evidencia que las penicilinas o sus derivados sean teratogénicos usados en cualquier trimestre del embarazo. También se consideran seguros la combinación con clavulín y sulbactam¹³. Un estudio de casos y controles (n= 110) evaluó la penicilina G administrada durante el primer trimestre, sin encontrar diferencias en la incidencia de defectos congénitos. En la revisión del Proyecto Perinatal Colaborativo, se reportaron 3546 neonatos expuestos a la Penicilina y sus derivados durante el primer trimestre. No encontró una relación de este medicamento con malformaciones mayores o menores¹³.

Un estudio de casos y controles basado en el Registro Poblacional Húngaro de Enfermedades Congénitas³⁰, reportó una frecuencia significativamente mayor de paladar hendido (OR 4.2; 95% IC 1.4-16.3) entre las usuarias de ampicilina durante los primeros 2 y 3 meses de gestación. Los autores concluyen que estos resultados pueden deberse al azar o a la enfermedad misma de la gestante. Por otro lado la revisión del Proyecto Perinatal Colaborativo, no encontró relación de este medicamento con las malformaciones mayores o menores¹³. Finalmente, en la revisión del Michigan Medicaid¹³, 10.011 neonatos fueron expuestos a la ampicilina en el primer trimestre, encontrando una frecuencia de malformaciones mayores en los expuestos y no expuestos de 4.4% y 4.2% respectivamente. La conclusión de esta revisión es que estos datos no apoyan una asociación entre el medicamento y efectos teratogénicos. Jepsen y otros realizaron un estudio de casos y controles³¹ en donde se utilizó la amoxicilina durante el embarazo. No se reportó mayor frecuencia de bajo peso al nacer, abortos, parto pretérmino o malformaciones congénitas (OR1.16 95% CI 0.54, 2.50), entre los casos y controles.

Las penicilinas que menos atraviesan la placenta y menos se acumulan en el líquido amniótico son la dicloxacilina, nafcilina y la oxacilina, el resto de las penicilinas atraviesan la placenta lo suficiente como para poder equilibrar los niveles con los maternos. Las reacciones de hipersensibilidad pueden comprometer la circulación fetal y causar lesiones o muerte fetal.

Efectos neonatales: No se han reportado efectos neonatales adversos. La excreción de estos medicamentos por la leche pueden alterar la flora intestinal produciendo diarrea en el lactante, como también producir reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, sin embargo ninguno de estos efectos ha sido claramente atribuido a las penicilinas, por lo tanto se consideran que son seguros durante la lactancia y no se deben proscribir durante este período.

Recomendación: Basados en registros poblacionales y en estudios de casos y controles, estos medicamentos no se relacionan con riesgos teratogénicos y su uso parece ser seguro durante el embarazo. No se contraindica su uso en la lactancia.

Cefalosporinas

Muchas de las cefalosporinas han sido evaluadas durante el embarazo, sin embargo su reciente y creciente número limitan algunos datos, es el caso de las cefalosporinas de tercera generación.

Cefalexina: Categoría B.

Dosis: 1 a 2 gm por día dividido en 4 tomas.

Efectos fetales: Estudios en animales no han reportados efectos teratogénicos.

Reportes de casos tampoco han revelado efectos fetales y neonatales adversos al usarse a diferentes edades gestacionales.

En la revisión del Michigan Medicaid 1993, se informó un incremento de malformaciones entre 3163 neonatos expuestos a la cefalexina durante el primer trimestre, principalmente cardiopatías y labio y paladar hendido. Aunque hallazgos similares se reportaron con otras cefalosporinas, en todos ellos la enfermedad materna de base y otros medicamentos consumidos pueden alterar el resultado¹³.

Finalmente Andrew y otros publicaron un estudio poblacional de casos y controles con datos obtenidos del Registro Nacional Húngaro (*Hungarian Congenital Abnormality Registry*)³², en donde se analizaron 7 cefalosporinas, entre ellas la cefalexina. Los resultados no evidenciaron riesgo aumentado de teratogénesis en 78 fetos expuestos durante el primer trimestre a este medicamento (OR 1.2 95% IC 0.8 – 1.7).

Efectos neonatales: No se han registrado efectos deletéreos neonatales cuando son usados durante otros períodos del embarazo, parto y lactancia. Aunque como las penicilinas, pueden afectar la flora intestinal del lactante por su paso por la leche materna, su uso es aceptado durante la lactancia.

Recomendación: Basado en la discrepancia entre los diferentes estudios controlados, es aconsejable que más estudios sean realizados antes de recomendar este medicamento en forma generalizada durante el primer trimestre (hasta la semana 10) del embarazo, y considerar otro medicamento más evaluado durante este período⁹.

No se contraindica su uso en otros períodos del embarazo, parto y la lactancia.

Cefalotina: Categoría B.

Dosis: 1 – 2 gramos cada 4 a 6 horas.

Efectos fetales: No se han reportado efectos teratogénicos en animales. No se han reportado efectos teratogénicos en humanos.

Efectos neonatales: No se han reportado efectos adversos neonatales durante su uso en cualquier trimestre del embarazo y la lactancia.

Recomendación: Basados en estos estudios se ha aceptado su uso durante cualquier trimestre del embarazo y la lactancia. Son antibióticos de elección en el embarazo.

Cefradina: Categoría B.

Dosis: 500mg cada 6 horas VO, 1 gramo cada 12 VO, 1 a 2 gramos IV cada 6 horas.

Efectos fetales: Al igual que con la cefalexina, la revisión del Michigan Medicaid informó un mayor número de efectos teratogénicos, principalmente cardiopatías, sobre 339 fetos expuestos durante el primer trimestre. Hallazgos similares se presentaron con el cefaclor. Como en el reporte de la cefalexina, hubo factores que pueden confundir los resultados, como la propia enfermedad de la gestante y otros medicamentos usados simultáneamente^{9, 13}.

Efectos neonatales: No se han registrado efectos deletéreos neonatales cuando son usados durante otros períodos del embarazo, parto y lactancia. Aunque como las penicilinas, pueden afectar la flora intestinal del lactante por su paso por la leche materna, su uso es aceptado durante la lactancia.

Recomendación: Ver cefalexina.

Cefuroxime: Categoría B.

Dosis: 750mg IV cada 8 horas; 500mg VO cada 8 horas.

Efectos fetales: Estudios en animales no han reportado efectos teratogénicos. Algunos casos reportados han dando tranquilidad en su uso. El estudio de casos y controles basado en el Registro Húngaro³², no reportó incremento estadísticamente significativo cuando se usó el cefuroxime durante el primer trimestre (OR 1.3 95% IC 0.5-3.8). Bercowitz y otros⁴⁵ en un estudio previo de cohortes no evidenciaron un incremento mayor de malformaciones en 106 gestantes que recibieron el cefuroxime durante el primer trimestre. La frecuencia de malformaciones en el grupo de Cefuroxime (3.2%) no fue diferente a la frecuencia del grupo control (2%) (P = 0.61, RR = 1.56, 95% CI: 0.27-9.15).

Efectos neonatales: No se han reportado. Se acepta en la lactancia con igual recomendación a las otras cefalosporinas.

Recomendación: Basado en los estudios mencionados y en la experiencia clínica, no se contraindica su uso durante cualquier período del embarazo, parto y lactancia.

Cefaclor: Categoría B.

Dosis: 250 – 500- a 1 gramo cada 8 horas dependiendo de la severidad de la infección.

Efectos fetales: Estudios en animales no han reportado efectos teratogénicos. Al igual a lo reportado con la cefalexina y la cefadrina, la revisión del Michigan Medicaid reportó un número mayor de malformaciones en 1325 fetos expuestos al Cefaclor en el primer trimestre, con un número mayor especialmente de malformaciones cardíacas y labio y paladar hendido, pero al igual que en el reporte de la Cefalexina y Cefadrina, factores como otros medicamentos consumidos simultáneamente pudieron confundir los resultados. Además, en el estudio de casos y controles basado en el Registro Nacional Húngaro³², no se encontró evidencia de efecto teratogénicos en el análisis grupal de varias cefalosporinas, entre ellas el cefaclor.

Efectos neonatales: No se han reportado efectos neonatales adversos durante otros trimestres del embarazo, durante el parto o lactancia.

Recomendación: Ver cefalexina.

Ceftriaxona: Categoría B.

Dosis: 1 a 2 gramos por día IV o IM.

Efectos fetales: Estudios en animales no han reportado un incremento en la teratogenicidad. En la revisión del Michigan Medicaid no se encontró mayor frecuencia de malformaciones entre 60 neonatos expuestos durante el primer trimestre a la ceftriaxona, sin embargo, se presentó el número relativo de cardiopatías congénitas fue superior al esperado¹³.

Efectos neonatales: No se han reportado efectos neonatales adversos durante los otros trimestres del embarazo, durante el parto y lactancia. La Academia Americana de Pediatría considera este medicamento compatible con la lactancia. Al igual que el resto de las cefalosporinas, puede excretarse por la leche y alterar la flora intestinal del lactante.

Recomendación: No hay suficiente evidencia que evalúe la seguridad de este medicamento en el embarazo, particularmente durante la embriogénesis.

Ceftazidina: Categoría B.

Dosis: 1 a 2 gramos cada 8 a 12 horas.

Efectos fetales: Estudios en animales no han reportado mayores efectos teratogénicos. No hay estudios en humanos.

Efectos neonatales: No se han reportado efectos neonatales luego de la exposición a este producto luego del primer trimestre, parto y lactancia, pero como con las otras cefalosporinas hay un riesgo de cambiar la flora y producirse una enfermedad diarreica en el neonato.

Recomendación: No hay estudios que evalúen su seguridad en el embarazo. En caso de necesitar un medicamento con esta cobertura, se recomienda considerar alternativas más estudiadas.

Cefoperazona: Categoría B (cefalosporina de tercera generación).

Dosis: 2 a 4 gramos cada 12 horas según la severidad.

Efectos fetales: No se han reportado efectos teratogénicos en animales. Reportes de casos en humanos tampoco han informado efectos adversos ni teratogénicos. Este medicamento fue incluido en el estudio de casos y controles³² basado en el Registro Húngaro. No se reportaron efectos teratogénicos en el análisis grupal de las cefalosporinas evaluadas (OR 1.3 95% IC 0.9-1.8).

Efectos neonatales: No se han reportado efectos neonatales adversos al usarse este medicamento durante otros trimestres del embarazo, parto o lactancia.

Recomendación: Se acepta su uso durante cualquier período del embarazo.

Macrólidos

Eritromicina: Etilsuccinato o estearato. Categoría B.

Dosis: 250 a 500 mg VO cada 8 horas.

El Estolato produce alteraciones reversibles en la función hepática en alrededor del 10% de las gestantes que la consumen, por lo tanto no se recomienda su uso.

El paso transplacentario de este medicamento es impredecible y se alcanzan concentraciones muy bajas en miometrio y líquido amniótico, aunque los niveles tisulares del feto incrementan con dosis repetidas.

Efectos fetales: No se ha encontrado un incremento mayor de efectos teratogénicos en animales ni humanos. El Proyecto Perinatal Colaborativo no encontró malformaciones en 79 fetos expuestos en el primer trimestre. El reporte del Michigan Medicaid informó un total de 4.6% de malformaciones de 4.2% esperados de 6792 neonatos expuestos durante el primer trimestre¹³ Czeicel Andrew y otros en un estudio de casos y controles basado en el Registro Nacional Húngaro³³, no encontraron relación significativa entre el uso de la eritromicina durante el embarazo (incluyendo el primer trimestre) y malformaciones congénitas (OR 1.1 95% IC 0.9-1.4).

Efectos neonatales: No se han reportado efectos neonatales adversos con el uso de este medicamento durante otros trimestres del embarazo, parto y lactancia.

Recomendación: Se acepta su uso durante el embarazo, parto y lactancia.

Claritromicina: Categoría C.

Dosis: 500mg cada 12 horas VO o IV.

Efectos Fetales: Algunos estudios en animales encontraron una frecuencia aumentada de anomalías cardíacas, paladar hendido y pérdidas embrionarias. Una revisión retrospectiva de los datos de hospitales y farmacias³⁴ reportó 149 néonatos expuestos a la claritromicina durante el primer

trimestre sin encontrar un incremento mayor de efectos teratogénicos, 3.4% frente un 2.8% (95% IC, 0.5 – 6.3). Luego otro estudio prospectivo y multicéntrico controlado³⁵, que incluyó 122 gestantes expuestas a la claritromicina durante el primer trimestre, no encontró diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a malformaciones mayores y menores. Sin embargo la frecuencia de abortos fue significativamente mayor en los expuestos a Claritromicina, 14% versus 7% ($p=0.04$).

Efectos Neonatales: No hay estudios que evalúen los efectos sobre el lactante, sin embargo Sedlmayr y otros³⁶, demostraron el paso de este medicamento por la leche materna.

Recomendación: No se recomienda su uso durante el primer trimestre con base en los datos actuales. Se requiere más información para aclarar sus efectos en el primer trimestre.

Azítromicina: Categoría B.

Dosis: 500mg cada día por 3 días. En enfermedades de transmisión sexual: 1 gramo dosis única.

Efectos fetales: Estudios en animales no han reportado efectos teratogénicos. No se han reportado efectos teratogénicos en humanos.

Aunque su paso placentario ha sido variable, se han demostrado niveles del medicamento a nivel miometrial, líquido amniótico y placenta en cantidades considerables. A nivel del cordón umbilical los niveles fueron bajos³⁷.

Efectos neonatales: No se han reportado efectos adversos durante otros trimestres del embarazo, parto y lactancia.

Recomendación: Basado en estos datos la FDA clasifica este medicamento Clase B. No hay suficiente evidencia sobre su seguridad durante el primer trimestre del embarazo.

Clindamicina: Categoría B.

Dosis: 300mg VO cada 6 a 8 horas. 600 a 900mg cada 6 a 8 horas.

Efectos fetales: No se han reportado efectos teratogénicos en animales. No se han reportado efectos teratogénicos en humanos. La revisión del Michigan Medicaid no encontró un incremento mayor en 647 neonatos que se expusieron a la clindamicina durante el primer trimestre del embarazo¹³.

Efectos neonatales: No se han reportado efectos adversos en otros trimestres del embarazo o parto. No está contraindicado durante la lactancia. Sólo se ha reportado un caso de sangrado gastrointestinal en un neonato que lactaba mientras su madre consumía clindamicina, y que cedió luego de suspender la leche materna.

Recomendación: Basado en estos datos no se contraindica su uso en el embarazo y lactancia.

Aminoglicósidos: Categoría C.

Son clasificados categoría C por los efectos ototóxicos fetales descritos con dosis usuales durante tratamiento prolongado, especialmente con kanamicina y estreptomycin. La nefrotoxicidad también es un riesgo potencial cuando se usan estos medicamentos. Los niveles séricos en el feto luego de su aplicación continuada son de alrededor de 30% a 40% los niveles maternos^{3, 4, 9, 13}.

Gentamicina:

Dosis: 2 a 5 mg/Kg de peso, IM o IV en una a dos dosis diarias.

Se aconseja aplicarla en una, máximo dos, dosis por día, para disminuir toxicidad y costos y mejorar eficacia.

Efectos fetales: No se han reportado efectos teratogénicos en animales ni en humanos.

Efectos neonatales: No se han reportado efectos ototóxicos en los niños expuestos a la gentamicina durante la vida fetal. Sólo se ha reportado un caso de nefrotoxicidad cuando una gestante recibió por 10 días una dosis de 300mg por día de Ggentamicina^{3, 13}.

Hay relativamente poca información acerca de la excreción de este medicamento en la leche materna y sus efectos neonatales; sin embargo, se no se esperan efectos adversos en vista de su baja excreción por esta vía, y por la pobre absorción que se presenta por vía oral. Otro efecto conocido es la relajación y debilidad neuromuscular neonatal cuando se combina con medicamentos como el sulfato de magnesio.

Recomendación: No se contraindica su uso en embarazo a cualquier edad gestacional. Su indicación es para casos precisos y sólo cuando serías infecciones por gram negativos se estén sospechando. Ajustar adecuadamente la dosis. No se contraindica durante la lactancia.

Metronidazol: Categoría B.

Dosis: 250mg cada 8 horas por 5 días, 500mg cada 12horas por 5 días.

Efectos fetales: Hay controversia sobre su uso durante el embarazo. Aunque no se han reportado efectos teratogénicos en humanos luego del tratamiento con el metronidazol durante diferentes trimestres del embarazo, sin embargo por efectos mutagénicos y carcinogénicos descritos en animales, se recomienda no usar este medicamento durante el período de mayor sensibilidad que es el primer trimestre. En la revisión del Michigan Medicaid, no se encontró un número significativamente mayor de malformaciones en 2445 neonatos reportados cuyas madres habían recibido

metronidazol durante el primer trimestre¹³. El programa Tennessee Medicaid reportó el resultado de 1322 mujeres expuestas durante el período periconcepcional controladas con otro grupo de mujeres no expuestas, y no se encontró un incremento estadísticamente significativo (RR 1.2; 95% IC 0.9-1.6)¹³. Su uso vaginal tampoco ha reportado efectos teratogénicos ni mutagénos hasta la fecha, además, los niveles séricos luego de su uso vaginal son menores de 5% comparados con el uso oral. Un meta-análisis³⁸ publicado en 1995, tampoco encontró un incremento significativo de efectos teratogénicos (OR 0.96 95% IC 0.75 – 1.22). Sin embargo, la CDC, la FDA y algunos autores recomiendan no usar este medicamento en ninguna de sus presentaciones durante el primer trimestre por los efectos producidos en animales.

Efectos neonatales: Aunque sólo se ha reportado un caso de diarrea en un lactante mientras su madre recibía metronidazol, la Academia Americana de Pediatría recomienda interrumpir la lactancia 12 a 24 horas luego de una dosis de 2 gramos VO en espera de su depuración. Un estudio controlado comparó los efectos de metronidazol, ampicilina y placebo en los lactantes de madres que tomaban estos medicamentos³⁹. No encontró efectos adversos en los tres grupos de lactantes.

Recomendación: Por los efectos mutagénicos y carcinogénicos mencionados en animales y estudios in vitro, aunque no reportados en humanos, se ha recomendado evitar su uso durante el primer trimestre y durante la lactancia, debido a que pasa en grandes cantidades por la leche materna y se desconocen posibles efectos.

Fluoroquinolonas: Ciprofloxacina, norfloxacina. Categoría C.

Dosis: 500 a 1000 mg por día VO.

Efectos fetales: No se han reportado efectos teratogénicos en animales, pero múltiples dosis produjeron lesiones permanentes sobre cartílagos de extremidades que soportan peso. Además, por su efecto sobre la DNA girasa, puede teóricamente producir un efecto mutagénico sobre el feto.

Múltiples revisiones no han identificado efectos teratogénicos sobre neonatos expuestos durante el primer trimestre. El seguimiento prospectivo de 509 neonatos expuestos durante el primer trimestre reportados por el *European Network of Teratology Information Services* (ENTIS), concluyó que no hubo un incremento significativo de malformaciones. En 1998, el grupo Motherisk presentó un estudio multicéntrico prospectivo controlado con 200 casos expuestos a ciprofloxacina, norfloxacina y ofloxacina durante el primer trimestre. No se encontró un incremento significativo (RR 0.85 95% IC 0.21 – 3.49) de malformaciones fetales. Los resultados sin embargo, presentaron una tendencia a presentar mayor número de abortos sin ser estadísticamente significativo (RR 0.45 95% IC 0.98 – 20.57). No se encontraron efectos articulares; sin embargo, no fueron evaluados con resonancia magnética o alguna otra metodología específica.

Efectos neonatales: Las alteraciones articulares reportadas en algunos estudios humanos y en animales, no han sido reproducidos en otros estudios incluyendo el presentado por el grupo Motherisk.

Por la excreción comprobada de estos medicamentos en la leche materna, no se recomienda la lactancia durante su consumo, al menos por 36-48 horas antes de la última dosis.

Recomendación: Por los riesgos reportados en animales, algunos casos de lesiones osteoarticulares en humanos expuestos a estos medicamentos durante el embarazo, y finalmente las alternativas terapéuticas con otros antibióticos, no se debe prescribir ninguna fluoroquinolona durante el embarazo, parto y lactancia, excepto en los casos en donde los beneficios superen los riesgos¹³. Los efectos reportados tanto durante el embarazo y lactancia incluyen en la actualidad a todas las fluoroquinolonas.

Nitrofurantoina: Categoría B.

Dosis: 100mg cada 6 horas. VO.

Efectos fetales: No se han reportado efectos teratogénicos en animales. La revisión del Michigan Medicaid no reportó un incremento de efectos teratogénicos en 1292 neonatos expuestos durante el primer trimestre a la Nitrofurantoina. Czeize Adrew y otros⁴⁰, con datos basados en el Registro Nacional Húngaro, no encontraron mayor incidencia de malformaciones mayores (2.8%) entre las gestantes que consumieron nitrofurantoina en el embarazo, frente a los controles (3.4%).

Efectos neonatales: Hay poca excreción del medicamento en la leche materna. No se han reportado efectos adversos durante la lactancia. Su uso en el último trimestre puede asociarse a hiperbilirrubinemia neonatal. Se recomienda no usar el medicamento en el último trimestre por su interferencia con la glutatión reductasa pudiendo producir hiperbilirrubinemia neonatal y anemia hemolítica en el neonato. En pacientes con deficiencia de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, puede producir anemia hemolítica también.

Recomendación: No se contraindica su uso durante el embarazo evitándolo en el último trimestre. No se contraindica durante la lactancia. Por sus bajos niveles séricos, no se recomienda usarla en casos donde se sospeche bacteremia, o casos severos como la pielonefritis.

Infecciones parasitarias

Metronidazol: ver sección antibióticos para el tratamiento y profilaxis de las infecciones en el embarazo.

Pamoato de pirantel: Categoría C.

Dosis: 11mg por kilogramo de peso, en una sola toma VO.

Efectos fetales: No se han reportado estudios en humanos. No se han reportado efectos teratogénicos en animales.

Efectos neonatales: No hay datos disponibles sobre la lactancia.

Recomendación: Recomendada cuando el beneficio supera los posibles riesgos a razón del desconocimiento de sus efectos.

Mebendazol: Categoría C.

Dosis: 200mg cada 12 horas por 3 días; 5mg dosis única

Efectos fetales: Existe controversia y preocupación por su uso en embarazo porque se han reportado efectos teratogénicos en embriones de ratas expuestas a este medicamento, sin embargo no se han presentado los mismos efectos en conejos y otras especies de animales. De Silva y otros⁴¹ publicaron un estudio de casos y controles, en el cual no se reportó mayor frecuencia de malformaciones que el grupo control (OR 1.66; 95% IC 0.81–3.56). Reportes de casos han tenido las mismas conclusiones. En la revisión del Michigan Medicaid, no se reportó un incremento significativo de malformaciones en 64 neonatos expuestos durante el primer trimestre. Finalmente Diav Citrin⁴² y otros presentaron otro estudio de cohortes en donde no encontraron efectos teratogénicos de este medicamento frente a los controles ($p=0.478$ RR 1.94 95% IC 0.47-8.0)⁵⁶.

Efectos neonatales: Hasta ahora no hay efectos neonatales importantes descritos con el uso de este medicamento durante otros trimestres y durante la lactancia.

Recomendación: Basados en los estudios citados, junto con la asociación de una disminución de resultados perinatales adversos (menor frecuencia de anemia, parto pretérmino y bajo peso al nacer en poblaciones subdesarrolladas e infestadas de parásitos) cuando se usan estos medicamentos, la DMS y otros autores consideran aceptable la prescripción de este medicamento puesto que los riesgos son superados por los beneficios. Además los riesgos pueden ser aún menores si se evita su uso durante el primer trimestre. No hay necesidad de suspender la lactancia^{43,44}.

Fluconazol: Categoría C.

Dosis: 50 a 400mg dosis única.

Efectos fetales: Se han reportado efectos teratogénicos en ratas. Reportes de casos con dosis de 400mg o más, han producido malformaciones congénitas (craneosinostosis, paladar hendido, traqueomalacia). Pierpaolo y otros⁴⁵ publicaron un estudio de cohortes con dosis variable entre 50 y 200mg (n=226) como dosis única o múltiple. No encontraron mayor frecuencia de malformaciones congénitas (OR 1.07 95% IC 0.41- 2.77), aborto espontáneo o parto pretérmino. Sorensen y otros⁴⁶ publicaron un estudio de casos y controles en donde 121 gestantes expuestas a este medicamento en el primer trimestre no presentaron mayor frecuencia de malformaciones congénitas que el grupo control (OR 0.65, 95% IC 0.24-1.77).

Efectos neonatales: Ninguno reportado.

Recomendación: No hay contraindicación para su uso durante la lactancia. A pesar de los estudios citados, no se recomienda su uso en el primer trimestre por la teratogenicidad reportada en animales y los casos ocasionales informados en fetos humanos. No se recomiendan dosis mayores de 400mg. Se recomienda evitarlo en el primer trimestre excepto que los beneficios superen los riesgos.

MEDICAMENTOS PARA LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS

Esquema sugerido de manejo de los trastornos hipertensivos del embarazo. Otros medicamentos pueden ser utilizados por condiciones específicas asociadas.

HIPERTENSIÓN CRÓNICA O AGUDA SIN CRISIS		HIPERTENSIÓN AGUDA (crisis hipertensiva)	
Primera línea	Alfametildopa	Primera línea	Nifedipina – Hidralazina Labetalol
Segunda línea	Nifedipina Labetalol	Segunda línea	Nitroprusiato Metoprolol

Alfametildopa: Categoría B.

Dosis: 250 a 3 gramos por día.

Efectos fetales: En el reporte del Michigan Medicaid se informaron 242 neonatos expuestos durante el primer trimestre a la metildopa; de 10 casos de malformaciones esperados en ese grupo, se encontraron 11 casos. No se encontró algún tipo de malformaciones específicas^{9,13}.

Efectos neonatales: Al ser un medicamento con gran afinidad y unión a proteínas, su absorción en la leche materna no es importante y además no se han reportado efectos adversos, por lo tanto se considera compatible con la lactancia. No se han reportado efectos cuando se consume este medicamento durante otro período diferente de la gestación. Se han reportado algunos casos de disminución de la presión arterial sistólica en algunos neonatos durante los primeros dos días de vida, sin repercusión. Hay seguimiento de los niños expuestos hasta más de 5 años, sin

encontrarse alteraciones en el crecimiento o en la inteligencia⁴⁷. Algunos reportes no constantes han informado una disminución en el perímetro cefálico sin repercusión clínica¹.

Recomendación: Aunque no hay estudios controlados, la ausencia de efectos teratogénicos según los datos reportados y los beneficios obtenidos con el uso de este medicamento, ha hecho de la metildopa un medicamento esencial y aceptado para su uso durante el embarazo y lactancia, siendo el de primera elección cuando se hace el cambio durante el período periconcepcional de otro antihipertensivo no aceptado en embarazo.

Por ser un medicamento eficaz para el control de la presión arterial y seguro tanto para la gestante como para el feto, se considera el medicamento de elección para el control de la hipertensión arterial crónica en gestantes.

Betabloqueadores

Categoría C

Algunos betabloqueadores estudiados ampliamente se han asociado a bajo peso al nacer, retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), mortalidad perinatal y efectos teratogénicos. En general los bloqueadores beta con efecto mixto sobre los receptores alfa presentan menos efectos adversos sobre el crecimiento fetal.

Labetalol: Bloqueador alfa y beta

Dosis: 300mg/ día. Máximo 2.4 gramos/día.

Efectos fetales: La revisión del Michigan Medicaid (1985-1992) reportó 29 neonatos expuestos al labetalol durante el primer trimestre; 4 presentaron malformaciones mayores frente a uno esperado¹³. Otros factores como la propia enfermedad de la madre o la asociación de otros medicamentos pueden estar relacionados con el resultado. En 1987¹ se publicó un artículo de un estudio controlado con placebo, en el cual el grupo bajo tratamiento con labetalol presentó más bajo peso al nacer. Posteriormente, un estudio aleatorizado⁴⁸ con 263 pacientes en quienes se utilizó metildopa, labetalol n=86 (300mg/día; máximo 2.4g/día), o placebo entre las 6 y 13 semanas de gestación. No encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto peso al nacer, incidencia de RCIU, edad gestacional al parto o la circunferencia cefálica. En otro estudio, de carácter multicéntrico y doble ciego, se aleatorizaron 152 pacientes entre placebo y labetalol entre las semanas 20 a 38 de gestación. Los resultados mostraron una frecuencia similar de RCIU e hipoglicemia neonatal entre los dos grupos⁴⁷.

Efectos neonatales: Se han reportado algunos casos individuales de hipoglicemia, bradicardia e hipotensión neonatal con el uso periparto o prologado de este medicamento durante el embarazo. No se contraindica su uso durante la lactancia. Tiene alta afinidad por las proteínas y se excreta poco por la leche materna.

Recomendación: A pesar de que estos últimos estudios de mejor calidad metodológica no evidenciaron efectos adversos con el uso de este medicamento durante el embarazo, los efectos adversos descritos previamente, junto con otros escasos reportes de hipoglicemia y bradicardia neonatal, son el fundamento para que actualmente se considere al labetalol como el betabloqueador de elección entre su grupo, sin embargo se aconseja vigilancia del crecimiento prenatal y los efectos neonatales reportados.

Metoprolol: Categoría C. Bloqueador beta.

Dosis: 50 a 200mg en una a dos dosis por día.

Efectos fetales: No se han descrito efectos teratogénicos en animales. En el informe del Michigan Medicaid se registraron 52 neonatos expuestos durante el primer trimestre, tres de ellos presentaron malformaciones mayores de dos casos esperados¹³. En la evaluación de los cambios hemodinámicos en 9 gestantes con el uso del Metoprolol, no se encontraron efectos sobre el flujo en el espacio intervilloso⁴⁹. En una evaluación descriptiva, 57 pacientes expuestas al metoprolol desde la semana 13 a la 41 se compararon simultáneamente con otro grupo expuesto a la hidralazina (n=44) desde la semana 12 hasta la 40, mostrando menor incidencia de mortalidad perinatal y de RCIU en el grupo tratado con metoprolol. Una evaluación retrospectiva de un grupo de neonatos con muy bajo peso al nacer encontró una mortalidad perinatal mayor entre los que prenatalmente habían recibido metoprolol o propranolol frente a los que habían recibido metildopa o clonidina.

Efectos neonatales: No se han reportado efectos adversos neonatales cuando se exponen durante edades gestacionales mayores al segundo trimestre avanzado. Aunque tiene alta secreción en la leche materna por su baja afinidad a las proteínas, no se han reportado efectos adversos en los lactantes. A pesar de esto, algunos autores aconsejan prevenir posibles efectos adversos como bradicardia atrasando la lactancia por 3 a 4 horas luego de tomar el medicamento.

Recomendación: Aunque no tiene efectos teratogénicos demostrados y las descripciones que asocian este medicamento con RCIU no corresponden a estudios controlados, la falta de estos últimos no permite conclusiones claras. Finalmente el efecto demostrado con otros betabloqueadores es el fundamento para la recomendación general con respecto al uso de estos medicamentos: usarlos sólo cuando el beneficio supera los riesgos potenciales, usarlos luego del segundo trimestre temprano y vigilar el crecimiento fetal, como recomendaciones básicas. Su uso durante la lactancia no esta contraindicado.

Otros Beta Bloqueadores

Propranolol, atenolol

Categoría C.

Efectos fetales: No hay efectos teratogénicos reportados. En la revisión del Michigan Medicaid de 274 neonatos expuestos durante el primer trimestre no se evidenciaron efectos teratogénicos mayores frente a los esperados (11 encontrados y 12 esperados). Estudios no controlados han asociado en forma repetida a estos medicamentos con RCIU, bajo peso al nacer, hipoglicemia, bradicardia, depresión respiratoria neonatal y disminución de la reactividad en el monitoreo fetal^{9, 13}. Un estudio de cohortes⁵⁰ encontró una disminución significativa del peso neonatal ($P < 0.01$) en los expuestos al atenolol durante el período periconcepcional y primer trimestre de embarazo, frente a los controles.

Efectos neonatales: El consumo de este medicamento durante períodos prolongados y alrededor del parto se ha asociado a bradicardia e hipoglicemia neonatal. El propranolol tiene menor paso por la leche materna que el atenolol y no se han reportado efectos adversos durante la lactancia mientras la madre recibe este medicamento, el cual es aprobado por la Academia Americana de Pediatría para su uso durante ese tiempo. De todas formas se debe educar a la madre y vigilar posibles efectos de los betabloqueadores (depresión respiratoria, bradicardia o hipoglicemia). Con respecto al atenolol, tiene menor unión a las proteínas y su paso por la leche es mayor. Se reportó un caso de hipotermia, cianosis y bradicardia en un neonato de 5 días de nacido. A pesar de todo esto, la Academia Americana de Pediatría considera aceptable el uso de este medicamento durante la lactancia con las recomendaciones y educación a la madre necesarias para prevenir e identificar los efectos adversos betabloqueadores.

Recomendación: No se recomienda el uso de este medicamento en el embarazo a menos que los beneficios sean superados por los riesgos. La decisión de su uso requiere del consentimiento de la gestante. En caso de uso, para disminuir los efectos secundarios utilizarlo luego del segundo trimestre avanzado y vigilar el crecimiento fetal y permanecer alerta a los efectos secundarios neonatales.

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

Estos medicamentos ampliamente usados en el embarazo no parecen tener efectos teratogénicos excepto por algunos reportes que se mencionarán posteriormente, por el contrario, son más comunes los efectos adversos maternos como la hipotensión rápida y severa con repercusión materna y fetal. A pesar de estos datos, estos medicamentos, específicamente la Nifedipina, han mostrado su eficacia en reducir la presión arterial en gestantes hipertensas. Estos efectos se han visto potenciados cuando se combina con el sulfato de magnesio parenteral en el tratamiento de la preeclampsia y el trabajo de parto pretérmino.

Nifedipina: Categoría C.

Dosis: 10mg cada 6 horas. Máximo 120mg por día.

Efectos fetales: Efectos teratogénicos se reportaron en estudios en ratas. En treinta y siete neonatos expuestos durante el primer trimestre reportados por el Michigan Medicaid no se encontró incremento en efectos teratogénicos con respecto a los esperados. Estudios sobre la circulación utero-placentaria no han revelado alteraciones en este lecho luego de la medicación con nifedipina^{9, 13}. Un estudio aleatorizado en donde se formuló nifedipina más reposo versus reposo únicamente en pacientes preeclámpticas entre la semana 26 a 36, no encontró mayor incidencia entre los dos grupos en cuanto bajo peso al nacer⁵¹. Otro estudio de cohortes prospectivo⁵² no reveló efectos teratogénicos estadísticamente mayores al grupo control ($P=0.27$).

Efectos neonatales: Sólo un estudio ha evaluado la secreción de este medicamento o sus metabolitos en la leche materna, sin embargo no se ha evaluado su nivel en la sangre neonatal. Por la mínima cantidad excretada en la leche materna (menos del 5% de la dosis terapéutica) y la ausencia de efectos reportados, la Academia Americana de Pediatría la considera compatible con la lactancia materna. Algunos autores recomiendan para prevenir y disminuir más aún los posibles efectos secundarios, lactar 3 a 4 horas luego de ingerir el medicamento. Los efectos de la Nifedipina de larga acción se evaluaron en un estudio aleatorizado multicéntrico con 138 gestantes en total^{53, 54} sin encontrarse beneficios en ese grupo evaluado de gestantes, pero tampoco efectos adversos.

Recomendación: Aunque es un medicamento seguro y no se han reportado efectos teratogénicos con su utilización durante el embarazo, no se sabe lo suficiente de los efectos a largo plazo, por lo tanto se aconseja iniciar su uso en los pacientes que persisten con presión alta y no ha cedido a otros medicamentos. Se recomienda entonces como agente de segunda línea.

No se recomienda su uso sublingual por los efectos hipotensores erráticos severos y prolongados.

Verapamilo: Categoría C

Dosis: 80 a 120mg cada 8 horas.

Efectos fetales: No se han reportado efectos teratogénicos en animales. En ratas fue embriocida. La revisión del Michigan Medicaid no encontró incremento en efectos teratogénicos en 76 neonatos expuestos durante el primer trimestre¹³. Un estudio de cohortes⁵¹ no reveló incremento de efectos teratogénicos ($P=0.27$) en 32 pacientes expuestas al verapamilo durante el primer trimestre. Hay algunos trabajos en cuanto al uso del verapamilo IV en casos de preeclampsia con disminución importante de la presión arterial materna.

Efectos neonatales: Los informes que existen sobre el paso de este medicamento por la leche materna son variables, al igual que los reportes sobre los niveles del medicamento y sus metabolitos en la sangre del lactante, sin embargo, no se han reportado efectos adversos. Finalmente, la Academia Americana de Pediatría considera este medicamento no contraindicado durante la lactancia⁵⁵.

Recomendación: En vista de la escasa literatura sobre los posibles efectos tanto a corto como a largo plazo, no se recomienda este medicamento excepto en los casos en que por una patología específica se considere necesario. Su indicación más precisa es en el control de la presión arterial alta en el puerperio. No se contraindica en la lactancia.

Nimodipina, isradipina, felodipina: Categoría C.

Efectos fetales: La Nimodipina es teratogénica en conejos, al igual que la felodipina. En el estudio de cohortes expuesto previamente⁵², de 81 neonatos expuestos durante el primer trimestre a la nimodipina (11%) y la felodipina (1%), ninguno presentó efectos teratogénicos mayores que el grupo control.

El isradipino no ha evidenciado efectos teratogénicos en animales. Con el uso por poco tiempo durante el embarazo, estudios descriptivos y un estudio aleatorizado y controlado no evidenció efectos adversos fetales ni neonatales⁵⁶. Con una dosis de 2.5 a 5mg dos veces al día no se mostraron efectos hemodinámicos adversos en el lecho utero-placentario. Finalmente, el uso intravenoso del isradipino para el tratamiento de crisis agudas de hipertensión en las gestantes ha mostrado ser eficaz y seguro⁵⁷.

Efectos neonatales: En cuanto a la Nimodipina, no se ha descrito estudios que evalúen los posibles efectos adversos en el lactante. Basado en limitados conocimientos, la Nimodipina tiene mínima excreción en la leche materna⁵⁴.

No hay reportes sobre los efectos neonatales de isradipina o felodipina, como tampoco sobre su excreción en la leche materna.

Recomendación: No se recomienda el uso de la nimodipina, isradipina o felodipina en embarazo basado en los pobres conocimientos sobre sus efectos fetales y neonatales, por lo tanto mientras no exista una indicación precisa, se optará por medicamentos más evaluados.

Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (ECA): Categoría D.

Aunque en general los medicamentos antihipertensivos son seguros, los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores II de la angiotensina, tienen comprobados efectos adversos neonatales y su uso no está recomendado durante el embarazo^{3,5,8}.

Efectos fetales: Su uso durante el segundo y tercer trimestre puede resultar en oligohidramnios, RCIU, malformaciones óseas, hipoplasia del hueso craneal, falla renal neonatal, contractura esquelética, hipoplasia pulmonar y muerte perinatal. Por el contrario algunos reportes no han encontrado efectos adversos durante el primer trimestre. En la revisión del Michigan Medicaid del uso de captopril, enalapril y lisinopril durante el primer trimestre, no se encontraron un incremento significativo en malformaciones mayores en 82, 40 y 15 neonatos expuestos respectivamente. Otros estudios han revelado los mismos resultados negando efectos teratogénicos con el uso de los inhibidores de la ECA en el primer trimestre³⁵.

Efectos neonatales: Los neonatos expuestos a estos medicamentos durante el segundo y tercer trimestre pueden presentar hipotensión severa e hipoperfusión renal resultando en falla renal neonatal inclusive irreversible. En cuanto a la lactancia, la Academia Americana de Pediatría no contraindica el uso de estos medicamentos en vista de no haber efectos adversos reportados y de los mínimos niveles de ellos y sus metabolitos encontrados en la leche materna⁴⁰.

Clonidina: Categoría C.

Efectos fetales: Hay pocos reportes para obtener conclusiones y recomendaciones claras. En la revisión del Michigan Medicaid no se observó un número mayor de malformaciones mayores en 59 neonatos expuestos durante el primer trimestre^{9,13}.

Efectos neonatales: En los pocos casos analizados no se ha reportado efectos adversos neonatales. A pesar de pasar en forma considerable por la leche materna, no se han reportados efectos adversos en lactantes, sin embargo los pocos reportes del tema, no permiten obtener claras conclusiones.

Recomendación: Aunque no se han reportado efectos adversos, los datos son escasos para recomendarlos en las gestantes y en el período de la lactancia. En conclusión no se recomienda su uso durante el embarazo y lactancia a menos que sea claramente necesario.

Nitroprusiato: Categoría C.

Dosis: Se inicia con 0.5mg/Kg/minuto se incrementa según respuesta.

Efectos fetales: No se ha asociado con efectos teratogénicos. En la actualidad se encuentra como una alternativa de segunda línea para el manejo de la crisis hipertensiva en el embarazo, y más comúnmente en el periparto. Sólo se han reportado bradicardias como efecto adverso fetal y neonatal. La intoxicación con cianuro y la acidosis resultante son riesgos potenciales, presentados en animales, cuando se usa por períodos prolongados (mayores de 6 horas) continuamente^{9,13}.

Efectos neonatales: No se han reportado efectos adversos neonatales por el uso de este medicamento en el embarazo, sin embargo es escasa la información sobre este tema.

Recomendación: Por tener un efectivo hipotensor de rápido inicio y control, y la seguridad materna y fetal según los datos conocidos, se recomienda como medicamento de segunda línea, por períodos de tiempo cortos y para crisis hipertensivas que no han cedido con los medicamentos de primera línea.

Hidralazina: Categoría C. Actualmente no se consigue en nuestro medio.

Dosis: Bolo IV de 10mg cada 15 20 minutos. Máximo 30mg.

Efectos fetales: No se han reportado efectos teratogénicos. Reportes del Proyecto Perinatal Colaborativo y la revisión del Michigan Medicaid no han reportado efectos teratogénicos con el uso de este medicamento durante el primer trimestre. Se han reportado algunos casos de síndrome tipo *lupus eritematoso sistémico* en la madre. Su uso principal se ha basado en el tratamiento de crisis hipertensivas principalmente, y en algunos casos ha causado hipotensiones maternas importantes con signos de sufrimiento fetal¹³. Un estudio publicado en 1995⁵⁸, no encontró efectos adversos sobre la circulación fetal. Algunos de estos efectos secundarios se pueden prevenir con hidratación materna adecuada.

Efectos neonatales: No hay datos claros sobre efectos del medicamento sobre el estado neonatal. No se contraindica su uso durante la lactancia.

Recomendación: Es un medicamento de primera línea en el tratamiento de la hipertensión aguda y severa en el embarazo.

MEDICAMENTOS PARA PATOLOGIA NEUROLOGICAS

Epilepsia

Efectos fetales de los medicamentos antiepilépticos:

El Primer artículo publicado sobre los efectos teratogénicos de los medicamentos antiepilépticos (MAE) fue publicado en 1968(59). Aunque algunas patologías específicas fueron relacionadas con cada medicamento, existen varias características comunes para este grupo de sustancias que ha llevado a conferirles el nombre de "síndrome anticonvulsivante fetal" (SAF), el cual incluye malformaciones de labio y paladar, cardiopatías congénitas y anomalías faciales y digitales. La espina bífida es una malformación específicamente relacionada con el consumo del ácido valproico y la carbamazepina durante el primer trimestre⁶⁰.

La frecuencia de las malformaciones congénitas en la población general es del 3%⁶¹ mientras que en los fetos expuestos a los medicamentos antiepilépticos de primera generación esta frecuencia ha sido reportada recientemente entre 6 al 9%⁶⁰, y este riesgo se puede ver incrementado con el uso simultáneo de varios de estos medicamentos, es decir, politerapia de medicamentos anticonvulsivantes⁶⁰. El mayor riesgo de teratogenicidad está durante el primer trimestre, principalmente desde al tercera a décima semana de gestación, sin embargo el uso durante períodos posteriores ha reportado alteraciones del crecimiento y aún del comportamiento, funciones cognitivas y algunos defectos faciales.

Malformaciones mayores:

La espina bífida es una de las malformaciones más conocidas, y se relaciona más comúnmente con dos medicamentos, ácido valproico y carbamazepina. El Estudio Prospectivo Europeo sobre la teratogenicidad en humanos asociada a la epilepsia y su tratamiento, encontró un riesgo de espina bífida con el uso del ácido valproico hasta del 3.8%⁶², pudiendo ser más alta, como lo demostró un estudio de cohortes que encontró que de los fetos expuestos al ácido valproico durante el primer trimestre, 5% presentaron espina bífida, y 1% de los expuestos a la carbamazepina. La frecuencia de otros defectos del tubo neural no está incrementada⁶³.

Los defectos cardíacos están relacionados con todos los MAE y son principalmente defectos del septo interventricular y auricular, tetralogía de Fallot, coartación de aorta, ductus arterioso persistente y estenosis pulmonar.

Otras malformaciones mayores relacionadas con todos los MAC son labio y paladar hendido e hipospadias.

DEFECTOS CONGÉNITOS COMUNES PARA LOS MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS

MALFORMACIÓN	POBLACIÓN GENERAL	FETOS EXPUESTOS
Cardiopatías	0.5-1%	1.5-2%
Labio y Paladar hendido	0.15%	1.4%
Espina bífida	0.1%	1-5% (AV) 0.5-1% (CZ)
Urogenitales (hipospadias)		1.7%

El llamado síndrome hidantóinico, que se presenta en un 10% de los fetos expuestos a la fenitoina, no es un síndrome propio de este medicamento, puesto que con frecuencia similar lo pueden producir la carbamazepina, el fenobarbital, el ácido valproico y la primidona. Las características de este síndrome son los defectos digitales, como hipoplasia de huesos digitales de la mano y agenesia de uñas y los defectos craneofaciales como hipotelorismo, pliegues del epicanto, hipoplasia nasal, puente nasal plano e implantación baja de las orejas y del pelo.

Aunque un grupo de nuevos medicamentos se han introducido para el tratamiento de la epilepsia desde aproximadamente 10 a 15 años (vigabatrín, lamotrigina, topiramato, tiagabina y levetiracetam) su experiencia en el embarazo no esta clara⁵⁸.

En vista del claro efecto teratogénico de los antiepilepticos de primera generación, algunos autores⁵⁹, el consenso sobre guías de manejo preconcepcional en mujeres con epilepsia publicado en la revista *Neurology*⁶⁴ y considerado de igual forma por la Academia Americana de Neurología en 1996⁶⁰, han sugerido suspender el medicamento durante el período periconcepcional y hasta completar el primer trimestre si no ha presentado episodios en los últimos dos años y presenta un EEG normal. Algunos estudios como el de Holmes y otros⁶⁵ reportaron igual frecuencia de malformaciones entre las gestantes epilépticas que no consumen medicamentos antiepilepticos con un grupo de control, apoyando el efecto del medicamento por encima de la enfermedad misma. Otra razón para apoyar la supresión del medicamento durante el primer trimestre en las circunstancias mencionadas es considerar que la frecuencia de las convulsiones es mayor durante el último trimestre (1 a 2%), que en el primero, por lo tanto, esta frecuencia es mucho menor que el incremento de las malformaciones.

Aunque la absorción de estos medicamentos no está afectada durante el embarazo, los vómitos y náuseas durante el primer trimestre interfieren con la ingestión de los medicamentos, por lo que la vía rectal ofrece una adecuada biodisponibilidad a la carbamazepina, fenitoína, ácido valproico y la lamotrigina⁶⁰.

Estudios iniciales relacionaron el uso del fenobarbital, carbamazepina e hidantoína con microcefalia y RCIU, sin embargo la frecuencia de estos hallazgos no fue mayor con el uso individual de cada uno de ellos, asumiendo que la politerapia estaría más relacionada con estos hallazgos⁶¹.

El fenobarbital es el medicamento más relacionado con la disminución del nivel de inteligencia, sin embargo la fenitoína y la politerapia aportan su parte. Se han reportado dificultades con la expresión y comprensión del lenguaje, como también con alteraciones del comportamiento en la vida adulta. Sin embargo, estos efectos no ha sido comprobados y la asociación de otros factores como las anomalías mayores, el nivel educacional de la madre, las relaciones interpersonales con la madre, pueden alterar los resultados encontrados, por lo tanto, la frecuencia, la severidad y menos aún, la predicción de estos efectos en las gestantes que consumen los MAE, es plenamente desconocido⁵⁹.

Efectos neonatales: Los hijos de madres epilépticas tienen mayor riesgo de presentar epilepsia. Los trastornos hemorrágicos neonatales se presentan principalmente con el uso del fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, ácido valproico y primidona, mediado por el efecto competidor con la vitamina K en el transporte placentario. La sedación y abstinencia con el uso de estos medicamentos durante la lactancia, se han presentado básicamente con tres MAE: fenobarbital, etosuximida y primidona. El ácido valproico y la fenitoína por su alta unión a las proteínas pasa en pocas cantidades a la leche materna por lo que no se contraindican durante la lactancia. La carbamazepina pasa en moderadas cantidades a la leche materna y la OMS y la Academia Americana de Pediatría no la contraindican pero si refuerzan los cuidados durante su tratamiento.

Recomendación: Educación sobre la fertilidad a la población epiléptica. Evaluar en el período periconcepcional concomitantemente con el neurólogo y decidir conjuntamente la supresión temporal de la medicación, iniciar ácido fólico como preventivo idealmente desde antes de la concepción, usar la mínima dosis necesaria del MAE, evitar al máximo la politerapia, evaluar la alfafetoproteína sérica materna, realizar ecografía de detalle, recomendar vitamina K 10 - 20mg por día a la gestante en el último mes del embarazo.

Evitar fenobarbital, etosuximida y primidona durante la lactancia por su paso al lactante y la posible sedación y síntomas de abstinencia al suspender la lactancia.

Los nuevos MAC

Con respecto a estos nuevos medicamentos no se tienen conclusiones claras aún, debido a los limitados datos clínicos. El más estudiado de estos medicamentos es la lamotrigina. No se han reportado efectos teratogénicos en animales. Se ha reportado en ratas un retardo en la osificación y restricción en el crecimiento. Un registro internacional de la exposición durante el embarazo a la lamotrigina⁶⁶, no encontró incremento significativo en la frecuencia de los defectos congénitos (6.5%) en 123 neonatos expuestos en el primer trimestre.

Migraña

Los medicamentos utilizados en esta patología son generalmente los mismos independientemente del tipo de migraña (con o sin aura). Como los medicamentos específicos para la migraña han sido menos estudiados que los analgésicos comunes, se recomienda iniciar el tratamiento con analgésicos más evaluados (ver medicamentos analgésicos), si luego de esta medida no mejora se considerará el uso de al menos uno de los inhibidores de la serotonina más estudiados.

Sumatriptán: Categoría C.

Dosis: 50mg, máximo 100mg en el día.

Efectos fetales: Se reportaron efectos letales y teratogénicos sobre embriones de conejos pero ninguno de estos efectos se presentaron en embriones de ratas.

En un estudio publicado en la revista *Teratology*⁶⁷ donde se incluyeron 86 fetos expuestos al sumatriptán durante el primer trimestre, no se encontró un incremento en la frecuencia de malformaciones mayores con respecto al grupo control.

El Registro Danés⁶⁸ evaluó la relación entre el sumatriptán durante el embarazo y el riesgo de parto pretermo y bajo peso al nacer, encontrando una relación positiva estadísticamente significativa para ambas variables: OR 6.3, 95% IC 1.2-32.0 y OR 3.0, 95% CI 1.3-7.0 respectivamente.

Un estudio sobre la evidencia disponible del uso del sumatriptán en el embarazo⁶⁹ publicado luego de que el estudio retrospectivo basado en el Registro Médico de Nacimiento de Dinamarca encontrara un incremento significativo entre el uso del sumatriptán y parto pretérmino y bajo peso al nacer, concluyó que no hay evidencia para estos efectos específicos reportados, parto pretérmino ni tampoco bajo peso al nacer. Tampoco se encontró incremento de efectos teratogénicos pero aclaran que no se realizó una evaluación exhaustiva para definir este punto. Finalmente una revisión sistemática⁷⁰ que fue publicada con el objetivo de identificar la información sobre la seguridad del uso de este medicamento en el embarazo, descarta un incremento teratogénico significativo, sin embargo concluye que los datos obtenidos no son suficientes para descartar incrementos pequeños de malformaciones.

Efectos neonatales: No se han reportado efectos adversos neonatales. Aunque el medicamento pasa en mínimas cantidades en la leche materna y la dosis neonatal absorbida es todavía menor, se aconseja eliminar la leche recogida dentro de las 8 horas siguientes a la medicación con sumatriptán.

Recomendación: A pesar de los datos recolectados, se considera que no hay aún información suficiente como para recomendar este medicamento libremente, y de primera línea en casos de migraña en embarazo. Considerarlo luego del fracaso de las medidas físicas y el uso de medicamentos analgésicos más estudiados.

PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS

Hipotiroidismo - Levotiroxina, lioironina, L-tiroxina sódica, Levotiroxina. Categoría A.

Levotiroxina: Categoría A.

Dosis: 50 – 200 microgramos (mcg) idealmente en una sola toma en ayunas.

Efectos fetales: No se han reportado efectos teratogénicos más frecuentes con el uso de este medicamento en el primer trimestre del embarazo. En la revisión del Michigan Medicaid se reportaron 25 (4.5%) malformaciones mayores en 554 neonatos expuestos a la levotiroxina durante el primer trimestre, de 24 casos esperados. Otros reportes descriptivos han encontrado resultados similares. Se considera además que los efectos fetales son mayores sino se hace el reemplazo de esta hormona^{9, 13}.

Efectos neonatales: Aunque se ha verificado que pasan dosis menores del medicamento a la sangre fetal, sus niveles no son considerados de riesgo para producir hiperestimulación tiroidea. No se han reportado anomalías neonatales. No se contraindica su uso durante la lactancia.

Recomendación: Medicamento de elección en el tratamiento del hipotiroidismo en el embarazo.

Hipertiroidismo

Propiltiuracilo: Categoría D.

Dosis: 200 a 400 dosis inicial. Mantenimiento según niveles y tolerancia, cada 8 horas.

Efectos fetales: No se ha reportado un incremento en la incidencia de malformaciones fetales mayores con el uso de este medicamento en el primer trimestre. La revisión del Michigan Medicaid informa de 35 neonatos expuestos durante el primer trimestre en quienes no se encontró un número mayor al esperado en cuanto a malformaciones mayores. Como el medicamento tiene paso placentario puede producir hipotiroidismo fetal y bocio congénito¹³. La probabilidad de este problema se promedia en 8% entre todas las gestantes que toman este medicamento durante el embarazo, sin embargo recientes evaluaciones reportan que la frecuencia de hipotiroidismo subclínico secundario podría ser mayor, llegando hasta un 25%³.

Efectos neonatales: No se han reportado efectos neonatales adversos excepto por los casos de hipotiroidismo y bocio congénito, algunos de los cuales revierten posteriormente aún sin tratamiento farmacológico pero exigen estrecha vigilancia y evaluación de los niveles hormonales neonatales. El pronóstico neonatal luego del diagnóstico de hipotiroidismo congénito secundario a este medicamento es diferente al caso donde durante toda la gestación el feto estaba hipotiroideo ya sea por ausencia de producción endógena o por el paso importante de anticuerpos maternos contra los receptores de la TSH fetal⁷¹. En el primer caso, estudios neuropsicológicos no han reportado efectos adversos, que sí se presentan en el último supuesto, y básicamente cuando hay hipotiroidismo considerable. Aunque el propiltiuracilo se puede excretar por la leche materna, no se han reportado efectos adversos en los lactantes ni en sus parámetros tiroideos. No se contraindica su uso durante la lactancia.

Recomendación: El medicamento de elección en las gestantes hipertiroides es el propiltiuracilo. Se considera que existen más riesgos maternos y fetales en la ausencia del control de esta patología que con el uso de este medicamento. Se debe dar la menor dosis posible para disminuir la probabilidad y severidad de los posibles efectos hipotiroideos sobre el feto aunque existan algunos estudios que descartan una relación entre la dosis y los efectos deletéreos. Vigilar signos de hipotiroidismo fetal como incremento de la altura uterina y peso materno por polihidramnios, control del crecimiento fetal ecográfico con evaluación simultánea de la tiroides fetal y signos de hidrops.

Metimazol: Categoría D.

Dosis: 25 a 50mg/día VO.

Efectos fetales: Aunque no se ha comprobado una relación de causa, se han reportados casos de aplasia cutis (cuero cabelludo) con el uso de este medicamento. Sin embargo la frecuencia de esta patología (aproximadamente 20 casos relacionados con el metimazol se han descrito) frente a su amplio uso, y múltiples reportes y descripciones en donde con el mismo medicamento no han podido reproducir esta relación, no permiten conocer con claridad el verdadero riesgo de que se presente este fenómeno con el uso del metimazol^{3,9,72}.

Efectos neonatales: Además de los excepcionales casos reportados de aplasia cutis, al igual que con el propiltiuracilo, se puede producir hipotiroidismo fetal por el antagonismo del medicamento ya que hace paso transplacentario. Estudios más recientes han comprobado que este último efecto se presenta en general en igual frecuencia que con el uso del propiltiuracilo⁷¹.

Recomendación: En general es ampliamente aceptado que este medicamento se utilice como de segunda línea en el tratamiento del hipertiroidismo materno, debido a la relación no evidente con la aplasia cutis, a la información de algunos estudios descriptivos en cuanto al menor paso transplacentario del propiltiuracilo, datos no encontrados en otros estudios más recientes, y finalmente a la capacidad adicional de este medicamento, propiltiuracilo, de inhibir la conversión extratiroidea de T4 a T3, la cual no la tiene el metimazol. Sin embargo estudios recientes⁷¹, aunque a pesar de todo esto, estudios recientes encontraron igual eficacia en controlar el hipertiroidismo con ambos medicamentos.

MEDICAMENTOS PARA PATOLOGÍAS PSIQUIÁTRICAS

Antidepresivos

Los trastornos depresivos se presentan en alrededor de 10% - 15% de las mujeres en edad fértil. En Estados Unidos se calcula que aproximadamente 10% a 20% de las adolescentes se embarazan, siendo la cifra más alta entre la raza negra y grupos de bajo estado socioeconómico. Esta condición médica es muy importante en vista de que aproximadamente un tercio de las adolescentes en embarazo presentan depresión, aunque afortunadamente el 85% son trastornos leves⁷³.

Cuando la psicoterapia no logra controlar los síntomas, se requiere del apoyo farmacológico. En general es ampliamente aceptado en vista del mayor número de complicaciones por la falta de tratamiento como parto pretérmino, falta de control prenatal, bajo peso al nacer, depresión postparto incluso hasta el suicidio materno.

Antidepresivos tricíclicos (ADT)

Los antidepresivos tricíclicos más estudiados son la **imipramina y amitriptilina**. Otros como la **nortriptilina, doxepina y desipramina**, han mostrado resultados similares en los más estudios recientes^{74, 75, 76}.

Categoría: D.

Efectos fetales: Se han publicado dos meta-análisis con respecto al uso de los medicamentos antidepresivos durante el embarazo, sin evidenciar algún incremento de malformaciones mayores ni menores con el uso de los antidepresivos tricíclicos ni al compararse con el grupo control⁷⁴. Un estudio de cohorte más reciente⁷⁵ tampoco encontró efectos fetales o neonatales adversos en cuanto peso al nacer, parto pretérmino, Apgar, malformaciones mayores (OR 0.82 95% IC 0.35 – 1.95), menores (OR 0.76 95% IC 0.37 – 1.58) o grupo específico de malformaciones con el consumo de estos medicamentos en todos los trimestres del embarazo. Tampoco se encontró diferencia cuando se compararon los efectos adversos individualmente por trimestres entre los grupos evaluados.

Efectos neonatales: Un estudio controlado⁷⁶, en donde se evaluaron los resultados a 86 meses luego de la exposición a los ADT, no encontró diferencias estadísticamente significativas con el grupo control con respecto a diferentes escalas para evaluar los efectos sobre el coeficiente intelectual, el comportamiento, el lenguaje y la comprensión. Como los ADT pasan por la leche materna, síntomas de abstinencia tales como convulsiones, taquipnea, taquicardia, irritabilidad, dificultades de alimentación y sudoración profusa, han sido descritos con el uso de imipramina (no con amitriptilina) en neonatos de madres expuestas durante todo el embarazo a los ADT. Aunque no se han detectado niveles de los ADT en el suero de lactantes expuestos, se han reportado casos de retención urinaria y dismotilidad intestinal con todos los ADT.

Recomendación: Hasta la actualidad se continúan considerando los ADT como los medicamentos de elección para la depresión durante el embarazo. El tratamiento farmacológico debe estar supervisado multidisciplinariamente por los especialistas. Vigilar al neonato estrechamente y educar la gestante y madre lactante con respecto a posibles efectos secundarios del medicamento y en cuanto a los síntomas de abstinencia. No se contraindica durante la lactancia, se considera de mayor riesgo no tratar farmacológicamente a la paciente en caso de necesitarlo, pero se deben vigilar los signos y síntomas del medicamento en el lactante.

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)

En este grupo de medicamentos se cuenta con fluoxetina y sertralina

Categoría B.

Efectos fetales: Al igual que con los ADT, dos meta-análisis no evidenciaron un incremento mayor de malformaciones mayores con el uso de fluoxetina durante el embarazo^{74, 75}. El mismo estudio de cohortes descrito anteriormente⁷⁵ también evaluó el uso de los ISRS como grupo, entre ellos a la fluoxetina (n=129), Sertralina (n=32) y Paroxetina (n=28). Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a malformaciones congénitas mayores (OR 1.36 95% IC 0.56 – 3.30), malformaciones menores (OR 1.14 95% IC 0.56 – 2.31), grupo específico de defectos, retraso en el desarrollo y otros trastornos neurológicos como retraso motor, del lenguaje o convulsiones. Sin embargo, a diferencia de los ADT, con los ISRS utilizados en este estudio se presentó Apgar a los 5 minutos menor de 7 comparado con el grupo control (OR 2.78 95% IC 1.17 – 6.26) cuando el medicamento era consumido en el último trimestre; sin embargo, su impacto clínico parece no ser considerable. Otro efecto encontrado fue el menor peso al nacer, diferencia que se hacía menor con los meses de edad, hasta no ser diferente en ninguno de los expuestos contra los controles a los 6 meses de edad postnatal. Luego de realizar un ajuste por edad gestacional, se confirmó que los dos factores previos se debían a la mayor frecuencia de parto pretérmino entre los expuestos a los ISRS que en los controles (OR 4.38 95% IC 1.57 – 12.22), efecto adverso que se presentó en forma independiente a la edad gestacional en que se usaran los medicamentos. Estos hallazgos habían sido reportados previamente por otro estudio⁷⁷. Finalmente un estudio controlado, con una muestra menor, comparó los resultados materno-fetales entre los expuestos a fluoxetina (n=7), sertralina (n=15), paroxetina (n=8) y fluvoxamina (n=1) con un grupo control no expuesto (n=13) (78). En este último trabajo no se encontraron diferencias significativas en cuanto a malformaciones mayores, alteraciones neurológicas o del comportamiento; sin embargo, con respecto a esta última variable (evaluación del comportamiento) fue más común tener un valor más inferior al grupo control, en la escala utilizada para medir este evento. Sólo el puntaje apgar a los 5 minutos fue estadísticamente inferior en los expuestos que en los controles (p=0.00). Únicamente se ha reportado un estudio⁷⁷ con una frecuencia mayor de malformaciones menores entre los expuestos a la fluoxetina frente al grupo control. Finalmente en un estudio prospectivo multicéntrico de cohortes⁷⁹, en donde se evaluó la seguridad fetal y materna de los más nuevos ISRS, fluvoxamina (n=26), paroxetina (n=97) y sertralina (n=147), no encontró diferencias en cuanto a las malformaciones mayores entre los tres grupos y sus controles (RR1.06 95% IC, 0.43-2.62), tampoco en cuanto a los resultados perinatales, sin diferencia en el peso (p=0.91) y edad gestacional al nacer (p=0.71). En este último estudio no se evaluaron efectos del desarrollo psicomotor.

Efectos neonatales: Al igual que con los ADT, los estudios no han revelado efectos neonatales adversos con el uso de este medicamento excepto por los relacionados con el parto pretérmino. El mismo estudio⁷⁶ citado en la sección de los ADT, no evidenció diferencias significativas entre las consumidoras de fluoxetina y los controles en cuanto al coeficiente intelectual, el comportamiento, el lenguaje y la comprensión. Un estudio ya citado⁷⁸, encontró una valoración inferior aunque no estadísticamente significativa en cuanto al desarrollo mental y psicomotor evaluados por la escala de Bayley (BSID II) entre los expuestos y no expuestos a la fluoxetina; sin embargo, por la baja relación, la implicación que clínicamente se puede tener de este dato se desconoce.

Aunque mínimas cantidades se excretan por la leche materna, se reportó un neonato con efectos adversos como irritabilidad, disminución del sueño, exoneración acuosa y vómitos, efectos que cedieron luego de suspender el medicamento.

Recomendación: Aunque sólo dos estudios encontraron una frecuencia mayor de parto pretérmino, uno solo relacionó la fluoxetina con malformaciones menores y sólo otro más encontró una diferencia no estadísticamente significativa en cuanto al desarrollo psicomotor, la fluoxetina y los más nuevos ISRS, se consideran como la alternativa terapéutica de segunda línea, luego de los ADT en los casos de necesitar tratar a la gestante. No se contraindica el uso de los ISRS en la lactancia. Sólo se vigilarán signos o síntomas adversos en el bebé.

8. RECOMENDACIONES

Después de realizar la revisión de este tema, el autor considera importante organizar en Colombia una base de datos o registro de los medicamentos utilizados en el embarazo, una base de acceso general, con secciones para que los profesionales de la salud y la población general se informen sobre los medicamentos y que cuente además con un formulario en donde se completen los datos más precisos de la paciente y características del medicamento, para permitir continuar el seguimiento.

9. ÍNDICE BIBLIOGRÁFICO

1. Lancet 2000;356:1735
2. Human Teratogens. A Critical Evaluation. 2000. Orna Diav Citrin.Motherisk.
3. Clinical Obstet Gynecol 2002;45(1):6
4. Clinical Obstet Gynecol 2002;45(1):136
5. New Eng J Med 1998;338(16):1128
6. Fundamento de Salud Pública Tomo III.2000. Primera Edición, pp. 159-167
7. Atención Primaria 2003;31(2):75
8. J Midwifery Women Health 2002;57(6):409
9. Drug Therapy in Pregnancy: Tercera Edición 2001. J Yankowitz, pp. 77

10. The Cochrane Database of Systematic Review. 2003; Vol 1. Jewell,D
11. Am J Obstet Gynecol 2002;186: S253
12. The Safety and Effectiveness of Antiemetic Therapy for NVP. Laura A. Magge.2000. Motherisk
13. Drugs in Pregnancy and Lactation. Quinta Edición. 1998. Gera! G. Briggs
14. Am J Perinatol 1997;14:119
15. Drugs 2000;56:781
16. Am J Obstet Gynecol 2002; 186;S256
17. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 78(2)183. Abstract
18. New Eng J Med 2000;343:445
19. Am J Perinatol 2002; 19(6):311
20. Nausea and Vomiting of Pregnancy 2000. Home Subcutaneous Metoclopramida Therapy for Hyperemesis Gravidarum. R Buttino Jr. Motherisk
21. Am J Obstet Gynecol 2002;187:1623
22. Am J Obstet Gynecol 1996;174:180
23. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1565
24. Dig Dis Sci 1996;41(6):1145 Abstract
25. Am J Epidemiol 1999;150(5):476
26. Am J Obstet Gynecol 1998;179:727
27. Am J Obstet Gynecol 1977;128:486 ****
28. Am J Obstet Gynecol 2002;187(3):653
29. Chest 2001;119(2):466
30. Am J Obstet Gynecol 2001;185(1):140
31. Br J Clin Pharmacol 2003;55(2):216 Abstract
32. Am J Obstet Gynecol 2001;184:1289
33. Reprod Toxicol 2003;55(2):216 Abstract
34. Pharma Drug Saf 2000;9(7):549
35. Am J Perinatol 1998;15(9):523
36. Geburtshilfe Frauenheilkd 1993;53(7):488 Abstract
37. Am J Obstet Gynecol 2003;188(3):714
38. Am J Obstet Gynecol 1995;172(2):525
39. Pediatr Drugs 2002;4(12):817
40. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;95(1):119 Abstract
41. Lancet 1999;353:1145
42. Am J Obstet Gynecol 2003;188(1):282
43. The Pediat Infect Disea Jour 2000;19(7):659
44. Am J Obstet Gynecol 2003;188:5
45. Am J Obstet Gynecol 1996;175(6):1645
46. Br J Clin Pharmacol 1999;48(2):234 Abstract
47. Pediatr Drugs 2000;6:419
48. Am J Obstet Gynecol 1990;162:960
49. Am j Obstet Gynecol 1985;155:122
50. Hypert Preg 2002;21:161
51. Am J Obstet Gynecol 1992;167:879
52. Am J Obstet Gynecol 1996;174:823
53. Br J Obstet Gynecol 1998;105:118 Abstract
54. Hypert Preg 2002;21:85

55. Pediatrics 2001;108(3):776
56. Am J Obstet Gynecol 1995;173:872
57. Am Obstet Gynecol Exp 1994;73:619 Abstract
58. Ac Obstet Gynecol Esc 1995;74:415
59. J Med Genet 2002;39(4):248
60. Clin Pharmacokinet 2002;41(8):559
61. European Study Group on Prenatal Diagnosis. Monography.1998
62. Sem Neurol 2002;22(3):299
63. J Med Genet 2002;39(4):245
64. Neurology 1992;42(55):149 Abstract
65. New Eng J Med 2001;344:1132
66. Am J Obstet Gynecol 2000;183:159
67. Teratology 1997;55:103
68. Headache 2000;40(10):860
69. Headache 2002;42(1):8
70. CNS Drugs 2003;17(1):1 Abstract
71. J Clin Endocrinol Metabo 1997;82(11):3633 Abstract
72. Tratamiento de las Complicaciones Clínicas del Embarazo. Tercera Edición. 1998. Gleicher, pp. 511
73. Am J Perinatol 2001;158(1):22
74. JAMA 1999;282(13):1264
75. Am J Psych 2002;159:2055
76. New Eng J Med 1997;336:258
77. New Eng J Med 1996;335:1010
78. J Pediat 2003;142:402
79. JAMA 1998;2:609

EVALUACIÓN CONSULTADA MEDICAMENTOS EN EMBARAZO Y LACTANCIA

1. Cuál de la siguiente afirmaciones corresponde a la definición de Teratógeno:
 - a. Alteración de un proceso intrínsecamente normal en el feto
 - b. Anomalías múltiples que se encuentran relacionadas con el mismo origen
 - c. Sustancia externa que afecte la forma, función o desarrollo de un feto
 - d. Toda anomalía en la forma, estructura, función o actividad molecular que se evidencia al nacimiento o inclusive después
 - e. Toda situación materna que un defecto cosmético o compromiso funcional en el feto hasta ahora normal.

2. Cual de las siguientes afirmaciones corresponde a la Categoría D de clasificación de riesgo de teratogenicidad de medicamentos por la FDA:
 - a. El riesgo en las gestantes claramente sobrepasa cualquier beneficio posible. El medicamento está contraindicado en gestantes o mujeres que pueden estar en embarazo
 - b. Estudios controlados no demostraron riesgos para el feto en el primer trimestre de gestación
 - c. Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto pero no se han realizado estudios controlados en humanos; o no hay estudios en mujeres ni en animales
 - d. Estudios en animales no han demostrado un riesgo para el feto, pero no se han reportado estudios controlados en gestantes humanas
 - e. Existe evidencia clara de riesgo para el feto, pero el uso de tal medicamento en el embarazo puede ser aceptable en cierto casos

3. En cuanto a la farmacocinética de los medicamentos en la mujer embarazada y lactante, cuál de las siguientes afirmaciones es cierta:
 - a. Debido a la menor perfusión periférica, los medicamentos transdérmicos se absorben menos
 - b. Hay menor absorción de medicamentos inhalados

- c. La progesterona aumenta el vaciamento gástrico y por lo tanto disminuye el tiempo de exposición de los medicamentos
 - d. Los medicamentos con alta fijación a proteínas, son los que tienen menos paso placentario
 - e. Los medicamentos lipofílicos tienen una concentración plasmática disminuida debido al aumento del volumen plasmático
4. El manejo farmacológico de las náuseas y vómitos en la mujer embarazada, cuál de los siguientes medicamentos es considerado como de primera línea:
- a. Dimenhidrinato
 - b. Droperidol
 - c. Haloperidol
 - d. Ondansetrón
 - e. Prometazina
5. Cuál de los siguientes antibióticos es considerado seguro para ser utilizado durante el primer trimestre del embarazo cuando está indicado:
- a. Cefalotina
 - b. Ceftaxidina
 - c. Claritromicina
 - d. Fluconazol
 - e. Norfloxacin

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

Dr. Alberto Villegas Ferrasse
Profesor Asistente Facultad de Medicina
Universidad de Antioquia

DEFINICIÓN

La diabetes mellitus es un síndrome caracterizado por aumento de los niveles de la glucosa sanguínea causado por alteraciones en la secreción de la insulina, de su acción o de ambos y que se asocia a otros trastornos del metabolismo intermedio; su expresión más severa conlleva a la cetoacidosis; y luego de varios años puede producir complicaciones en diversos órganos tales: como retinopatía, nefropatía, neuropatía y arteriosclerosis. Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes. Éstos incluyen la destrucción autoinmune de las células beta, la disminución en la producción de insulina y anormalidades que resultan de la resistencia periférica a la acción de la insulina. Las dos últimas pueden coexistir en un mismo paciente.

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

DIABETES TIPO 1

Resulta de la destrucción de las células beta mediada inmunológicamente. Los marcadores de la destrucción inmune incluyen los autoanticuerpos contra los islotes (ICAs), los autoanticuerpos contra insulina (IAAs), los autoanticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico (GAD65), y los autoanticuerpos contra la fosfatasa de la tirosina IA-2 y IA-2B. Existe además asociación con elementos del HLA, principalmente con el HLA DQA y DQB, además de los HLA DR. La velocidad de destrucción de las células beta es muy variable, puede ser rápida y expresarse en la niñez o puede ser tan lenta que se exprese en la edad adulta.

DIABETES TIPO 2

Se utiliza para aquellos pacientes quienes presentan en su etiología un factor de resistencia a la acción de la insulina, acompañado de disminución en la secreción pancreática de insulina, pudiendo predominar cualquiera de los dos estados. En estos pacientes la etiología no está bien definida, no hay factores inmunes, la gran mayoría son obesos, existe asociación familiar, presentan niveles de insulina elevados o normales, pero son insuficientes para los niveles de glucosa. El riesgo de presentarla se incrementa con la edad, la obesidad, el sedentarismo, los antecedentes de diabetes gestacional, la hipertensión, las dislipidemias y en ciertos grupos étnicos.

DIABETES GESTACIONAL

Se define como cualquier grado de alteración en la glucosa que inicie o sea reconocido durante la gestación. Una vez termine la gestación se espera seis semanas para reclasificar el diagnóstico de acuerdo a los parámetros que se describirán. La importancia de reconocer las mujeres con diabetes gestacional radica en los riesgos de morbilidad perinatal, principalmente para el feto pero puede presentarse también para la madre, además la gran mayoría de las mujeres con diabetes gestacional son asintomáticas y sólo la búsqueda sistemática de esta patología logra identificar a aquellas quienes la presentan; se conoce que las mujeres quienes tengan diabetes gestacional tienen un riesgo aumentado de presentar diabetes tipo 2 más tarde, calculándose en un 5% anual.

OTROS TIPOS ESPECÍFICOS

Consisten en una serie de síndromes de origen claramente reconocido en los cuales se presenta hiperglucemia como evento fundamental o en asociación con otras manifestaciones de este.

DISMINUCIÓN DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA E HIPERGLUCEMIA EN AYUNAS

Los términos disminución de la tolerancia a la glucosa e hiperglucemia en ayunas, se refieren a un estado intermedio entre la homeostasis normal de la glucosa y la diabetes. Estos individuos son normoglucémicos en las diferentes pruebas pero no tienen las cifras en rangos de normalidad, la importancia de esta categoría es los riesgos de presentar diabetes y enfermedades cardiovasculares en un futuro.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia se encuentra entre 7 y 9%; es causa de un porcentaje importante de morbimortalidad en las estadísticas de los países. Los diabéticos tienen entre 4 y 40 veces más probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares y es la causa de la mayoría de los casos de ceguera en personas entre 30 y 50 años; la mitad de los trasplantes renales se efectúan en diabéticos y es la causa del 75% de las amputaciones no traumáticas en los miembros inferiores. El costo en EEUU se calcula en el año 2002 en 135 billones de dólares.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS

El defecto primario en la diabetes tipo 1 es la disminución de la secreción de insulina por las células beta del páncreas. Este defecto causa hiperglucemia, poliuria, polidipsia y pérdida de peso, síntomas que se observan en la mayoría de los diabéticos que se diagnostican por primera vez con diabetes tipo 1; algunos de ellos llegan hasta la deshidratación, alteraciones electrolíticas y cetoacidosis en casos más avanzados. La diabetes tipo 1 es una enfermedad inmunológicamente mediada en la cual se combinan factores humorales y celulares para producir el daño a las células beta de los islotes del páncreas.

La fisiopatología de la diabetes tipo 2 si bien concuerda con la diabetes tipo 1 en los mecanismos de la alteración metabólica producida por la hiperglucemia, su patogenia es totalmente diferente. Los mecanismos exactos aún no se conocen, pero se encuentra una combinación de factores ambientales (alteraciones nutricionales, sedentarismo, obesidad) y genéticos, los cuales producen el síndrome clínico de la diabetes tipo 2 enmarcada muchas veces dentro del síndrome metabólico. La característica básica en la diabetes tipo 2 es una reducción de la secreción de insulina acompañada de una disminución de la sensibilidad de los tejidos (hígado, músculo esquelético y grasa) a la acción de la insulina. Existe controversia acerca de cual de los dos defectos constituye la lesión inicial en la diabetes tipo 2 pero se conoce que ambos deben actuar en simultáneo para la expresión clínica de la diabetes tipo 2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas en los individuos diabéticos varían de paciente a paciente, pudiendo llegar desde ser asintomático, hasta la cetoacidosis o el estado hiperosmolar no cetósico. Las manifestaciones clásicas y por las que consultan la mayoría de los pacientes son las derivadas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia, polifagia) estas se derivan de la hiperglucemia la cual al traspasar el umbral renal (alrededor de 180 mg/dL) induce salida de glucosa por la orina produciendo una diuresis osmótica que lleva a deshidratación y concomitantemente sed, la polifagia se produce al presentarse disminución de la glucosa intracelular condición indispensable para el normal funcionamiento celular; pudiendo acompañarse de otros síntomas como astenia, somnolencia, boca seca, piel seca, prurito genital, vaginitis o balanitis, pérdida de peso, alteraciones visuales y aun manifestaciones neurológicas resultantes de la hiperglucemia. Pero un gran número de diabéticos tipo 2 se presenta sin manifestaciones clínicas por períodos de tiempo variables, llegando aun a consultar por manifestaciones clínicas resultantes de las complicaciones crónicas, principalmente neuropáticas y oftalmológicas.

Cuadro 1. Diferencias clínicas entre la diabetes tipo 1 y tipo 2

CARACTERÍSTICA	DIABETES TIPO 1	DIABETES TIPO 2
Edad de iniciación	Menor de 20 años	Mayor de 40 años
Sintomatología	Ruidosa	Leve o nula
Asociada a obesidad	No	Si
Propenso a la cetosis	Si	No
Inicio clínico	Abrupto	Lento
Asociación con HLA	Si	No
Niveles de insulina en sangre	Nulos	Disminuidos, normales, aumentados
Resistencia periférica a insulina	Normal	Aumentada
Autoanticuerpos	Presentes	Ausentes
Porcentaje de la población	5-10%	90-95%
Tratamiento	Insulina, dieta, ejercicio	Dieta, ejercicio, agentes orales y/o insulina.

DIAGNÓSTICO

Se han establecido tres criterios básicos para el diagnóstico de diabetes. Cada uno de ellos debe ser confirmado en un día diferente. Por ejemplo, síntomas con una glucemia al azar mayor de 200 mg/dL, debe ser confirmada posteriormente por: una glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL. Una glucemia 2 horas poscarga oral de glucosa mayor o igual a 200 mg/dL; u otra glucemia al azar mayor o igual a 200 mg/dL.

Las categorías para la glucemia en ayunas quedan establecidas en esta forma:

- Glucemia normal: menor a 110 mg/dL.
- Hiperglucemia en ayunas: Entre 110 mg/dL y 126 mg/dL.
- Diagnóstico provisional de diabetes (debe ser confirmado): mayor o igual a 126 mg/dL.

Para la prueba de tolerancia a la glucosa, las categorías, son:

- Glucemia normal: menor de 140 mg/dL, 2 horas poscarga.
- Disminución de la tolerancia a la glucosa: entre 140 mg/dL y 200 mg/dL, 2 horas postcarga.
- Diagnóstico provisional de diabetes (debe ser confirmado): mayor o igual a 200mg/dL.

La prueba de tolerancia utilizaba valores a la hora, hora y media y a las dos horas. De acuerdo a los nuevos criterios sólo se tiene en cuenta los valores a las 2 horas. Para la realización de la prueba oral a la glucosa deben tenerse los siguientes parámetros: Si el individuo realizaba una dieta previa, debe estar un mínimo de 3 días con una dieta de al menos 150 gramos/día de carbohidratos y no suspender los carbohidratos concentrados, debe tener un ayuno de 8 a 12 horas, no realizarse en hospitalizados, ni durante enfermedades intercurrentes ni bajo la acción de medicamentos hiperglucemiantes.

El procedimiento debe tener las siguientes consideraciones: Se debe realizar entre las 6:00 y las 9:00 AM, la dosis de glucosa anhidra es de 75 gramos o en niños 1.75 gramos/kg hasta los 75 gramos, disueltos en 250 a 300cc de agua, ingerirse en un período máximo de 5 minutos, estar en reposo y abstenerse de fumar durante el procedimiento, las determinaciones se deben realizar en plasma.

No se recomienda la utilización de los niveles de hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de la diabetes, si bien los niveles de hemoglobina glucosilada presentan un distribución similar a la glucemia, las pruebas utilizadas para ella no están estandarizadas por lo cual asignar un valor diagnóstico es difícil; por el momento solo continúa como prueba para el control y no para el diagnóstico.

PRUEBAS EN LA POBLACIÓN ASINTOMÁTICA

La prevalencia de diabetes no diagnosticada en la población general, llega a ser hasta el 50% de la población diabética, algunos de ellos son diagnosticados cuando presentan las complicaciones de la diabetes, por lo cual la diabetes no diagnosticada es una condición importante y su diagnóstico temprano y subsecuente tratamiento disminuirá la prevalencia de dichas complicaciones, por lo cual se recomienda realizar pruebas en poblaciones asintomáticas de alto riesgo:

1. En todos los individuos mayores de 45 años, repetir a los tres años si es normal y si no tiene factores de riesgo.
2. Se debe considerar realizar pruebas más temprana o más frecuentemente en las siguientes condiciones:
 - Obesos (mas de 120% de peso ideal o BMI mayor de 27 Kg/m²).
 - Tener un familiar de primer grado con diabetes.
 - Ser miembro de grupos étnicos de alto riesgo (afro-americanos, hispanos o nativos americanos).
 - Haber tenido hijos con más de 9 libras de peso al nacer o haber presentado diabetes gestacional previa.
 - Ser hipertenso (mayor de 140/90).
 - Tener un colesterol HDL menor de 35 o unos triglicéridos mayores de 250 mg/dL.
 - Tener previamente disminución de la tolerancia en ayunas o poscarga.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

El tratamiento de la diabetes mellitus requiere un enfoque interdisciplinario, puesto que involucra no solo aspectos farmacológicos sino educativos, nutricionales, sociales, psicológicos y familiares, los cuales la hacen diferente a cualquier otra enfermedad. En el tratamiento el paciente y su familia deben ser parte activa del grupo de tratamiento, por lo cual la educación y la motivación son elementos fundamentales para su integración y realización. Idealmente el enfoque terapéutico debe ser realizado por un equipo que conste mínimamente de un médico entrenado en diabetes, una enfermera educadora, un nutricionista dietista y un psicólogo y/o trabajador social.

Objetivos de tratamiento de la Diabetes Mellitus

- Mantener los niveles glucémicos lo más cerca posible a lo normal.
- Evitar hipoglucemias e hiperglucemias y tratarlas y prevenirlas en forma oportuna y adecuada.

- Mantener un crecimiento y desarrollo adecuado en el niño.
- Controlar los niveles de lipoproteínas y de la presión arterial.
- Prevenir o minimizar las complicaciones agudas y crónicas.
- Aceptar el estado diabético con una actitud realista y positiva.
- Permitir un estilo de vida tan normal como sea posible.
- Asumir el cargo de ser diabético.

El objetivo primordial es normalizar los niveles de glucemia; en el individuo no diabético esto se logra gracias a la intervención de factores neuroendocrinos los cuales aseguran unos valores llamados de normalidad, con la liberación pulsátil de insulina y glucagón entre otras hormonas.

OBJETIVOS METABÓLICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

Los objetivos metabólicos varían de acuerdo al tipo de pacientes. Acorde con los resultados del DCCT (Ensayo de Control de la Diabetes y las Complicaciones) y del UKPDS (Estudio Prospectivo de la Diabetes en el Reino Unido) estos objetivos son ahora más estrictos, se acepta por ahora, que los criterios para el control en el tipo 2 son iguales que en el diabético tipo 1. Es evidente que en ciertos pacientes quienes ya presentan las complicaciones diabéticas avanzadas u otras patologías y que no tengan una expectativa de vida prolongada, la necesidad de tener un control estricto no es tan necesaria.

En el cuadro 2 se pueden apreciar los niveles de control en el diabético.

Cuadro 2. Niveles de control en el diabético

PARÁMETRO	BUENO	ACEPTABLE	MALO
Glucemia - Ayunas - Postprandial	80-120 80-140	121-140 141-180	> 140* > 180*
Hemoglobina Glicada - Hb A1c (%)	< 6.5	6.6-7.00	> 7.00*
-Colesterol Total -Colesterol LDL -Colesterol HDL -Triglicéridos	< 180 < 100 > 40 < 150	180-200 130-129 ≥ 40 150-200	> 200 > 130 < 40 > 200
Índice de Masa Corporal Hombres (Kg/mt ²) Mujeres	20-25 19-24	25-27 24-26	> 27 > 26
Presión Arterial	≤ 120/80	≤ 140/80	> 140/80

* Este valor no debe ser tan estrecho en pacientes de edad, con expectativa de vida corta o con enfermedades que presenten riesgo con las hipoglucemias.

PROTOCOLO DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

El control de la diabetes depende de la interacción de los diferentes integrantes del equipo de salud, quienes deben dirigir sus esfuerzos a cinco acciones terapéuticas, a saber:

- Educación al diabético y su familia.
- Régimen alimenticio adecuado.
- Actividad física regular.
- Medicación (insulina, agentes orales).
- Automonitoreo de los niveles de glucemia.

EDUCACIÓN DEL DIABÉTICO Y SU FAMILIA

La educación ha cobrado importancia en el tratamiento en los últimos años, siendo en este momento la piedra angular del mismo. Entendiéndose la educación como la adquisición de conocimientos y habilidades que lleven a un cambio de comportamiento y de hábitos. Para esto es necesario

involucrar activamente al paciente y su familia en el proceso educativo de acuerdo a sus necesidades y capacidades individuales, estableciendo diferentes metodologías y objetivos.

De acuerdo a la evaluación que se realice con el paciente debe efectuarse un programa educativo, el cual puede tener componentes de educación individualizada (taller de insulino terapia, automedición de los niveles de glucosa en sangre u orina), y de educación grupal, siempre teniendo en cuenta la homogeneización de los grupos educativos. El grupo de atención debe involucrarse en el proceso educativo, si el médico no cuenta con un grupo de educación debe referir el paciente a centros donde se cuente con estos recursos.

La educación del paciente diabético es un proceso que requiere de planeación, tiempo, materiales, espacio y experiencia en procesos educativos. El cambio en hábitos y la adquisición de conocimientos y habilidades que requiere el diabético no se adquieren en una sola sección educativa ni en un programa único, es conocido que requiere de educación continuada y de la evaluación de los resultados esperados acorde con los objetivos propuestos en cada paciente, es aquí donde el trabajo del educador toma un papel preponderante en el éxito de la terapia del diabético.

TERAPIA DE NUTRICIÓN MEDICADA

El manejo de la diabetes requiere de un cuidadoso balance entre el consumo de calorías y nutrientes, dosis y horario de insulina o hipoglucemiantes orales y actividad física del diabético. El plan de nutrición medicada proporcionado por un nutricionista ha demostrado disminuir la hemoglobina glicosilada entre 1 a 2% en los diferentes tipos de pacientes. La terapia de nutrición medicada debe partir de la historia clínica y/o nutricional del paciente. Debe tenerse en cuenta los datos antropométricos bioquímicos, clínicos, alimentación anterior (horario, gustos-rechazos, lugar, cantidad), las condiciones socioeconómicas, el grado de escolaridad y la capacidad de entendimiento que tenga el diabético para ejecutar las recomendaciones terapéuticas.

En la implementación de la terapia nutricional debe tenerse en cuenta como característica primordial la educación y la modificación de los hábitos; es preferible proporcionar herramientas sencillas y fáciles de entender y de seguir que cartas nutricionales las cuales muchas veces no son leídas ni seguidas por el paciente; no debe olvidarse que muchos pacientes principalmente diabéticos tipo 2 pueden ser analfabetas y debe tenerse en cuenta quien realiza la preparación de los alimentos en la casa, por lo cual se reitera la participación de la familia dentro del tratamiento del diabético.

La terapia nutricional debe brindar un aporte adecuado de calorías y nutrientes de acuerdo a las características individuales de cada paciente. Para programar el plan de alimentación debe tenerse en cuenta el valor calórico total, el cual dependerá del grado de obesidad del individuo. Existen varias formas de determinar el grado de obesidad, entre estas se utiliza el índice de masa corporal (IMC), el cual resulta de dividir el peso en kilogramos sobre la talla en metros al cuadrado.

$$IMC = \frac{P \text{ (kg)}}{T^2 \text{ (m)}}$$

Si el índice es superior a 25 se prescribe dieta hipocalórica, si está entre 20 y 24 dieta normocalórica, si es menor de 20 dieta hipercalórica. En un adulto normal las calorías por kilogramo de peso diario oscilan entre 25 y 40 Kcal, de acuerdo al sexo, edad y actividades diarias. Una gran proporción de los diabéticos tipo 2 presenta exceso de peso, el cual puede ir desde sobrepeso hasta obesidad mórbida. Por lo cual en ellos el principal objetivo de la terapia es la reducción en el peso. Se encuentra una disminución marcada de la glucemia con solo iniciar el régimen alimentario, aún sin disminuir el peso. La disminución del 5 al 10% del peso inicial proporciona una mejoría considerable en un gran número de pacientes al disminuir la resistencia a la insulina. Se debe establecer un peso deseado en conjunción con el paciente diferente del "peso ideal" el cual rara vez se logra y que puede inducir muchas veces a deserción del paciente por frustración de su logro.

En el cuadro 3 se puede apreciar la distribución y las recomendaciones dietarias.

Cuadro 3. Distribución y recomendaciones dietarias

NUTRIENTE	DISTRIBUCIÓN DE CALORÍAS (% del total)	INGESTA DIARIA
Carbohidratos	55 - 60	—
Proteínas	15 - 20	—
Grasa	menor de 30	
Fibra	—	16-18 gr./día
Colesterol	—	menor de 200mg/día
Sodio	—	menor de 3 gr./día

EJERCICIO

El ejercicio practicado en forma regular posee efectos benéficos para el diabético, para ello deben tenerse en cuenta el estado de salud previo, la edad, el plan alimentario, los horarios y el tipo de medicación. Durante el ejercicio, los músculos requieren de un aporte rápido y eficaz de energía adecuado para la contracción muscular, pasan de utilizar primordialmente ácidos grasos como fuente de energía a utilizar el glucógeno muscular y la glucosa circulante, para ello se requiere de un proceso metabólico coordinado por una serie de respuestas neurohormonales en las cuales se disminuyen la secreción de insulina y aumentan la secreción de las hormonas contrarreguladoras. Estos cambios condicionan al hígado para producir glucosa circulante mediante la neoglucogénesis y la glucogenolisis, la liberación de ácidos grasos por el tejido graso y a glucogenolisis y la mayor captación muscular de la glucosa circulante. Además de utilizar los ácidos grasos, el músculo durante el ejercicio puede captar y utilizar en cierto grado glucosa aún sin la ayuda de insulina, aumentando el porcentaje de ocupación de los receptores de insulina.

Tanto la obesidad como la inactividad contribuyen al desarrollo de la resistencia a la insulina que se observa en la diabetes tipo 2 y a la disminución de la tolerancia a los carbohidratos. Existen evidencias en las cuales programas de cambios en los estilos de vida en los cuales se hace énfasis en disminución de peso y ejercicio disminuyen la progresión a diabetes en los individuos con disminución en la tolerancia a los carbohidratos, aun con mejor efecto que el uso de metformina simultaneamente o aparte.

Para recomendar ejercicio a un diabético, se deben tener una serie de consideraciones especiales. Primero, realizar una evaluación física para identificar patologías principalmente de tipo cardiovascular, oftalmológica y del pié, órganos que pueden ser afectados por un programa de ejercicio. Si bien un diabético puede realizar cualquier tipo de ejercicio, aquellos que conllevan cierto grado de peligro como son: el alpinismo, el paracaidismo o el buceo, el boxeo y el cometismo no son recomendables para los diabéticos.

Se recomienda que el ejercicio se inicie en forma gradual, progresiva, aumentando tanto su intensidad como su duración; un mínimo de 30 minutos, 4 días a la semana, puede ser la cantidad necesaria de ejercicio. Debe tener un periodo de calentamiento y estiramiento al iniciarlo y un período de relajación al terminarlo. Se debe considerar la posibilidad de presentarse hipoglucemias por lo cual, debe enfatizarse su prevención.

AUTOMEDICIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA

Es la medición de los niveles de glucosa en sangre realizada por el paciente en su hogar. Esto ha sido uno de los adelantos mayores en el tratamiento del diabético en los últimos años. Permite al paciente hacerse cargo de su condición de diabético, ayuda a entender los efectos de la alimentación, la medicación y otros aspectos en el control metabólico, además de presentar otros efectos a nivel de aceptación psicológica de su estado. Aún más, sin la automedición no sería posible obtener los niveles de control metabólico que se requieren para disminuir las complicaciones de la diabetes. La naturaleza dinámica de la concentración de la glucosa sanguínea la cual varía constantemente, influenciada por estímulos unos hiperglucemiantes y otros hipoglucemiantes, hace que una sola medición de la glucosa en ayunas ocasional sea insuficiente para un adecuado control.

La frecuencia de las tomas de glucemia capilar, la determinan en conjunto el médico y el diabético, dependiendo de lo que pretendan alcanzar. Tradicionalmente, se utilizan muestras tomadas en ayuno, antes del almuerzo, cena y antes de acostarse y los resultados se apuntan en libretas destinadas para esto; se revisan cada dos días inicialmente hasta lograr un control adecuado; una vez que se ha logrado el ajuste de las glucemias se puede aumentar más el intervalo entre las tomas. Los resultados se discuten con el paciente tratando de modificar inicialmente la glucemia que presente mayores valores, para luego modificar la glucemia en ayunas continuando con las demás. El paciente debe conocer las metas en el control de la glucemia, los tiempos de acción de las diferentes insulinas y los efectos de otros factores en la glucemia, esto le permitirá posteriormente ajustar los diferentes componentes del tratamiento para lograr mejores controles.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico de la diabetes se ha desarrollado en los últimos años, existen cinco clases de medicamentos orales y varios tipos de insulinas. De acuerdo con las evidencias actuales, lo primordial es el cumplimiento de las metas en el tratamiento, si bien no se contempla el tratamiento de las otras enfermedades asociadas a la diabetes (hipertensión arterial y dislipidemia) su enfoque y tratamiento de acuerdo a las metas debe estar dentro del tratamiento del diabético. Inicialmente un 5% de los diabéticos puede ser controlado con cambios terapéuticos en el estilo de vida, pero con el transcurso del tiempo la necesidad de llegar a las metas disminuye este hasta ser casi cero.

El inicio del medicamento dependerá de las características de cada diabético y las características de cada uno de los fármacos. De los anteriores lo más importante es la presencia o ausencia de obesidad, los niveles iniciales de glucemia y el estado clínico y los mecanismos de acción de los diferentes medicamentos.

El tratamiento ideal en el diabético tipo 2 no está establecido, de acuerdo a las anteriores consideraciones podremos tener desde un solo medicamento hasta combinaciones de tres medicamentos orales o dos medicamentos orales con insulina. Las evidencias de las diferentes combinaciones están siendo evaluadas y próximamente conoceremos sus resultados mientras tanto algunas de ellas son utilizadas basadas en la fisiopatología y la farmacología.

SULFONILUREAS

Las sulfonilureas son los medicamentos más utilizados para el control del diabético. Su acción es estimular la secreción de insulina al cerrar los canales de potasio sensibles al ATP en la membrana celular lo cual inhibe la salida del potasio y despolariza la membrana produciendo ingreso de calcio a la célula a través de los canales de calcio mediados por voltaje. Disminuyen la glucemia en ayunas y posprandial, la glibenclamida debe ser administrada media hora antes de los alimentos las demás no lo necesitan, son absorbidas casi en su totalidad; se unen a la albúmina, tienen metabolismo hepático, metabolizadas a metabolitos inactivos con excepción de la glibenclamida que tiene metabolitos activos, son excretadas por orina con excepción de la glibenclamida que presenta excreción biliar y renal. Se inician con dosis bajas y se aumentan cada ocho días, hasta obtener control o llegar a la dosis máxima. El cuadro 4 muestra el perfil farmacológico de las diferentes sulfonilureas.

Cuadro 4. Perfil farmacológico de las sulfonilúreas

MEDICAMENTO	DOSIS DIARIA (MG)	TOMAS POR DÍA	DURACIÓN DEL EFECTO (HORAS)	ACTIVIDAD METABOLITOS	EXCRECIÓN RENAL (%)	NOMBRE COMERCIAL PRESENTACIÓN
Glibenclamida	2.5 - 20	1 - 2	16 - 24	+	60	<i>Euglucon</i> Compr 5 mg
Glipizida	2.5 - 40	1 - 2	12 - 16	-	85	No disponible en Colombia
Gliclazida	80 - 320	1 - 2	10 - 20	-	60	<i>Diamicron</i> , MR Compr. 30, 80 mg.
Glimepirida	1 - 6	Una	24	-	60	<i>Amaryl</i> Compr 2 y 4 mg

Están indicadas para iniciar en diabéticos tipo 2 normopeso o con sobrepeso con glucemias de leve a moderadamente elevadas, son potentes en su acción disminuyendo la glucemia en ayunas como la posprandial entre 40 y 60 mg/dL y la hemoglobina glicosilada entre 1 y 2.5%. Su principal efecto secundario es la hipoglucemia que con la glibenclamida puede ser severa y prolongada. Las sulfonilureas pueden asociarse con insulina, biguanidas (se encuentran en combinaciones de 1.25, 2.5 y 5 mg de glibenclamida con 500 mg de metformina), inhibidores de la α glucosidasa intestinal y tiazolidinedionas; en la asociación con insulina se utiliza esta en la noche. No se deben combinar dos sulfonilureas.

METIGLINIDAS

Las metiglinidas son compuestos recientemente introducidos en el tratamiento de la diabetes tipo 2, son moléculas derivadas del ácido benzoico cuya acción es similar a la acción de las sulfonilureas pero se ligan en sitios diferentes, no ingresan a la célula beta ni causa liberación de insulina por otros mecanismos. Los efectos secundarios son muy similares a los de las sulfonilureas, con menos incidencia de hipoglucemia, se pueden utilizar en pacientes con problemas renales, y hay que tener en cuenta que son metabolizados por el citocromo P450 3A4, por lo cual deben vigilarse cuando se utilicen en compañía de otros medicamentos con similar metabolismo.

Su característica primordial es la acción potente y de corta duración por lo cual se deben dar antes de las comidas principales o sea tres veces al día, disminuyen la glucemia posprandial principalmente. Disminuyen la hemoglobina glicosilada entre 0,5 a 2,0% similar a las sulfonilureas, pueden utilizarse como monoterapia, o mezclados con metformina, tiazolidinedionas, inhibidores de la α glucosidasa intestinal o insulina. No se deben mezclar con sulfonilureas.

Existen dos presentaciones: repaglinide (Novonorm) y nateglinide (Starlix). El primero se usa desde 0,5 mg antes de cada comida hasta 4,0 mg antes de cada comida, el segundo se utiliza como 30 a 60 mg antes de cada comida.

BIGUANIDAS (METFORMINA)

Las biguanidas han sido utilizadas desde 1950 en el tratamiento de la diabetes, durante los 70s una de ellas, la fenformina fue retirada del uso en USA por producir acidosis láctica. Pese a esto, en Europa se continuó su uso y en 1995 nuevamente se introdujo una biguanida en USA y en Colombia. Su mecanismo de acción no está completamente aclarado; se conoce que disminuye la absorción de glucosa por el intestino, produce leve anorexia por lo cual puede inducir leve disminución de peso o no aumentarlo; disminuye la resistencia a la insulina, tanto a nivel hepático como periféricamente.

Aunque la principal indicación del uso de la metformina es en diabéticos tipo 2 obesos, la ausencia de obesidad no contraindica su utilización; puede utilizarse como único medicamento, asociarse con sulfonilureas, tiazolidinedionas, metiglinidas, inhibidores de la α glucosidasa intestinal o simultáneamente con insulina, si bien el uso concomitante con inhibidores de la α glucosidasa intestinal no está contraindicado, la potenciación de los efectos secundarios gastrointestinales de esta asociación no la hace muy recomendable.

Los más frecuentes efectos secundarios son los gastrointestinales, tanto la diarrea, como el dolor y las náuseas se presentan con frecuencia, algunas veces ceden con disminución de la dosis, pero en otros casos se debe discontinuar la medicación. La acidosis láctica es la complicación más temida, la incidencia de ella es mucho menor que con la fenformina. Los factores predisponentes y que por ende contraindican su uso son: enfermedad renal, hepática, procesos que induzcan hipoxia, sepsis, cirugías mayores y uso de medios de contraste.

La metformina se distribuye en comprimidos de 500, 850 y 1000 miligramos, se encuentra asociada a glibenclamida en relaciones de 1.25, 2.5 y 5 mg de glibenclamida con 500 mg de metformina, se debe comenzar con dosis pequeñas y aumentarse paulatinamente hasta alcanzar una dosis tope de 1700 mg/día, aunque algunos hablan de una dosis tope de 2550 gramos/día, en una o dos dosis. Se recomienda administrar con los alimentos para disminuir los efectos gastrointestinales.

INHIBIDORES DE LA ALFA-GLUCOSIDASA INTESTINAL

Los inhibidores de la alfa glucosidasa intestinal actúan al competir con los disacáridos y oligosacáridos por los sitios activos de las alfa glucosidasas del borde en cepillo en el yeyuno proximal, esto lleva a una disminución en el ritmo de absorción de los carbohidratos de la dieta y por consiguiente a una menor excursión de los niveles de glucemia posprandial. Se presenta una disminución de la glucemia posprandial de 50 mg/dL, en la glucemia en ayunas la disminución es de 20 mg/dL y la disminución de la hemoglobina glicosilada es de 0.5 a 0.8%.

Los inhibidores de las alfa glucosidasas se deben iniciar gradualmente, hasta una dosis máxima de 300 miligramos/día, el momento de la toma debe ser al inicio de la ingestión del alimento, deben ser masticados en conjunto con el alimento, el contenido de la dieta es importante para su acción, dietas con exceso de carbohidratos llevan a aumento en los efectos secundarios y dietas con muy pocos carbohidratos disminuyen su acción. Los principales efectos secundarios son gastrointestinales, diarrea, flatulencia, distensión abdominal y dolor; los cuales se disminuyen al dar la dosis gradualmente iniciando con 50 mg día y aumentando semanalmente.

TIAZOLIDINEDIONAS

Las tiazolidinedionas poseen mecanismos para la disminución de la resistencia a la insulina principalmente en tejidos grasos y en menor proporción en músculo. Estos mecanismos involucran regulación de la expresión genética por lo tanto tienen que ver con la unión a receptores nucleares, los cuales se han identificado como los *receptores de los activadores proliferadores de los peroxisomas gamma* (PPAR γ). Estos receptores son reguladores importantes de la homeostasis lipídica y de la acción de la insulina. Las tiazolidinedionas han demostrado efectos en el perfil lipídico. Aumentan los niveles de colesterol HDL, disminuyen los niveles de ácidos grasos libres y por ende los niveles de triglicéridos y pueden disminuir la acción de los oxidantes sobre el colesterol LDL.

Las tiazolidinedionas son rápidamente absorbidas luego de la administración oral, la absorción es aumentada por la ingesta de alimentos. Se metabolizan en el hígado y presentan excreción biliar casi total. Prácticamente no presentan efectos secundarios y si los presenta estos son mínimos y mejoran con disminución de la dosis, de esto los más relevantes son: Aumento de peso relacionado con depósito de grasa periférica y disminución de la grasa central, disminución en los niveles de hemoglobina y hematocrito, aumento en los niveles de las AST y ALT. Si bien la primera de ellas (troglitazona) fue asociada con falla hepática y fue retirada del mercado, las otras dos (pioglitazona y rosiglitazona) hasta el momento no han presentado este problema aunque se debe vigilar la función hepática principalmente durante el primer año de uso, no son influenciados por insuficiencia renal.

Se pueden utilizar como monoterapia, asociarse a sulfonilureas, metformina, metiglinidas, inhibidores de la alfa glucosidasa intestinal y a insulina. Se administran una vez al día con el desayuno. Las dosis recomendadas son de 15 a 30 miligramos al día de pioglitazona (Actos) y de 2 a 8 miligramos al día de rosiglitazona (Avandia).

TERAPIA INSULÍNICA

La utilización de insulina como método terapéutico fue introducida desde el descubrimiento, luego del inicio de los medicamentos orales el uso de la insulina disminuyó, pero posteriormente se ha aumentado pese a contar con diversas clases de medicamento orales puesto que los criterios para el control cada vez son más estrictos y se demostró una pérdida de la secreción y por ende de la respuesta a los medicamentos orales a medida que transcurre el tiempo luego del diagnóstico en la diabetes tipo 2.

Las principales indicaciones, son:

- Diabetes tipo 1.
- Diabéticos tipo 2 con glucemias mayores de 300 y síntomas severos.
- Estados de descompensación aguda.
- Durante procedimientos quirúrgicos mayores o estados de compromiso de salud severo.
- Embarazo cuando la dieta y ejercicio no controlen la glucemia.
- Falla al uso de medicamentos orales.
- "Desnutrición".

Cuando se presente falla en la utilización de medicamentos orales, la cual puede ser primaria o secundaria, pueden utilizarse alguna de las siguientes estrategias. 1) Utilizar mezclas de medicamentos orales, de elección es la combinación de un estimulante de la secreción de insulina con un agente que disminuya la resistencia periférica, y 2) Mezcla de insulina con medicamentos orales, de los cuales existen varias alternativas ya evidenciadas y otras en proceso de evaluación, de las cuales las más utilizadas son las mezclas de metformina e insulina nocturna, sulfonilurea e insulina nocturna y tiazolidinediona e insulina nocturna. La terapia combinada en diabéticos tipo 2 tiene varios beneficios disminuye la glucemia del ayuno y la posprandial, suprime la producción hepática de glucosa, disminuye la dosis total de insulina aplicada al paciente pasando muchas veces de dos aplicaciones a la aplicación nocturna y por ende tiene mayor aceptación por este.

Para la selección de los pacientes que utilizaran terapia combinada de insulina con medicamentos orales, deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos: Diabetes con duración menor a 10 años, sobrepeso u obesidad, diagnostico luego de los 35 años, hemoglobina glicada mayor de 7.0 % y secreción basal de insulina por el páncreas.

De acuerdo a las diferentes características, las insulinas se pueden dividir de acuerdo a su origen pero en la actualidad prácticamente todas las insulinas son de origen recombinante, o a su tiempo de acción. En los próximos años tendremos una producción de insulinas producidas mediante tecnología genética en la que se alteran algunos de los aminoácidos cambiándole la acción a estas, estos han sido llamados análogos de la insulina, en el momento se encuentran tres (Insulina Lispro, aspartato y Glargina), otro de los próximos adelantos es la insulina inhalada la cual se encuentra en etapa III de investigación con resultados prometedores. En el cuadro 5 se observa la clasificación de la insulina de acuerdo con su duración

Cuadro 5. Clasificación de la insulina

INSULINA	INICIO (Minutos)	PICO (Horas)	DURACIÓN (Horas)
LISPRO/ASPARTATO	5-15	1-2	3-4
REGULAR	30-60	2-4	6-8
NPH	60-120	6-8	18-20
GLARGINA	30-120	No tiene	24

Existen insulinas pre mezcladas en diferentes proporciones de regular y NPH, de las cuales solo existe en Colombia la 30/70, en la cual se encuentra un 30% de cristalina y un 70% de NPH, en otros países se consiguen mezclas de regular y NPH en diferentes proporciones y mezclas de lispro y NPH (NPL).

La primera premisa al iniciar un programa de terapia con insulina en diabéticos es su individualización, la respuesta individual y las condiciones diferentes en cada día hacen que cada diabético sea diferente de los demás además debemos tener en cuenta que la insulina tiene una variabilidad intra e interindividual que puede llegar a ser del 25% hasta el 50% y que estamos proporcionando un reemplazo por una vía no fisiológica (subcutáneo versus portal), con una diferencia sistémico/porta opuesta a lo fisiológico lo cual hacen a la insulino terapia ser lo compleja que se observa en ocasiones.

En general se consideran dos patrones de secreción, una secreción basal interalimentaria y una secreción postprandial que depende de los alimentos ingeridos. Ambas deben ser tenidas en cuenta al iniciar un programa de terapia, además debe tenerse en cuenta la variabilidad diaria para evitar fluctuaciones exageradas de la glucemia, para lograr un control sobre esto factores el automonitoreo de la glucosa es fundamental y siempre el paciente debe tener una educación mínima: Se debe estar seguro de su técnica de aplicación, debe realizar algún monitoreo de los niveles de glucemia, debe conocer las metas de control, conocer y saber resolver problemas como hiper e hipoglucemia, al igual que algún integrante de la familia, y por ultimo se le debe enseñar como resolver problemas de la vida cotidiana con la insulina.

La dosis de inicio dependerá de algunos factores, tales como:

- Diabético tipo 1 de recién diagnostico: 0,3 - 0,5 U/Kg./día.
- Periodo de luna de miel: 0,2 - 0,6 U/Kg/ día.
- DM tipo 2 no obeso: 10 U/día ó 0,3 U/Kg./día.
- DM tipo 2 obeso: 20-30 U/día ó 0,5-0,7U/Kg/día.

El esquema de insulino terapia basado en una dosis diaria de insulina se utiliza principalmente en la diabetes tipo 2, siempre combinado con medicamentos orales, este caso se utiliza principalmente en la noche, puede ser insulina NPH o combinaciones con regular, aunque no esta completamente establecido tratar de no utilizar en una sola aplicación dosis mayores de 40-60 unidades/día y no utilizar una sola dosis en diabetes

tipo 1. Cuando se utilicen dos dosis al día de insulina, se supone que la terapia con una dosis no obtiene las metas de control deseado demostrado por medio del automonitoreo de la glucemia ó la hemoglobina glucosilada. Para ello puede utilizarse NPH únicamente o mezcla de NPH y regular ó lispro, puede ser antes de desayuno y comida o antes de acostarse. La dosis de inicio es 70% en la mañana y 30% en la tarde, de estas se divide en 70% como NPH en la mañana y 30% como regular, en la noche dividir en mitades.

Se llama terapia insulínica intensificada aquel plan de tratamiento en diabéticos que incluya un programa de entrenamiento en profundidad, aplicar insulina previa a las comidas con un análisis de cada uno de los procesos que pueden afectar los niveles de glucosa realizando los correctivos necesarios. Para ello se requiere de un grupo interdisciplinario en el cual el paciente es parte activa del grupo, establecimiento de metas específicas, mecanismos para lograrlas, y establecer comunicación constante entre todos los miembros del grupo.

La terapia intensiva se indica en todos los diabéticos tipo 1, 2 ó diabéticas en plan de embarazo, que no presenten complicaciones importantes, quienes tengan el propósito firme de evitar las complicaciones, la llamada diabetes "inestable", quienes tengan la motivación y convicción de que es el tratamiento indicado para ellos y aquellos posean las posibilidades intelectuales y económicas para ello. Una de las principales herramientas es la utilización permanente del automonitoreo de la glucemia como un medio de obtener información acerca del comportamiento de la glucemia en diferentes condiciones, por ende es completamente individualizada, la dosis de insulina es variable de acuerdo a cada una de las diferentes condiciones su aplicación generalmente es previa a los alimentos.

Los ajustes que se realicen en la dosis permanente de insulina deben ser basados en patrones de glucemias, esto es que se repitan ya que por la variabilidad de la glucemia una sola determinación de glucemia alterada siempre se debe corregir pero no significa alteración de la dosis de insulina diaria. Por lo cual solo si estas alteraciones se repiten en el tiempo se realizan cambios en la terapia diaria basal.

Siempre que ocurran cambios en la glucemia, debe evaluarse cual es el factor responsable de dicha alteración (dieta, ejercicio, enfermedades concomitantes) y no solo realizar cambios en la insulina. Los ajustes se deben realizar poco a poco, es decir solo modificando 2 ó 4 unidades por vez teniendo en cuenta que la modificación de la insulina, no solo afecta los niveles correspondientes a su pico de acción, sino a otros horarios al corregir las glucemias previas.

Para corregir la hiperglucemia se han utilizado las llamadas escalas de insulina las cuales bien utilizadas son útiles, estas deben ser conocida y aplicadas por el propio paciente para corregir la hiperglucemia en su casa, estas escalas deben ser concisas y fáciles de entender. En el cuadro 6 se observa un algoritmo para el ajuste de las glucemias.

Cuadro 6. Algoritmo de ajuste compensador de las glucemias

GLUCEMIA (MG/DL)	AJUSTE EN LA INSULINA REGULAR O LISPRO
< 80	Aplicar la insulina luego del alimento
80 – 150	No modificar
150 – 200	Retrasar comida o 2 U
200 – 300	4 U
300 – 400 *	6 U
> 400 *	8 – 10 U

* Valores mayores de 300 mg/dL significan déficit severo de insulina e implican mayor cuidado verificando cetonas y realizando controles más frecuentes (dos o tres horas luego).

En la figura 1 (A, B y C) se esboza el algoritmo de tratamiento del diabético tipo 2 en las diferentes situaciones en que se presente.

Figura 1. Algoritmo para tratamiento del diabético tipo 2

Figura 1A

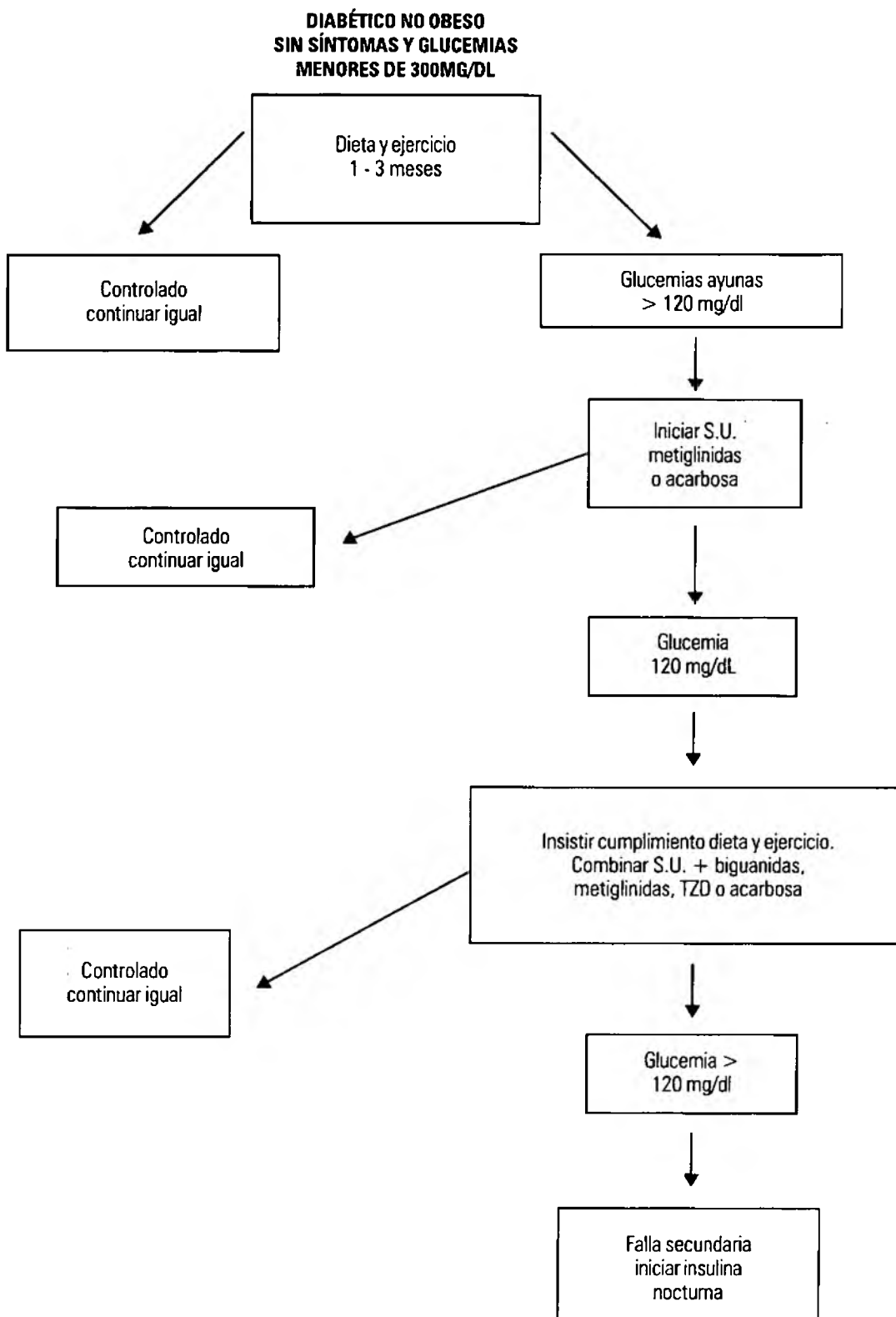


Figura 1B

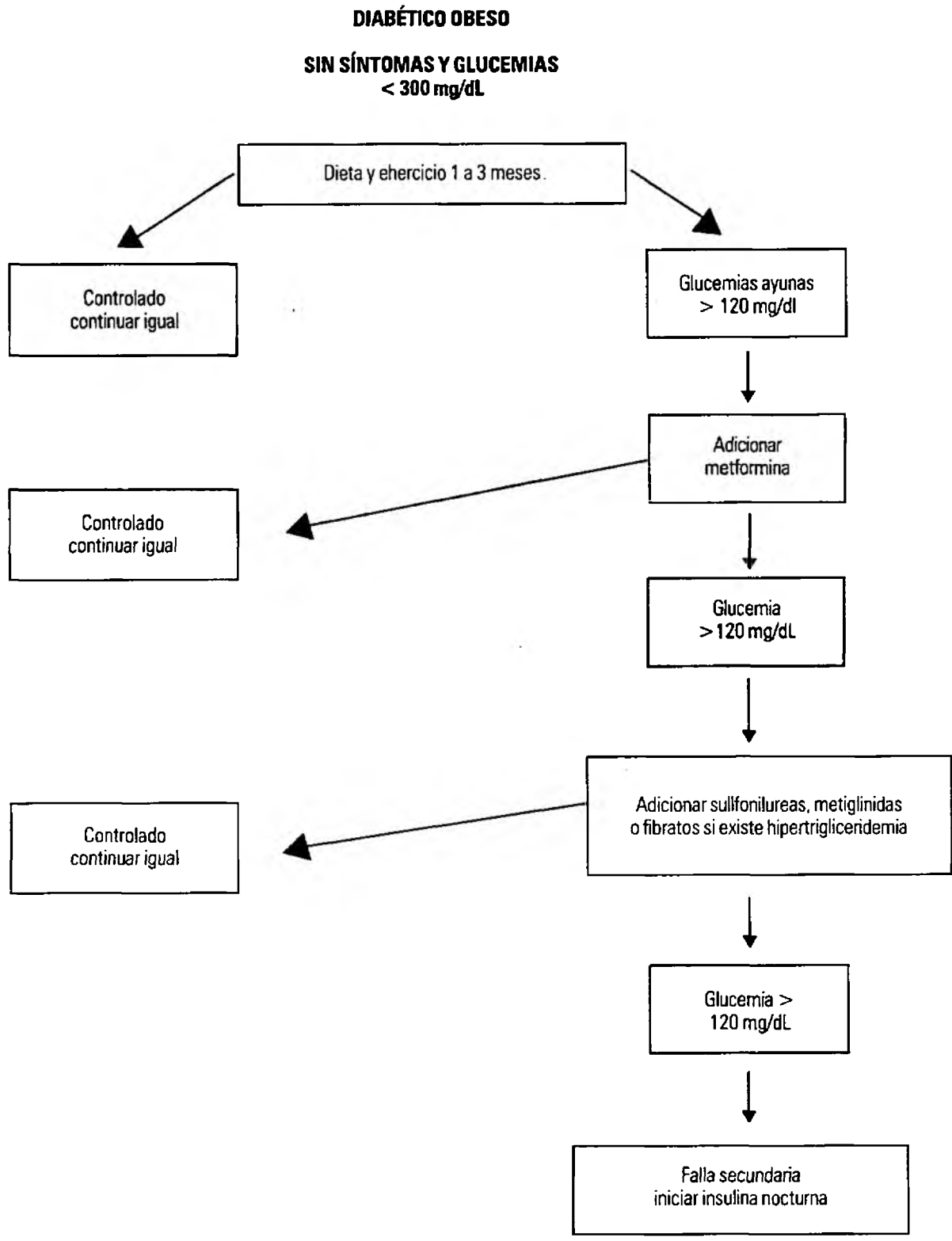
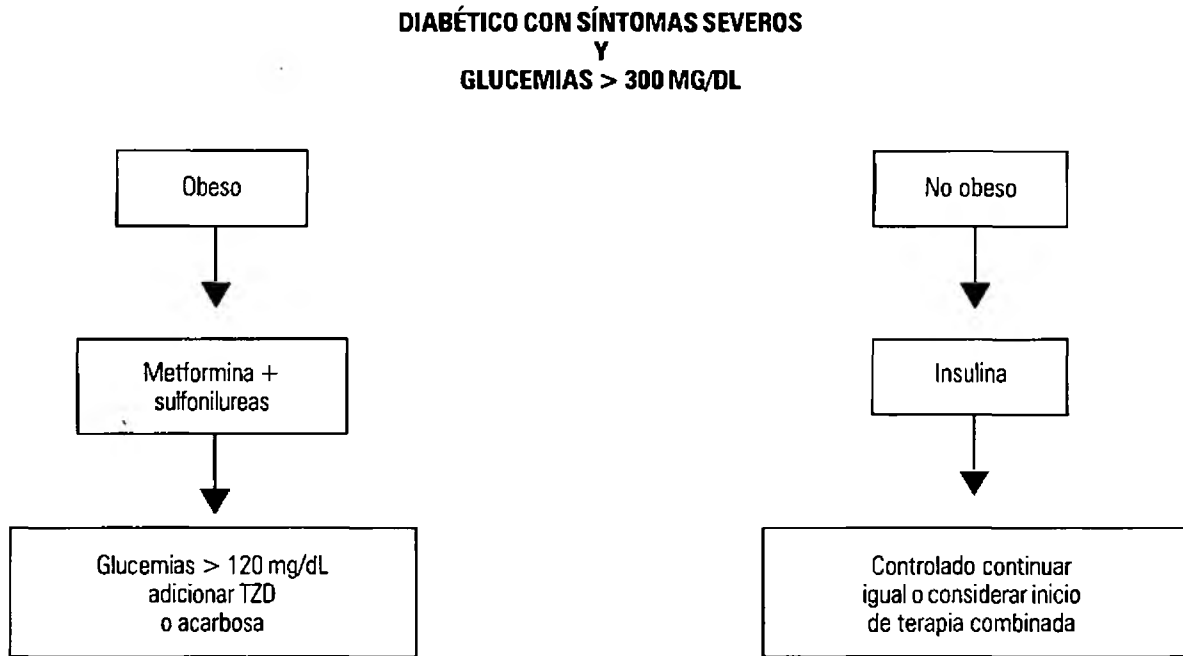


Figura 1C



BIBLIOGRAFÍA

1. ADA: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Care* 21 (suppl 1): S5-S19, 1998.
2. ALAD: Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev. ALAD (supl 1)*: 116-141, 2000.
3. Rhodes C.J., White M.F. Molecular insights into insulin action and secretion. *Eur. J. Clin Invest.* 32 (suppl 3): 3-13, 2002.
4. ADA. Diabetes mellitus and exercise. *Diab Care* 26 (suppl 1): S50-S54, 2003.
5. Franz M.J., Bantle J.P., Beebe C.A. et al. Evidence-based nutrition principle and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Annual review of diabetes*.: 70-120, 2002.
6. Nathan D.M. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 347:1342-1349. 2002.
7. Matthaei S., Stumvoll M., Kellerer M., and Häring H. U. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endoc Reviews*, 21: 585-618, 2000.
8. Järvinen H. Y. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diab Care*, 24:186-197, 2001.
9. ADA. Insulin administration. *Diab Care* 26 (suppl 1): S86-S89, 2003.

EVALUACIÓN CONSULTADA TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

1. Una de las siguientes afirmaciones es cierta en relación con la diabetes mellitus
 - a. Los síntomas clásicos de la diabetes mellitus son consecuencia del estado hipoinsulinémico del paciente
 - b. La diabetes mellitus tipo 2 puede pasar desapercibida hasta que se manifiesten complicaciones de órgano blanco
 - c. El diagnóstico de diabetes puede hacerse con la presencia de síntomas y una glucemia en ayunas mayor de 110mg/dL
 - d. Tener un colesterol HDL mayor de 35 debe alertar sobre la posibilidad de diabetes mellitus en mayores de 45 años
 - e. Los objetivos del control metabólico de la diabetes son más estrictos en el diabético tipo 1.

2. Una de las siguientes afirmaciones es cierta en relación con el manejo nutricional del paciente diabético:
 - a. Cuando el paciente tiene un índice de masa corporal entre 20 y 24 se le formula una dieta hipercalórica
 - b. En algunos pacientes el plan de nutrición medicada ha demostrado disminuir la hemoglobina glicosilada entre 1% a 2%.
 - c. Es frecuente que los pacientes deban bajar varios kilos de peso antes de bajar los valores de glucemia
 - d. La proporción de carbohidratos no debe superar el 50% del total
 - e. La proporción de grasa debe mantenerse entre 30% y 45%

3. Cuál es el mecanismo de acción de las sulfonilureas
 - a. Aumento de la entrada de glucosa a las células
 - b. Cerrar canales de potasio sensibles al ATP
 - c. Disminución de absorción de glucosa por el intestino
 - d. Disminución a la resistencia a la insulina
 - e. Inhibir la entrada de calcio a través de los canales mediados por voltaje

4. Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta con respecto a la insulina
 - a. Tiempo de acción es menor con la insulina regular
 - b. La insulina NPH tiene aminoácidos alterados genéticamente
 - c. La insulina regular tiene posibilidad de administración inhalada
 - d. El pico de acción de la insulina NPH es a las 6-8 horas
 - e. Está contraindicada en pacientes con diabetes de más de 10 años de evolución

5. En relación con el ejercicio en el paciente diabético es cierto:
 - a. Durante el ejercicio los músculos usan energía a partir de ácidos grasos principalmente
 - b. Hay aumento de la secreción de insulina, lo que favorece el control glicémico
 - c. Condiciona la neoglucogénesis en el hígado
 - d. Estimula la captación de ácidos grasos por el tejido grasoInhíbe la glucogenólisis

PROTOCOLO DE MANEJO DE LA PACIENTE DIABÉTICA EMBARAZADA

Dr. José Fernando Botero
Internista Endocrinólogo
Facultad de Medicina
Universidad Pontificia Bolivariana

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus gestacional (diabetes mellitus gestacional) es definida como una intolerancia a los carbohidratos, que comienza o que es detectada por primera vez durante el embarazo. Esta definición aplica independiente al tratamiento que se utilice o si la condición persiste luego del embarazo. Esto no excluye la posibilidad de una intolerancia a los carbohidratos no diagnosticada que su primera presentación sea en el embarazo. Aproximadamente 7% de todos los embarazos son complicados por diabetes mellitus gestacional, lo que resulta en 200.000 casos. Su prevalencia en poblaciones de bajo riesgo es de 1.4% a 2.8%, mientras que en poblaciones de alto riesgo va de 3.3% a 6.1%. El amplio rango depende de la población estudiada y las pruebas diagnósticas utilizadas.

Mujeres con diabetes gestacional tienen mayor riesgo de múltiples complicaciones que afecten a ambos, madre y feto, que las mujeres sin diabetes.

La morbilidad y mortalidad fetoneonatal están estrechamente relacionadas con el control metabólico materno, y éste depende de:

- La detección precoz del trastorno metabólico,
- La instauración de medidas nutricionales y terapéuticas oportunas,
- El seguimiento estricto del control glucémico y
- La participación conjunta de la paciente con un equipo interdisciplinario en el manejo de su condición metabólica.

Factores de riesgo adicionales con efectos adversos atribuibles a mujeres con hiperglucemia leve y la magnitud del beneficio de tratarlos son poco claros.

Por la continua controversia en cuanto al tamizaje, diagnóstico y manejo de las mujeres con diabetes mellitus gestacional y por la falta de estudios para definir estas controversias es difícil proponer un protocolo basado en la evidencia, por lo que los objetivos de esta revisión son:

1. Evaluar la evidencia disponible en el tamizaje, diagnóstico y manejo de las mujeres con diabetes mellitus gestacional. Para esto resolveremos las siguientes preguntas:
 - ¿Cuáles son los resultados adversos que ocurren en las pacientes con diabetes mellitus gestacional que no son tratadas?
 - ¿Son confiables y seguras las pruebas de tamizaje para diabetes mellitus gestacional?
 - ¿El tratamiento para la diabetes mellitus gestacional mejora los resultados?
2. Protocolizar el manejo de los trastornos en la tolerancia a los carbohidratos en la mujer embarazada.
3. Constituir un equipo interdisciplinario alrededor de la atención de la mujer embarazada con trastornos de la tolerancia a los carbohidratos, que permita agilizar y optimizar su atención.
4. Mejorar el índice de detección temprana de los trastornos en la tolerancia a los carbohidratos durante la gestación.
5. Disminuir los indicadores de morbimortalidad fetal y neonatal dependientes de los trastornos del metabolismo de los carbohidratos.
6. Unificar los criterios de manejo para los trastornos del metabolismo de los carbohidratos durante la gestación.
7. Implementar el control y manejo ambulatorio de las embarazadas con diabetes mellitus previa.

8. Garantizar el asesoramiento preconcepcional oportuno y adecuado a la paciente que haya tenido el trastorno metabólico durante una gestación previa o tenga los factores de riesgo, con el fin de facilitarle su detección temprana y la implementación de las medidas terapéuticas.
9. Facilitar la generación de nuevos proyectos de investigación.

La atención médica está enfocada hacia el enfoque interdisciplinario que permite la evaluación integral en la salud y la enfermedad, con vinculación de la paciente en el control de su enfermedad, con apoyo del grupo humano y el soporte tecnológico necesario. Surge la necesidad de implementar líneas de investigación en áreas de relevante necesidad, y en ellas, estructurar de manera práctica y dinámica, los protocolos de trabajo interdisciplinario.

Los protocolos serán a su vez proyectos de investigación y permitirán la generación de nuevos proyectos como instrumentos de actualización.

EVIDENCIA DISPONIBLE EN EL TAMIZAJE, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LAS MUJERES CON DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

¿Cuáles son los resultados adversos que ocurren en las pacientes con diabetes mellitus gestacional que no son tratadas?

Es difícil determinar la existencia y la magnitud de la asociación causal entre varios grados de diabetes mellitus gestacional y los resultados adversos. Sólo se cuenta con los viejos estudios de diabetes mellitus gestacional no tratada, en el tiempo en el cual la práctica obstétrica difiere de la actual o de estudios más recientes en las cuales las mujeres reciben algún tipo de tratamiento. Otro problema es que muchos estudios consideran la diabetes mellitus gestacional como una variable dicótoma, y se sabe que los resultados adversos incrementan con el grado de hiperglucemia entre las mujeres con diabetes mellitus gestacional: el impacto de la hiperglucemia en los resultados maternos y fetales es probablemente continuo, y pocos estudios estratifican el riesgo de diabetes mellitus gestacional por la severidad de la hiperglucemia.

Resultados perinatales: Dado que la literatura es escasa, la magnitud en que la diabetes mellitus gestacional es verdaderamente asociada con mortalidad perinatal permanece dudosa.

La macrosomía es un resultado intermedio de la diabetes mellitus gestacional. En tres estudios recientes en mujeres no tratadas con diabetes mellitus gestacional se encontró que el porcentaje de macrosomía en niños con pesos superiores a 4000 g fue aproximadamente del 17% y 29%; el porcentaje en la población general es aproximadamente el 10%. La mayoría de los niños con macrosomía son de madres sin diabetes mellitus gestacional, y la obesidad materna es un importante factor de confusión. Importantes resultados neonatales adversos ligados con la macrosomía son el daño del plexo branquial y las fracturas claviculares. Los datos obtenidos de estudios de mujeres con diabetes mellitus gestacional no tratadas comparadas con mujeres sin la enfermedad no muestran diferencia en estas complicaciones.

La diabetes mellitus gestacional también es un factor de riesgo para hipoglucemia neonatal. Los estudios revelan mayor frecuencia de hipoglucemia entre las mujeres con diabetes mellitus gestacional no tratadas. Pero la magnitud de este problema es menos clara. Tampoco es claro si este aumento en la frecuencia de hipoglucemia se debe a un aumento en la vigilancia de los niños de madre diabética.

Tampoco es claro y la evidencia es muy limitada, si la diabetes mellitus gestacional se asocia con partos pretérmino, hiperbilirubinemia neonatal, hipocalcemia o policitemia. Dada la limitación en la evidencia y el aumento en la vigilancia a infantes de madres diabéticas, la magnitud de cualquier efecto adverso asociado es incierta pero es probablemente pequeña.

Algunos han sugerido que el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional tiene implicaciones a largo plazo para los niños, tales como aumento del riesgo de intolerancia a los carbohidratos, obesidad y alteraciones neuropsicológicas. Sin embargo no hay estudios observacionales a largo plazo que demuestren esta hipótesis.

Resultados maternos: Aunque la literatura sugiere una asociación entre la diabetes mellitus gestacional y mayor tasa de cesáreas, los estudios son limitados por la falta de ajuste por factores de confusión, como la obesidad materna, y por el impacto del diagnóstico de diabetes mellitus gestacional en la toma de decisiones.

El total de los estudios observacionales han mostrado resultados mixtos y no concluyentes en la mayor frecuencia de preeclampsia. Datos recientes de mujeres con diabetes mellitus gestacional no tratadas muestran una frecuencia de 9%, similar a las mujeres tratadas y mujeres sin diabetes mellitus gestacional.

También se ha sugerido que tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 varios años después del parto. Sin embargo, los estudios han tenido algunos inconvenientes: baja participación, diseños retrospectivos, corto seguimiento y variación en la definición de diabetes mellitus gestacional y nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus.

¿Son confiables y seguras las pruebas de tamizaje para diabetes mellitus gestacional?

Pruebas diagnósticas de referencia: Antes de poder determinar la seguridad de una prueba de tamizaje, se necesita realizar referencia a las pruebas diagnósticas para poderlas comparar. Desafortunadamente, no hay acuerdo universal en la prueba de referencia para el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional y existen varios criterios por las diferentes asociaciones.

Valores anormales de cualquiera de los diferentes criterios predicen macrosomía fetal. Esta asociación es disminuida cuando se hacen ajustes por factores de confusión como peso, edad, paridad y raza.

La confiabilidad de cualquier prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) es abierta a cuestionamiento. En uno de los pocos estudios que se han realizado para resolver esta pregunta Harlass et al encontraron que 23% de 64 mujeres embarazadas no seleccionadas con una prueba de tamizaje positiva; cuando se les realizaba un TTOG a la semana tenían resultados inconsistentes.

Pruebas de tamizaje: Los umbrales de las pruebas diagnósticas no diferencian claramente entre las mujeres de alto riesgo y las mujeres de bajo riesgo, la probabilidad de eventos adversos de resultados maternos y fetales en mujeres con diabetes mellitus gestacional. Entonces sólo se pueden evaluar las pruebas de tamizaje contra estándares imperfectos. La mayoría de estudios de estrategias de tamizaje en diabetes mellitus gestacional comparan los resultados de una prueba contra los resultados de otra prueba, en vez del valor predictivo de la prueba de resultados adversos. Algunos estudios valoran la asociación de la prueba con resultados intermedios como macrosomía en vez de compararlos contra los resultados como trauma de plexo braquial.

En Estados Unidos, la carga con 50 gramos es la prueba más ampliamente utilizada para tamizaje. Dos grupos han propuesto diferentes puntos de corte para definir una prueba como positiva, 130 mg/dl o 140 mg/dl. Si los resultados son positivos se realiza la prueba diagnóstica. Si se utiliza 130 mg/dL como punto de corte la prueba es positiva en 20% a 25% de todos los embarazos incluyendo el 90% de las mujeres con diabetes mellitus gestacional. Si se utiliza 140 mg/dL la prueba es positiva en 14% a 18% de todos los embarazos, incluyendo el 80% de todas las mujeres con diabetes mellitus gestacional.

En la población general, los falsos positivos son frecuentes.

En muchos países distintos a Estados Unidos, los clínicos utilizan el enfoque diagnóstico empleado por la Organización Mundial de la Salud OMS: con una prueba de 75 gramos de carga tomando la glucemia 2 horas después, simplificando el tamizaje y el diagnóstico en una sola prueba. Este enfoque identifica el doble de mujeres con diabetes mellitus gestacional que el enfoque de los dos pasos, aunque la evidencia es escasa en cuanto a cuál de los dos enfoques es más o menos acertado en predecir efectos adversos.

Ya que la intolerancia a los carbohidratos aumenta durante el embarazo, el tamizaje para diabetes mellitus gestacional es realizado durante las semanas 24 y 28 de gestación. Sin embargo este tiempo no está basado en evidencia que demuestre que éste es el tiempo óptimo para identificar mujeres que se puedan beneficiar más del tratamiento.

La determinación de cuál es el mejor tiempo para realizar el tamizaje debería examinar los beneficios potenciales de un tamizaje temprano contra los beneficios de un tamizaje tardío. Desafortunadamente no se encuentran estudios que resuelvan esta pregunta.

Tampoco es claro cuál es la mejor estrategia para mejorar la eficiencia del tamizaje de diabetes mellitus gestacional, si se debe realizar un tamizaje selectivo, es decir, realizarlo sólo en mujeres de alto riesgo o un tamizaje universal, es decir, a todas las mujeres embarazadas.

En conclusión, la evidencia es no clara para definir la mejor estrategia para tamizaje y diagnóstico para diabetes mellitus gestacional.

¿El tratamiento para la diabetes mellitus gestacional mejora los resultados?

Control glucémico: Existen 3 factores importantes que considerar en los estudios que evalúan el impacto del control glucémico para mejorar los resultados en mujeres con diabetes mellitus gestacional.

El primer factor es el grado de hiperglucemia de los participantes del estudio. Debido a que el riesgo de efectos adversos aumenta con el grado de hiperglucemia, la reducción del riesgo absoluto puede ser mayor en los pacientes con más altos valores de glucemia. Es importante aclarar que más del 70% de las mujeres con diabetes mellitus gestacional tienen hiperglucemia leve y son usualmente tratadas sólo con dieta.

El segundo factor es la diferencia del control glucémico entre ambos grupos de tratamiento. Si el grupo intensivo de control glucémico no produce una reducción de la glucemia comparada con el grupo convencional, la hipótesis de que mejorar el control glucémico tiene mejores resultados no puede ser probada.

El tercer factor consiste en cuáles eventos son medidos y cómo se miden. La mayoría de los estudios miden desenlaces intermedios, como macrosomía fetal o parámetros bioquímicos como hipoglucemia neonatal. Los desenlaces intermedios sólo son útiles si predicen de una manera importante desenlaces clínicos.

Finalmente muy pocos estudios son ciegos para los obstetras, y las decisiones clínicas son basadas en el conocimiento previo de diabetes mellitus gestacional.

Existen 9 ensayos clínicos controlados que evalúan el impacto de la terapia con una variedad de resultados. Cuatro de ellos son en mujeres con hiperglucemia leve y 5 son en mujeres con hiperglucemia severa.

Hiperglucemia leve: La evaluación de los 4 estudios que incluyeron 612 mujeres con hiperglucemia leve no encontró diferencias entre las mujeres tratadas con dieta y las que no recibieron tratamiento.

Hiperglucemia severa: Cuatro estudios clínicos controlados evaluaron la diferencia del control glucémico en mujeres con diabetes mellitus gestacional con hiperglucemia severa. De esos estudios, 3 alcanzaron pequeñas o ninguna diferencia en el control de la glucemia entre los grupos y no encontraron diferencias en desenlaces mayores. Un estudio encontró reducción absoluta del riesgo en anomalías bioquímicas del neonato y otro encontró una reducción en el número de cesáreas que no fue explicada por el tamaño fetal. 0

Sólo un estudio alcanzó diferencia importante de glucemia entre los grupos (diferencia de 24 mg/dL); los neonatos del grupo intensivo tenían menos peso al nacer, menor tasa de hipoglucemia y policitemia. Esas diferencias fueron pequeñas y de importancia clínica incierta.

Por último, el estudio de Veciana et al, el cual alcanzó una importante diferencia de control glucémico entre los 2 grupos (Hba1c 1.6%), encontró una reducción en macrosomía fetal y hipoglucemia neonatal.

El mayor problema de todos estos estudios es el bajo número de personas participantes de los estudios para ser capaces de detectar diferencias entre los grupos.

En conclusión, aunque la terapia con insulina disminuye la incidencia de macrosomía fetal en hijos de mujeres con hiperglucemia severa, la magnitud de cualquier efecto en los resultados maternos y neonatales es no clara. La evidencia es insuficiente para determinar la magnitud del beneficio de un mejor control glucémico en la mayoría de mujeres con diabetes mellitus gestacional con grados leves de hiperglucemia.

Vigilancia parto: No existen estudios completos entre grupos aleatorizados a recibir estímulo externo, sin estímulo (NST) o perfiles biofísicos. Estos procedimientos pueden tener falsos positivos y pueden conducir en ocasiones a intervenciones innecesarias.

La ecografía para valorar la circunferencia abdominal para definir la iniciación de terapia insulínica para disminuir macrosomía y trauma neonatal ha sido estudiada. Existen 3 estudios clínicos controlados que no encontraron diferencias en los resultados; a los estudios les faltó poder para detectar diferencias y no fueron ciegos para los obstetras.

PROTOCOLO DE MANEJO DE LA PACIENTE CON DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

DETECCIÓN

Los diferentes grupos tienen diferencias en las recomendaciones para el tamizaje y diagnóstico de diabetes mellitus gestacional. La Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés *American Diabetes Association*) recomienda una valoración del riesgo en la primera consulta prenatal.

Son mujeres con características clínicas de alto riesgo para diabetes mellitus gestacional:

- Obesidad.
- Historia de diabetes mellitus gestacional.
- Glucosuria.
- Historia familiar de diabetes mellitus.

Las pacientes con características de alto riesgo deben ser sometidas a una glucemia. Si el resultado es normal en esta primera prueba deben ser revaloradas entre las semanas 24 y 28.

Las mujeres con un riesgo promedio deben ser sometidas a evaluación entre las semanas 24 y 28 de gestación.

Mujeres con muy bajo riesgo no requieren ninguna evaluación, pero esta categoría es limitada a quienes reúnen los siguientes criterios:

- Edad < 25 años,
- Peso normal antes del embarazo,
- No ser de un grupo étnico de alto riesgo,
- No tener antecedentes de diabetes mellitus de primer grado,
- No tener historia de intolerancia a los carbohidratos,
- No tener historia de pobres resultados obstétricos.

Con una glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL o una glucemia casual mayor o igual a 200 mg/dL, se hace el diagnóstico de diabetes mellitus y no se necesitan otras pruebas para el diagnóstico. En ausencia de estos criterios, la evaluación para diabetes mellitus gestacional en mujeres con un riesgo promedio o alto requiere de uno de los siguientes enfoques:

Enfoque de un paso: Realizar una prueba de tolerancia oral para la glucosa diagnóstica sin realizar prueba de tamizaje. Este enfoque es costo-efectivo para poblaciones de alto riesgo.

Enfoque de 2 pasos: Realizar una prueba de tamizaje inicial midiendo la glucemia 1 hora luego de una carga oral de 50 gramos, y si es positiva realizar una prueba diagnóstica con una prueba de tolerancia oral a la glucosa. Cuando este enfoque es utilizado y el punto de corte de la prueba de tamizaje si es > 140 mg/dL, identifica el 80% de las mujeres con diabetes mellitus gestacional; si el punto de corte se disminuye a > 130 mg/dL, la sensibilidad se incrementa a 90%.

Independiente del enfoque utilizado, el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional es basado en la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Los criterios diagnósticos de ésta son basados en los trabajos originales de O'Sullivan y Mahan y luego modificados por Carpenter y Coustan los cuales utilizan una carga de 100 g.

Una alternativa es realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa utilizando una carga de 75g, midiendo la glucemia en ayunas, 1 y 2 horas.

La DMS propone que se utilicen en las mujeres embarazadas los mismos procedimientos diagnósticos de diabetes mellitus que se emplean en el resto de las personas, y que todas las mujeres que reúnan los criterios diagnósticos de intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus sean consideradas y manejadas como diabetes mellitus gestacional.

El valor de la glucemia alterada en ayunas (110 - 125 mg/dL) durante el embarazo todavía no ha sido establecido. Toda mujer embarazada con glucemia alterada ayunas debe ser sometida a una carga de 75 g de glucosa.

Se recomienda investigar diabetes mellitus gestacional a toda mujer que se encuentra entre las semanas 24 y 28 de gestación.

El Grupo de Trabajo de Diabetes y Embarazo (GTDE) de la ALAD (Asociación Latino Americana de Diabetes) ha recomendado utilizar los mismos criterios de la DMS, excepto que la glucemia en ayunas se considere diagnóstica de diabetes mellitus gestacional si es igual o superior a 105 mg/dL en dos o más ocasiones. Conviene considerar la conveniencia de medir la glucemia 2 horas postcarga de glucosa en toda mujer gestante con glucemia en ayunas igual o mayor a 95 mg/dL.

En la tabla 1 se resumen los diferentes criterios diagnósticos de las diferentes asociaciones.

Tabla 1

Tiempo	Nivel de glucosa (mg/dL)			
	National Diabetes Data Group ¹ 100 g glucosa	American Diabetes Association ¹ 100 g glucosa	Organización Mundial de la Salud (OMS) 75 g de glucosa ²	Tamizaje
AYUNAS	105	95	126	
1 HR	190	180		130 o 140
2 HR	165	155	140	
3 HR	145	140		

(1) Dos o más criterios deben ser reunidos para hacer diagnóstico

(2) Uno o más criterios deben ser reunidos para hacer diagnóstico

Un sólo valor anormal: repetir una semana después y definir de acuerdo a si es normal, si dos o más valores están alterados, se considera diagnóstico de diabetes gestacional y se iniciará manejo.

Un sólo valor nuevamente alterado: solicitar evaluación nutricional y continuar con controles de glucemias periódicos.

En el período postnatal temprano (primeras 72 horas), hay resultados perinatales anormales que sugieran la presencia de algunos de los trastornos de la tolerancia a los carbohidratos NO diagnosticada durante la gestación; entonces, esta entidad deberá sospecharse por la existencia de uno o más de los siguientes hallazgos:

- Macrosomía y/o hiperplacentosis.
- Polihidramnios de causa no inmune.
- Malformación congénita (principalmente mayor).

- Mortinato o muerte perinatal inexplicada.
- Hipoglucemia neonatal.
- Síndrome de dificultad respiratoria tipo membrana hialina en neonato de 34 semanas o más por capurro.

En estas condiciones deberá realizarse la prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 g (PTOG-75), mínimo 6 semanas postparto.

SEGUIMIENTO METABÓLICO

Evaluación metabólica ambulatoria: el control metabólico será preferencialmente de tipo ambulatorio, iniciando el registro con la glucemia diaria en ayunas y dos horas (GD-2) postprandial.

La glucemia diaria se realizará con "glucometer" (aparato medidor en gota). La paciente realizará su medición en ayunas, a las 2 horas postdesayuno (PD), 2 postalmuerzo (PA) y 2 horas postcomida (PC), y asistirá al día siguiente al consultorio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO), con el fin de evaluar el comportamiento y dirigir la terapia conveniente (dieta sola o con insulina).

Las pacientes con diabetes mellitus gestacional continuarán el control secuencial (Esto es 4 veces en la semana, 1º día en ayunas, 2º día 2 horas posdesayuno, 3º día 2 horas posalmuerzo, 4º día 2 horas poscomida), con control en alto riesgo obstétrico cada ocho días durante las primeras dos semanas, con el objetivo de dirigir la terapia más conveniente de acuerdo con el seguimiento metabólico. Si se controlan con la dieta, seguirán con el automonitoreo de la glucemia cuatro veces por semana, y control de la HbA1c cada cuatro a seis semanas. Si requiere insulina, se realizará el automonitoreo diario secuencial y control en alto riesgo obstétrico semanal para el ajuste fino de la insulina.

Se debe insistir en uso adecuado de los sistemas de automonitoreo, con revisión continua de la metodología, ya que los resultados y las decisiones acerca del tratamiento dependen de los resultados sé estos, por lo cual son el factor más importante en el manejo.

Los valores tomados como metas en el tratamiento de la diabética gestacional o de la diabética embarazada son:

- *Ayunas: menor de 95 mg/dL.*
- *Una hora poscomida: Menor de 140 mg/dL.*
- *Dos horas poscomida: Menor de 120 mg/dL.*

Una vez se logre el estado de regulación metabólica, la paciente será evaluada periódicamente en ARO, de acuerdo con el criterio médico, no sobrepasando de cuatro semanas. Los controles metabólicos los realizará la paciente en forma ambulatoria (GD Sem-2h) de manera secuencial, así: primer día en ayunas, segundo día 2h-PD, tercer día 2h-PA, cuarto día 2h-PC, y así sucesivamente. En su libreta de registro anotará los valores encontrados, y la sintomatología coexistente. El estricto seguimiento de las glucemias, la evaluación de la asimilación de la terapia, el refuerzo en los procesos de educación y la asesoría a la gestante y la familia, son pilares fundamentales del proceso de seguimiento clínico.

Serán criterios de hospitalización alguna de las siguientes condiciones:

Estado crítico de hiperglucemia con hiperketonemia (deshidratación, acidosis metabólica, hiperketonemia, compromiso de sistema nervioso, cardiovascular, renal).

Patologías asociadas:

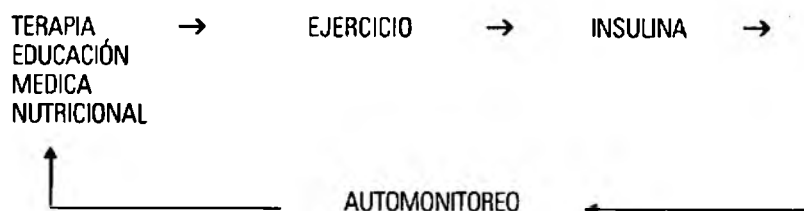
- Hipertensión arterial severa con preeclampsia moderada o severa.
- Infección que no haya cedido a tratamiento ambulatorio o que por su condición clínica lo amerite (pielonefritis, infección respiratoria aguda, etc.).
- Trauma materno de moderado a grave que amerite control estricto de la gestante por el estado crítico generado en ella (trauma craneano, trauma de abdomen o tórax, fracturas abiertas, quemaduras de II y III grado).
- Complicaciones de origen obstétrico que ameriten la hospitalización y el reposo además del control metabólico.

Para la atención del trabajo de parto

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

La embarazada con cualquiera de las formas clínicas del complejo metabólico de intolerancia a los carbohidratos (DM-1, DM-2 ó DM-G) será circunscrita al esquema del círculo terapéutico que comprende:

Figura 1



Terapia medica Nutricional: la paciente considerada para el seguimiento protocolizado de diabetes y embarazo será sometida a evaluación nutricional (EN) desde el momento del diagnóstico.

El aporte calórico se adaptará de acuerdo con el índice de masa corporal IMC de la paciente:

Tabla 2

IMC	Kcal/kg/día
< 24.9	30
25 a 29.9	24
> 30	12

La distribución se realizara teniendo en cuenta: < 33% en carbohidratos de los cuales menos del 10 % deben ser en el desayuno.

Se recomienda una ingesta de sodio de 1.000 mg por cada 1.000 kcal/día con un máximo de 3.000 mg/día.

En fibra se suministrarán 25 g por cada 1.000 kcal/día

Se suministrará además complemento de hierro en forma de sulfato 18 mg/día, ácido fólico 800 mg/día y calcio 1.500 mg/día.

La ganancia de peso durante el embarazo, de acuerdo a la clasificación del estado nutricional se considerara así:

- Bajo peso: 14 a 20 kilogramos
- Normopeso: 9 a 14 kilogramos
- Obesidad: 7 a 9 kilogramos

Insulina: siempre será utilizada en la paciente con DM-1 y en la paciente con DM-2.

En la paciente con diagnóstico de DM-G, luego de la iniciación de la terapia médica nutricional y después de 15 días de seguimiento, si presenta alguna de las dos condiciones siguientes, será indicado el uso de la insulina:

- Glucemia en ayunas en promedio, superior a 95 mg/dL
- Glucemia 2 horas posprandial en promedio, superior a 120 mg/dL

Para el inicio de la terapia insulínica, debe considerarse siempre que la diabética practique algún tipo de automonitoreo de la glucemia, se le debe enseñar bien el uso de la insulina, su aplicación y manejo, y debe conocer los valores de control para que identifique alteraciones en las glucemias oportunamente. Conocer no solo ella, sino su familia, los síntomas, las causas y el tratamiento de la hipoglucemia. La insulina siempre debe aplicarse 20 a 30 minutos antes de los alimentos, excepto el humalog que se puede aplicar inmediatamente antes de los alimentos.

Tabla 3. Acción de las diferentes insulinas humanas

TIPO DE INSULINA	INICIO DE ACCIÓN	PICO DE ACCIÓN	DURACIÓN DE ACCIÓN
Cristalina o regular	30 - 60 minutos	2 - 3 horas	4 - 6 horas
Humalog	15 - 30 minutos	1 - 2 horas	3 - 4 horas
NPH	2 - 4 horas	6 - 10 horas	16 - 18 horas

No existe un esquema ideal, de acuerdo a los diferentes grupos puede enfocarse el manejo de la insulina de diferentes maneras; sin embargo, independiente del esquema terapéutico utilizado, lo importante es asegurar una euglucemia durante todo el embarazo y proporcionar a la diabética las herramientas necesarias y sencillas que le aseguren su cumplimiento.

Esquema de insulina:

Iniciar con dosis de 0.4 a 0.7 unidades por /kilo de peso.

Distribuido así:

Tabla 4

TIPO INSULINA	ANTES DESAYUNO	ANTES ALMUERZO	ANTES COMIDA	ANTES ACOSTARSE
REGULAR	30%	20%	20%	
NPH				30%

Para los incrementos de insulinas se tendrán en cuenta los perfiles de las glucemias de seguimiento. Como se esbozó en el caso de diabetes mellitus tipo 1 ó 2, si los valores están muy alterados (mayores de 200mg/dl en promedio) se incrementarán unidades/kg/día en forma global, conservando de una manera aproximada las relaciones iniciales. Si en el seguimiento encontramos un valor alterado persistente, se incrementará la dosis de la insulina correspondiente de acuerdo con la tabla 4, que se muestra a continuación:

Tabla 5. Ajuste fino de insulina para el automonitoreo

HORA	NIVELES DE GLUCOSA	AJUSTE DE INSULINA
Antes del desayuno	< 80 mg/dl 80 - 95 mg/dl 95 - 110 mg/dl > 110 mg/dl	Disminuir 2U la NPH nocturna Dosis igual Aumentar 2U la NPH nocturna Aumentar 4U la NPH nocturna
Luego del desayuno (dos horas)	< 80 mg/dl 80 - 120 mg/dl 120 - 150 mg/dl > 150 mg/dl	Disminuir 2U la cristalina desayuno Dosis igual Aumentar 2U la cristalina desayuno Aumentar 4U la cristalina desayuno
Luego del almuerzo (dos horas)	< 80 mg/dl 80 - 120 mg/dl 120 - 150 mg/dl > 150 mg/dl	Disminuir 2U cristalina al almuerzo. Igual dosis Aumentar cristalina al almuerzo. Aumentar 4U cristalina al almuerzo.
Luego de la comida (dos horas)	< 80 mg/dl 80 - 120 mg/dl 120 - 150 mg/dl > 150 mg/dl	Disminuir 2U la cristalina comida Dosis igual Aumentar 2U la cristalina comida Aumentar 4U la cristalina comida

Se debe recordar que durante el embarazo pueden variar los requerimientos, principalmente durante el tercer trimestre durante el cual aumentan estos de forma considerable.

Una vez se consiga un buen control de las glucemias, se continuara con control prenatal cada 15 días máximo, revisando las libretas de el automonitoreo; se consideran cifras normales en 80 - 95 mg/dL en ayunas y entre 80 - 120 mg/dl 2 horas después de las comidas.

Con la utilización del automonitoreo ambulatorio y teniendo un recurso educativo y de consulta abierta en estas pacientes, la hospitalización para control de la glucemia no se considera tan necesaria, solo en los casos especiales previamente referidos.

Ejercicio: la paciente evaluada en este protocolo recibirá información acerca del plan de ejercicio requerido para garantizar una mejor utilización de la glucemia posprandial y mejorar los registros metabólicos. Deberá realizar el plan de ejercicio básico asignado por el grupo de rehabilitación física. Se instruirá además para que realice una caminata de 15 minutos después de los alimentos principales. Estas instrucciones de ejercicio están sujetas a la ausencia de patología que la contraindiquen tales como: la amenaza de aborto, la amenaza de parto prematuro, la ruptura de membranas, la hemorragia.

Educación: Todos los pacientes deben recibir la capacitación requerida por parte del grupo de enfermería de la Unidad de Diabetes. Allí recibirá asesoría por parte del personal capacitado y continuará con evaluaciones periódicas de acuerdo con el criterio de evaluación médica y del grupo educativo. La familia será parte fundamental del objetivo educativo. Idealmente debería existir una línea telefónica disponible para evaluar el seguimiento y satisfacer necesidades e inquietudes.

SEGUIMIENTO CLÍNICO

El seguimiento será de carácter ambulatorio, con la disponibilidad de hospitalización sólo en condiciones particulares o en la atención del parto. Evaluación obstétrica: la consulta de seguimiento obstétrico y de control metabólico se realizará cada dos a cuatro semanas, de acuerdo con la necesidad de controlar los niveles glucémicos o de revisar información paraclínica. Después de las semanas 26-27, se recomienda establecer un seguimiento semanal o bisemanal con el fin de garantizar la vigilancia estricta de los niveles glucémicos y los signos de importancia clínica en la diabética embarazada.

La evaluación clínica deberá enfatizar los siguientes aspectos:

- Presión arterial en posición sentada, brazo derecho.
- Peso materno
- Parámetros fetales, como aumento de la altura uterina, fetocardia, apreciación clínica del volumen del líquido amniótico, evaluación de los movimientos fetales registrados por la paciente, evaluación de los monitoreos electrónicos, ecografía.
- Presencia de signos y síntomas sospechosos, sugestivos de patología asociada, tales como edemas, sobrecrecimiento uterino o disminución, signos infecciosos, hiperreflexia osteotendinosa, cefalea, escotomas.

El médico que atiende la paciente en cada control, debe insistir en los siguientes puntos:

- Verificación del automonitoreo, mediante la revisión de la libreta de apuntes, en unión con la paciente, analizando si las glucemias están dentro de los parámetros indicados, y evaluando las posibles causas de descompensación. Para realizar los ajustes pertinentes.
- Motivación y enseñanza del esquema terapéutico de la paciente, haciendo énfasis en la formulación nutricional, la aplicación de la insulina, si ésta la requiere, y la práctica del ejercicio, evaluando el cumplimiento con lo propuesto.
- Evaluación del seguimiento adecuado del protocolo, detectando y corrigiendo errores: omisión de controles médicos, nutricionales, de especialistas, de laboratorio, de parámetros evaluados en la historia, etc.
- Solicitud estricta y puntual de los exámenes clínicos y paraclínicos.

Evaluación nutricional: es una condición obligatoria para el adecuado control metabólico, por lo cual se deberá solicitar a toda paciente que cumpla con los criterios diagnósticos y que tenga cualquiera de las formas establecidas (diabetes mellitus-1, diabetes mellitus-2, diabetes mellitus gestacional). En las pacientes con sobrepeso u obesidad y que no cumplan con los criterios diagnósticos, será evaluada en su aspecto nutricional, y será seguida con especial cuidado con el objetivo de detectar un posible deterioro del estado metabólico.

Las siguientes evaluaciones nutricionales serán motivadas principalmente por la nutricionista de acuerdo con la necesidad de controlar más estrictamente el aspecto nutricional de la paciente, pero, deberá procurarse un control nutricional por trimestre en cada paciente, acompañado del refuerzo educativo y la asesoría para la familia.

En cada evaluación deberá insistirse en los siguientes aspectos:

- Educación nutricional a la paciente y a los miembros de la familia, adecuando la dieta a la posibilidad alimenticia del hogar.
- Elaboración, reajuste y evaluación de la carta dietética que lleva consigo la paciente y evaluación de los comentarios realizados por la paciente.
- Evaluación del protocolo con el fin de corregir estados de omisión.
- Mantener una estrecha comunicación con el grupo de trabajo.

Evaluación oftalmológica: la paciente con diagnóstico de DM-1 tendrá evaluación oftalmológica en el momento de iniciación de la historia y luego de acuerdo con el criterio médico.

Evaluación endocrinológica: a la paciente con diagnóstico de DM-1 le será evaluada la función tiroidea en el momento de iniciación de la historia por medio de la TSH y la T4 libre. Luego en la evolución del embarazo de acuerdo con el criterio del médico.

Evaluación perinatólogica: el pediatra perinatólogo iniciará la evaluación en las semanas 26-28, cuando se asume la potencial viabilidad perinatal. El control se hará conjuntamente con el grupo interdisciplinario hasta finalizar la gestación. En conjunto se deberá detectar los riesgos perinatales existentes, tales como:

Malformaciones mayores, prematurez, síndrome de dificultad respiratoria del neonato, infección perinatal, síndrome hipóxico peri y postnatal, morbilidad metabólica neonatal, incompatibilidad sanguínea y síndrome icterico neonatal.

El perinatólogo deberá plantear un programa de manejo para el período perinatal, y tendrá completa información de los eventos que ocurran a partir de este momento, como hospitalización de la paciente, momento de parto y otros.

EVALUACIÓN PARACLÍNICA Y DE LABORATORIO

Ecografía: se realizará en el Servicio de Obstetricia y Ginecología. El ecografista deberá enfatizar sobre los parámetros biométricos de crecimiento fetal (perímetros abdominal y cefálico, relaciones de perímetros y longitudes, índice de volumen del líquido amniótico, grosor placentario y grado de maduración, etc.), y en la apreciación de malformaciones fetales mayores.

Diabética previa, que se embarace: Ecografía temprana entre la semana 6 y 10, la cual servirá como referencia precisa para la edad gestacional. Debe tener otra ecografía entre la semana 20 y 24 de tercer nivel para realizar una búsqueda cuidadosa de malformaciones fetales. Posteriormente, realizar ecografías a la semana 30 a 32 para evaluar crecimiento fetal, de acuerdo a su resultado, se definirán otras ecografías.

Diabética gestacional (esta paciente generalmente se capta luego de la semana 22 o 24, cuando se realiza el diagnóstico de la diabetes gestacional): En este momento realizar una ecografía enfatizando en las medidas antropométricas de crecimiento fetal. Realizar otra ecografía en las semanas 30 y 32, estableciendo la correlación con la anterior para evaluar elementos de macrosomía; de acuerdo a esto se establecerá la necesidad de realizar otras ecografías.

Registro de movimientos fetales: el registro materno de la percepción de movimientos fetales se iniciará en la semana 26 y se continuará hasta el fin de la gestación. De manera preferencial, la paciente reposará en decúbito lateral durante una hora antes de uno de los alimentos principales (desayuno, almuerzo o comida), anotando el número de movimientos fetales espontáneos que registre. Informará de manera prioritaria una disminución significativa de los movimientos fetales. Este registro será de prioritaria motivación y evaluación por parte del médico en cada control clínico. Si la paciente está hospitalizada, se continuará la evaluación de movimientos.

Se considerará anormal la disminución del 50% o más en el número de movimientos con respecto al anterior. Si se presenta esta situación, debe realizarse registro externo sin estímulo (NST o R.E.S.E.).

Cuando se asocien patologías que sugieran deterioro en la circulación útero-placentaria, y que aumente los riesgos de hipoxia fetal (trastornos hipertensivos, vasculopatías, retardo del crecimiento intrauterino), se realizará la evaluación de los movimientos en las tres comidas del día.

Registro externo electrónico: a partir de la semana 32 se iniciará evaluación con registro externo sin estímulo (R.E.S.E. - NST) cada semana hasta el momento del parto, para aquellas pacientes que han presentado dificultades en el control o presenten fenómenos de macrosomía o retardo del crecimiento intrauterino. Si por indicación de la disminución o ausencia de movimientos fetales se hace necesario el monitoreo electrónico, éste será inicialmente sin estímulo, y según la respuesta se continuará con el registro externo con estímulo de oxitocina (R.E.E.O.-CST).

Hemoglobina glucosilada fracción A1c (Hb-A1c)

En la paciente con diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) o diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), se solicitará la hemoglobina glucosilada (Hb A1c).

Si es menor de 7,0% para ambas formas (DM-1 y DM-2) se considerará como buen control, se continuará evaluando cada cuatro a seis semanas, con énfasis en los períodos comprendidos entre las semanas 20 y 24 y luego las semanas 30 a 32. De manera ambulatoria la paciente medirá la glucemia a las dos horas posteriores a la ingesta de alguno de los alimentos principales (glucemia diaria de 2 horas GD-2). En la DM-1 se realizará mínimo tres mediciones diarias, y de acuerdo con la situación clínica hasta seis mediciones. La secuencia de registros será: para el primer día dos horas postdesayuno (2 h-PD), segundo día dos horas postalmuerzo (2h-PA), tercer día dos horas postcomida (2h-PC), cuarto día en ayunas (A), y así sucesivamente.

Si es mayor de 7,0% para ambas formas (DM-1 y DM-2) se considerará como mal control, se procederá a realizar monitoreo de glucemia, así:

- Primer día realizar en ayunas, dos horas postdesayuno, previo al almuerzo y dos horas pos, previo a la comida y dos horas pos. Se enviará a la nutricionista con carácter prioritario.
- Segundo día iniciar registro GD-2 de forma secuencial, con el fin de iniciar los ajustes terapéuticos, el cual se realizará ambulatoriamente cada semana hasta lograr control.

Evaluación de la función renal: La paciente con DM-1 o DM-2, debe tener una evaluación de su estado renal previa a la concepción, contraindicándose ésta, si existe compromiso renal evidenciado por microalbuminuria positiva o proteinuria presente con o sin pérdida de la filtración glomerular. Una vez se embarace, debe tenerse en cuenta que este puede producir falsos positivos en la microalbuminuria. La evaluación incluye: citoquímico de orina, urocultivo, microalbuminuria o proteinuria (de acuerdo si presenta proteínas en el citoquímico o no) y creatinina sérica. Mínimo debe realizarse cada trimestre. Luego del parto evaluar a las 6 semanas, nuevamente.

La paciente con diabetes gestacional, se evaluara en la primera consulta con citoquímico de orina, urocultivo y creatinina sérica, solo si se encuentra alteración de los resultados, se realizaran depuración de creatinina, microalbuminuria y/o proteinuria en 24 horas.

TERMINACIÓN DEL EMBARAZO

Se procurará la culminación de la gestación a término (superior a la semana 38), siempre y cuando no exista una patología asociada que indique la terminación antes de este período. La normalidad metabólica garantiza mínima morbilidad neonatal y un pronóstico favorable, por ello, debe insistirse en el estricto control clínico-metabólico en el curso de la gestación que logre los siguientes parámetros:

Estado EUGLUCÉMICO materno, es decir:

- Glucemia en ayunas menor de 95 mg/dL.
- Glucemia una hora posprandial menor de 140 mg/dL.
- Glucemia dos horas posprandial inferior a 120 mg/dL.

Bienestar FETAL reflejado por:

- Crecimiento intrauterino entre los percentiles +10 y +90
- Parámetros clínicos de bienestar intrauterino como: FCF normal, variabilidad normal, reactividad cardiomotora presente, ausencia de desaceleraciones, volumen del líquido amniótico normal y movimientos fetales espontáneos.

Cuando se obtengan estos resultados, podrá catalogarse como control clínico y metabólico exitosos, y podrá disponerse a terminar el embarazo por vía vaginal, si no existen indicaciones maternas o fetales que requieran la cesárea.

En presencia de un sufrimiento fetal, su manejo urgente prima ante las normas del protocolo en favor del resultado fetal y neonatal.

Adecuación para parto vaginal: si se cumplen los requisitos de normalidad metabólica se hospitalizará en la fase activa de trabajo de parto. Si existen dudas en el control glucémico, sobre todo en las últimas cuatro semanas, o hay una patología sobreagregada que complique el pronóstico materno fetal, será hospitalizada aún en fase latente o preparto, para realizar una evaluación completa del binomio madre hijo, y de acuerdo con el resultado y a criterio del médico tomar las conductas adecuadas.

Durante el trabajo de parto se monitorizará la frecuencia cardíaca fetal, y se tomarán las medidas necesarias para evitar la acumulación de estados de tensión física y emocional que puedan deteriorar la condición metabólica. El médico debe tener absoluta libertad de adoptar las conductas obstétricas de acuerdo con la evolución del parto.

Cuando la paciente sea hospitalizada, se notificará al Grupo de Perinatología la condición clínica de la paciente y la del producto.

Se decidirá cesárea si se presenta alguna de las siguientes condiciones:

- Causa obstétrica que lo indique y a criterio clínico.
- Causa materna que requiera el procedimiento, siempre y cuando no esté causando deterioro del control metabólico, el que deberá controlarse previamente.
- Macrosomía fetal confirmada por la ecografía (peso superior a 4.000 g).
- Diagnóstico de baja reserva fetal por medio del monitoreo electrónico fetal y disminución de los movimientos fetales.

En la condición de urgencia se debe garantizar desde el ingreso la adecuada OXIGENACIÓN, con máscara de oxígeno a seis - ocho litros por minuto y durante el procedimiento quirúrgico.

Si se sobreagrega a la diabetes mellitus otra patología aguda que determine el cambio de conducta, predominará la situación de urgencia.

Paciente con diabetes gestacional **controlada con dieta** y que ingresa para cesárea electiva, inducción o en trabajo de parto.

En esta paciente se recomienda mantener con dextrosa al 10% IV entre 5 y 10 g/hora, para evitar hipoglucemias, se debe mantener la glucemia entre 80 y 120 mg/dl, medir la glucemia capilar al ingreso y cada cuatro horas, si aumentan los valores de glucemia, suplementar con insulina cristalina subcutánea de acuerdo al esquema de la tabla de insulina suplementaria subcutánea.

Pacientes con diabetes mellitus o diabetes gestacional controladas con insulina, en trabajo de parto o que ingresan para inducción:

- Inducción a corto plazo: manejar con pautas de trabajo de parto.
- Inducción a mediano y largo plazo: Dar su dieta corriente, dar sus esquemas de insulinas normales y una vez inicie el trabajo de parto, manejar de acuerdo con las pautas planteadas para la paciente con trabajo de parto.

Los requerimientos de insulina disminuyen durante el trabajo de parto debido al ayuno y a la mayor utilización de glucosa. Como norma general se deben evitar fluctuaciones grandes de la glucemia y mantener ésta entre 80 y 120 mg/dl. El manejo de la insulina, es similar al propuesto para la paciente del numeral siguiente.

- Nada vía oral.
- Suspender los esquemas convencionales de insulina.
- Aplicar dextrosa IV entre 5 y 10 g/hora en dextrosa al 10%.
- Aplicar paralelamente infusión de solución salina 500 cc con 50 unidades de insulina regular. Iniciar goteo de 0,7 unidades/hora (7cc/h), y evaluar a la hora. Idealmente aplicar con bomba de infusión.
- Medición de la glicemia capilar cada hora y de acuerdo con el valor de las glucemias ajustar insulinas según tabla N° 5.

Paciente con diabetes mellitus sin complicación y que ha tenido un buen control o pacientes con diabetes gestacional que vienen recibiendo insulina y que ingresan para cesárea electiva:

- Nada vía oral.
- Planear procedimiento a primera hora de la mañana.
- No aplicar los esquemas convencionales de la insulina.
- Aplicar dextrosa al 10% IV entre 5 y 10 g/hora.
- Aplicar paralelamente infusión de solución salina 500 cc, con 50 unidades de insulina regular. Iniciar con 0,7 unidades/hora (7cc/h) y evaluar a la hora. Ideal aplicar con bomba de infusión (recordar que 10 cc de SS contienen 1 unidad de insulina).
- Medición glucemia capilar cada hora durante el procedimiento y en las primeras seis horas posteriores a este; si las glucemias se comportan estables realizar cada dos horas posteriormente. Durante este tiempo se pretende mantener la glucemia entre 80 y 120 mg/dl. Hasta que la paciente inicie la vía oral, cuando se plantea pasar a esquemas de insulina subcutánea.

De acuerdo con el valor de la glucemia capilar se realizan ajustes en la velocidad del goteo, con el fin de llegar a los objetivos planeados (tabla 6).

Tabla 6. Protocolo de ajustes en la infusión de insulina en solución salina

GLUCEMIA CAPILAR MG/DL	INFUSIÓN DE INSULINA UNID/HORA	OTRAS MEDIDAS
< 80	Retirar goteo por 30 minutos y reiniciar 5 cc / hora menos	Colocar 50 cc de dextrosa al 10% en bolo.
81 - 120	Mantener el mismo goteo	OBJETIVO GLUCEMICO
121 - 150	Aumentar 5 cc / hora	HIPERGLUCEMIA
151 - 200	Aumentar 10cc / hora	HIPERGLUCEMIA
201 - 250	Aumentar 15 cc / hora	HIPERGLUCEMIA
> 250	Aumentar 20 cc / hora	AVISAR INMEDIATAMENTE

*Cuando la paciente durante al menos dos mediciones, se mantiene dentro de los parámetros de control, puede realizarse la medición cada dos horas. Si existe glucemia superior a 250 mg/dl e hipercetonemia, es prioritario el balance hidroelectrolítico y ácido-básico (gases arteriales y pH, electrolitos y cuerpos cetónicos).

Se deben tomar las medidas de emergencia para ESTADO HIPEROSMOLAR con o sin HIPERCETONEMIA.

EVALUACIÓN Y ASESORÍA POSTPARTO

Toda paciente que presente durante la gestación alguna de las formas clínicas del complejo **"DIABETES MELLITUS - INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS"**, deberá evaluarse en el posparto inmediato y una vez termine el puerperio (después de la semana 6).

Postparto inmediato:

DM-1: una vez termina la etapa aguda de control metabólico periparto se iniciará la vía oral con evaluación nutricional y se reanudará la insulina de esta manera:

Iniciar el mismo esquema de insulina que la paciente venía recibiendo.

Hasta no asegurar una buena tolerancia a la vía oral, se debe mantener la infusión de insulina y dextrosa, las cuales se retiran 30 minutos luego de la primera dosis de insulina subcutánea regular.

DM-2: Se iniciara tratamiento de acuerdo a evaluación del medico.

DM-G: no recibirá terapéutica alguna, con evaluación de las glucemias preprandiales durante las primeras 24 a 48 horas para descartar el pequeño porcentaje (5%) de ellas que continúan siendo diabéticas. Se reevaluaran a las seis semanas con la POTG-75. De acuerdo con el resultado se asumirá la terapéutica.

Resultado perinatal sospechoso: en la paciente sin diagnóstico durante la gestación pero con alguno de los hallazgos que sugieran intolerancia a los carbohidratos:

- Macrosomía y/o hiperplacentosis.
- Polihidramnios de causa no inmune.
- Mortinato o muerte perinatal inexplicada.
- Hipoglicemia neonatal.

Se tendrán en cuenta para un seguimiento más estricto en embarazos posteriores, a las 6 semanas posparto deben realizar POTG-75, e ingresar a los programas de prevención de diabetes tipo 2.

EVALUACIÓN POSTPUERPERAL

Después de la semana sexta del parto, se realizará la PTOG-75.

Criterios diagnósticos de diabetes mellitus (ADA-1997, OMS-1998):

- Síntomas clásicos de diabetes, con una glucemia a cualquier hora mayor de 200 mg/dL.
- Glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL.
- Glucemia 2 horas postcarga de 75gramos orales, mayor o igual a 200 mg/dL.

Estos valores producen un diagnóstico probable de diabetes y deben ser confirmados posteriormente.

Existen dos subclasificaciones, que se deben tener en cuenta para un mayor seguimiento posterior:

- Intolerancia a la glucosa en ayunas, si presenta glucemia en ayunas 110-125 mg/dL.
- Deterioro de la tolerancia a los carbohidratos en la prueba de tolerancia, si presenta glucemia 2 horas postcarga 140-199 mg/dL.

La PTOG-75 deberá solicitarse en el momento de ser dada de alta la paciente, explicándole muy bien la importancia del mismo e insistiendo en la puntual realización después de la semana 6^o.

ASESORÍA PRECONCEPCIONAL

Toda paciente evaluada y controlada en este protocolo, recibirá asesoría preconcepcional una vez termine la gestación. Se hará énfasis en los siguientes aspectos:

Contracepción: debe darse la asesoría necesaria de acuerdo a los siguientes tópicos:

- Riesgo genético de acuerdo al tipo de diabetes.
- Riesgo de repetición del fenómeno en próximas gestaciones.
- Condición fisiológica actual y riesgos que asumiría la paciente si ocurre otro embarazo.
- Condiciones patológicas sobre agregadas que complican la evolución y el pronóstico.

Una vez informada la paciente, y en lo posible su compañero, deberá hacerse un balance conjunto de los RIESGOS - BENEFICIOS, y proceder a determinar con ellos el método más conveniente.

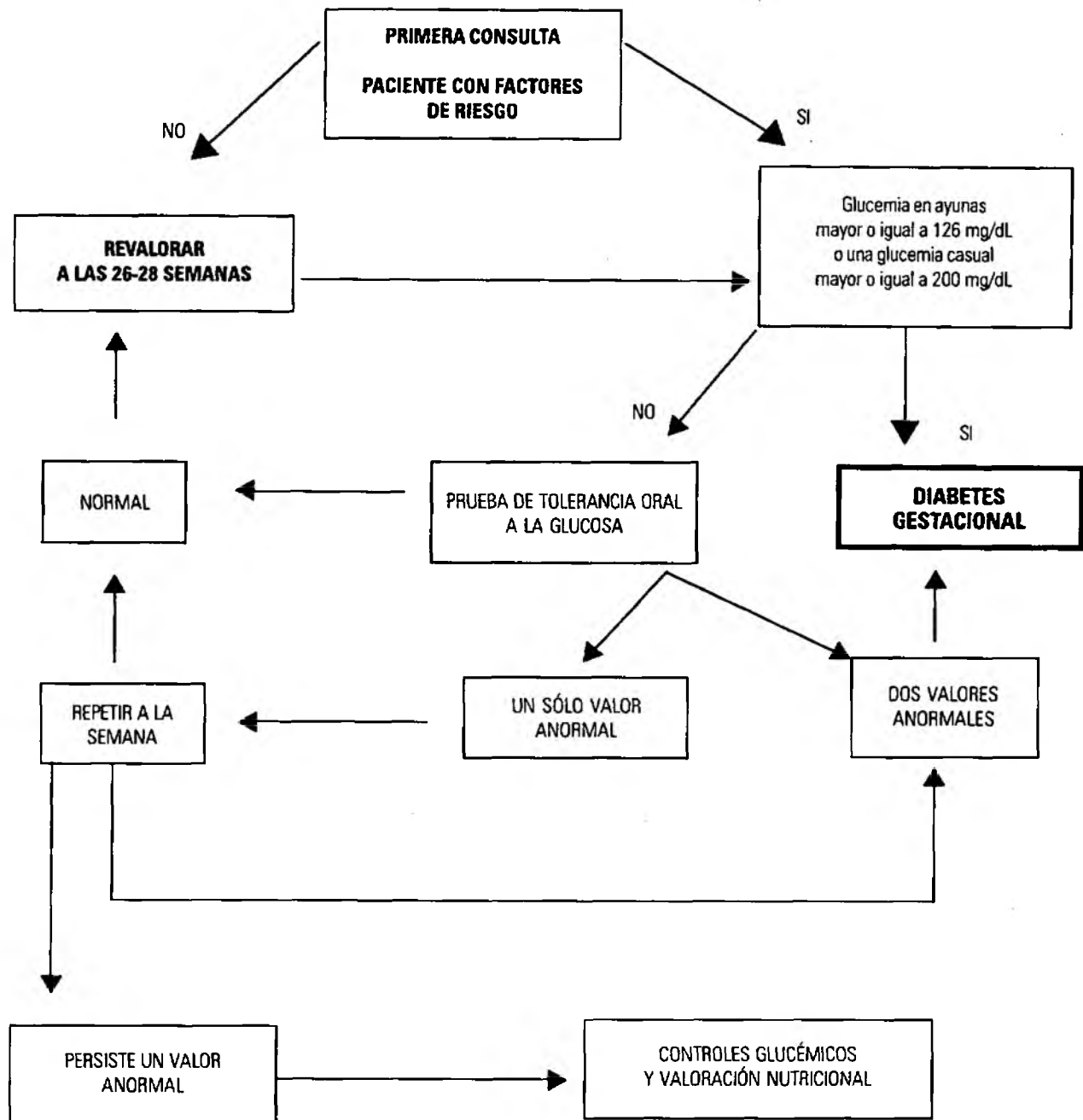
Control de factores de riesgo: el evaluador deberá verificar la presencia de cada uno de los factores de riesgo actuales de la paciente y cuales fueron detectados en el embarazo anterior. Deberá suministrarse la información necesaria acerca de la importancia del control adecuado de ellos, con énfasis en SOBREPESO, OBESIDAD e HIPERTENSIÓN. Se solicitarán evaluaciones pertinentes a nutrición, medicina interna, oftalmología, genética, entre otras; se deberá evaluar el estado metabólico actual.

Si la paciente presenta riesgo de complicaciones secundarias a la diabetes, o ya están presentes se realizara una evaluación en la unidad de diabetes.

Instrucciones para el inicio de la gestación:

- Previo a la gestación, debe tener la glucemia normal, confirmada por una hemoglobina glucosilada menor de 7.0%, si recibe medicamentos orales para el control de la diabetes, debe cambiar a insulina previa a la concepción y asegurar un control adecuado de la glucemia, a todas las pacientes debe insistírseles en el uso del automonitoreo, si no lo realizaban, o aumentar su frecuencia, si lo realizaban esporádicamente.
- Consultar inmediatamente tenga diagnóstico de gestación, para proceder a evaluar el primer trimestre con βHCG y ecografía.
- Asistir a la consulta de protocolo en el Servicio de Obstetricia y Ginecología
- Si la paciente recibe INSULINA, NO suspenderla y consultar de inmediato, ante la sospecha.

ALGORITMO PARA LA DETECCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL



Bibliografía

1. Seth C. Brody, Russell Harris, Kathleen LOT. Screening for Gestacional Diabetes: A Summary of The Evidence for the U.S. Preventive Task Force. *Obstetrics and Gynecology* 2003;101:380-91.
2. American College of Obstetricians and Gynecologist Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Clinical management guidelines for Obstetricians and Gynecologist. ACOG practice bulletin no. 30, Washington: American College of Obstetricians and Gynecologist, 2001.

EXAMEN CONSULTADO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

1. Los siguientes se consideran factores de riesgo para la diabetes mellitus gestacional EXCEPTO:
 - a. Embarazo múltiple
 - b. Glucosuria
 - c. Historia de diabetes mellitus gestacional
 - d. Historia familiar de diabetes mellitus
 - e. Obesidad
- 2.Cuál de las siguientes circunstancias se considera diagnóstico de diabetes mellitus gestacional en una mujer en la semana 27 de embarazo:
 - a. Glucemia casual mayor de 125 mg/dL
 - b. Glucemia casual mayor o igual a 200 mg/dL
 - c. Glucemia en ayunas entre 110 y 125 mg/dL
 - d. Prueba de tolerancia oral a la glucosa con carga oral de 50 g mayor o igual a 126 mg/dL
 - e. Prueba de tolerancia oral a la glucosa con carga oral de 75 g mayor o igual a 126 mg/dL
- 3.Cuál de los siguientes factores en el neonato hace sospechar una diabetes mellitus gestacional no diagnosticada:
 - a. Hiperglucemia neonatal
 - b. Mortinato inexplicado
 - c. Oligoamnios
 - d. Síndrome de sufrimiento fetal agudo
 - e. Síndrome de membrana hialina en neonato menor de 34 semanas de gestación
- 4.Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en relación con el control metabólico de la paciente con diabetes mellitus gestacional:
 - a. Deben realizar control de prueba de tolerancia oral a la glucosa cada tres días hasta lograr control de la glucemia
 - b. El control de hemoglobina glucosilada (HbA1c) debe hacerse cada 2 a 4 semanas
 - c. La meta del tratamiento des una glucemia en ayunas menor de 95 mg/dL
 - d. Una vez hecho el diagnóstico, se inicia tratamiento con insulina
 - e. Una vez controlada la glucemia, pueden volver a control prenatal estándar
5. Una de las siguientes afirmaciones es cierta en relación con la atención del parto en la paciente con diabetes mellitus gestacional:
 - a. Debe aumentarse el aporte de insulina para evitar hiperglicemias
 - b. En la paciente controlada adecuadamente con dieta, debe evitarse utilizar soluciones dextrosadas
 - c. La glucemia debe manenerse entre 80 y 120 mg/dL
 - d. Se sugiere la terminación el embarazo cuando cumpla la semana 38 de gestación
 - e. Siempre debe realizarse parto por cesárea

IMPRESO POR ASCOFAME
SECCIÓN DE REPROGRAFÍA
Julio de 2003