



Tratamiento de la diabetes en mujeres embarazadas

Arturo Zárate,* Marcelino Hernández Valencia,* Lourdes Basurto,* Renata Saucedo*

RESUMEN

La diabetes tipo 2 se ha incrementado en la mujer adulta debido a la mayor frecuencia de obesidad y sedentarismo, lo que repercute en mayor enfermedad cardiovascular. El fundamento de su tratamiento es el control de la hiperglucemia y, de forma colateral, la corrección de la hipertensión arterial y dislipoproteinemia para evitar las complicaciones tardías de orden vascular. En este trabajo se evalúa la eficacia y preferencia de los antidiabéticos orales así como su procedimiento de vigilancia. La diabetes gestacional es una causa de morbilidad y mortalidad fetal y del recién nacido que debe diagnosticarse oportunamente y requiere un control estricto, semejante al que se establece con la diabetes tipo 1. El ginecoobstetra debe estar alerta a la manifestación de diabetes y colaborar estrechamente en el tratamiento de la enfermedad.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, diabetes en la mujer adulta, diabetes gestacional, antidiabéticos orales, insulinoterapia, hipertensión arterial, dislipoproteinemia, enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

Diabetes type 2 has increased in adult women due to higher frequency of obesity and sedentary lifestyle, and thus cardiovascular diseases have increased. Hyperglycemia control and, collaterally, high blood pressure and dyslipidemia correction are the basis of its therapy. This paper evaluates oral antidiabetic drugs effectiveness and preference. Gestational diabetes is a cause of morbidity and mortality in fetuses and newborns, it has to be timely diagnosed, and needs a strict control, same to diabetes type 1. Gyneco-obstetrical doctor must be alert to diabetes signs and closely work in its therapy.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetes in adult women, gestational diabetes, oral antidiabetic drugs, insulin therapy, hypertension, dyslipoproteinemia, cardiovascular disease.

RÉSUMÉ

Le diabète type 2 s'est incrémenté chez la femme adulte en raison d'une fréquence majeure d'obésité et sédentarisme, ce qui répercute sur plus de maladie cardiovasculaire. Le fondement de son traitement est le contrôle de l'hyperglycémie et, de façon collatérale, la correction d'hypertension artérielle et dyslipoprotéinémie afin d'éviter des complications tardives de caractère vasculaire. Dans ce travail on évalue l'efficacité et préférence des antidiabétiques oraux ainsi que leur procédé de surveillance. Le diabète gestationnel est une cause de morbidité et mortalité fœtal et du nouveau-né qui doit être diagnostiqué de manière opportune et il requiert d'un contrôle strict, pareil à celui qui s'établit avec le diabète type 1. Le gynéco-obstétricien doit être attentif à la manifestation du diabète et collaborer étroitement dans le traitement de la maladie.

Mots-clés : diabète mellite type 2, diabète chez la femme adulte, diabète gestationnel, antidiabétiques oraux, insulinothérapie, hypertension artérielle, dyslipoprotéinémie, maladie cardiovasculaire.

RESUMO

A diabetes tipo 2 acrescentou-se na mulher adulta devido à maior frequência de obesidade e sedentarismo o que repercute em maior doença cardiovascular. O fundamento do seu tratamento é o controle da hiperglicemia e, de forma colateral, a correlação da hipertensão arterial e dislipoproteinemia para evitar as complicações tardias de ordem vascular. Neste trabalho se avalia a eficácia e preferência dos antidiabéticos orais assim como seu procedimento de vigilância. A diabetes gestacional é uma causa de morbilidade e mortalidade fetal e do neonato que deve-se diagnosticar oportunamente e precisa de um controle estrito, semelhante ao estabelecido com a diabetes tipo 1. O ginecologista deve estar alerta à manifestação de diabetes e colaborar estreitamente no tratamento da doença.

Palavras chave: diabetes melito tipo 2, diabetes na mulher adulta, diabetes gestacional, antidiabéticos orais, insulinoterapia, hipertensão arterial, dislipoproteinemia, doença cardiovascular.

* Unidad de Investigación de Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

Este artículo debe citarse como: Zárate A, Hernández VM, Basurto L, Saucedo R. Tratamiento de la diabetes en mujeres embarazadas. Ginecol Obstet Mex 2008;76(4):211-6.

Correspondencia: Dr. Arturo Zárate. Agrarismo 208-601, CP 11800, México, DF. Tel.: 5588-7521. E-mail: zarate@att.net.mx
Recibido: noviembre, 2007. Aceptado: enero, 2008.

La versión completa de este artículo también está disponible en:
www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La epidemia actual de obesidad y diabetes se explica por los cambios sociales y culturales, y la urbanización de la población. En términos prácticos, cerca de la mitad de la población adulta se considera con sobrepeso y, entre ésta, una cuarta parte es obesa, con ligero predominio de las mujeres sobre los hombres. Cerca de 80% de las mujeres tiene una circunferencia abdominal mayor de 81 cm (32 pulgadas) y su incremento por arriba de 88 cm puede asociarse con riesgo de 60 a 80% de diabetes. La proporción de obesidad y diabetes en la mujer aumentó considerablemente a la par que la hipertensión arterial, lo que se relaciona con mayor riesgo cardiovascular; particularmente de accidente cerebral vascular (figura 1). La principal causa de muerte en la mujer no es el cáncer, sino la enfermedad cardiovascular; en consecuencia, el ginecólogo es responsable de identificar en forma oportuna los riesgos metabólicos que se asocian con diabetes y enfermedad cardiovascular (figura 2).

Aunque en el último decenio se redujo el índice de fertilidad, como consecuencia de la generalización de la planificación familiar, paradójicamente se incrementó el número de casos de diabetes gestacional, que supone una considerable morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. También se estableció que el síndrome de ovario poliquístico (de Stein-Leventhal) es un riesgo para evolucionar a diabetes gestacional y a diabetes tipo 2 en la edad adulta.

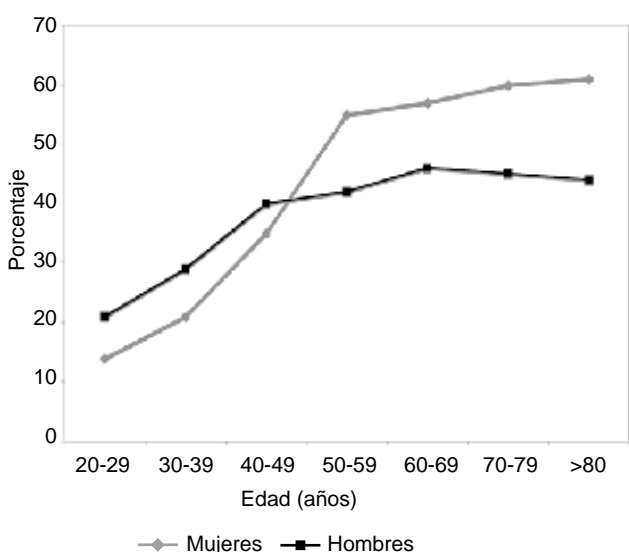


Figura 1. Distribución de la hipertensión arterial en México (ENSA, 2000) respecto de género y edad; nótese cómo la proporción de mujeres sobrepasa a la de hombres a partir de los 40 años de edad.

DEFINICIÓN DE DIABETES

Se trata de varias enfermedades con un común denominador: concentración elevada de glucosa en la circulación, resultado de una producción inadecuada de insulina, de un defecto en la actividad de esta hormona en la célula o ambas. Entre 7 y 10% de la población mexicana padece

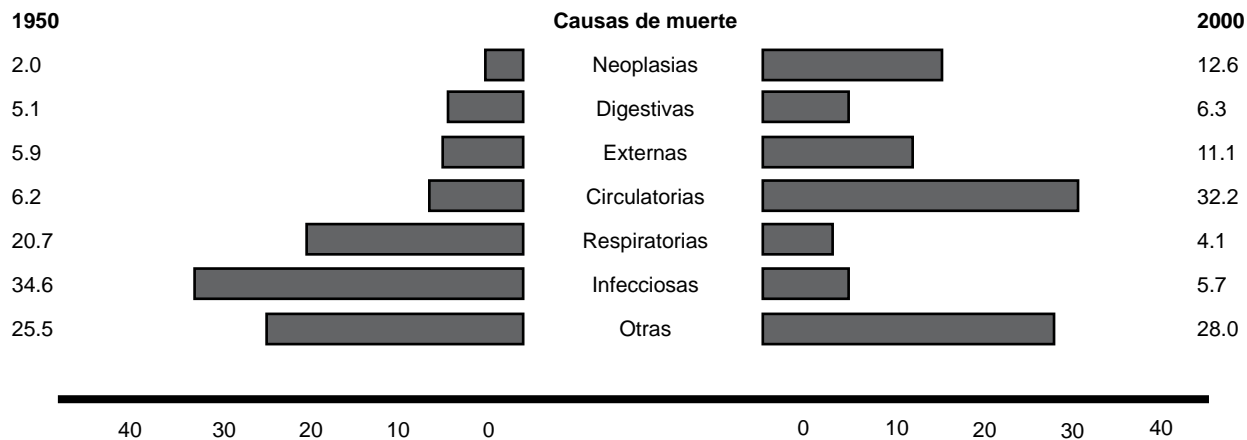


Figura 2. La primera causa de muerte se ha modificado debido a la transición epidemiológica. En el año 2000 la mayor proporción se debió a problemas cardiovasculares, según el censo INEGI 2000.

diabetes y más de 3% la padece sin saberlo; en la población mayor de 65 años, la proporción se eleva a 15%. Es grave porque se relaciona con daño cardiovascular que acorta significativamente la esperanza de vida.^{1,2}

TIPOS

En la actualidad se prefiere una clasificación que considere, sobre todo, el mecanismo de la enfermedad en lugar de, como antes, el enfoque terapéutico y la edad de aparición.

Tipo 1

Se conocía como “dependiente de insulina” o “juvenil”. Es una deficiencia progresiva en la producción de insulina debida a un proceso autoinmunitario que ataca a las células beta del páncreas, y en ella intervienen factores genéticos y ambientales. Se manifiesta con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes, y ocupa entre 5 y 10% de todos los casos.

Tipo 2

Es la forma más frecuente y a menudo se inicia por un estado de resistencia a la insulina, quizá originado por factores genéticos, en el que los tejidos ignoran el efecto de la insulina circulante y la glucosa no puede penetrar a las células. Para compensar, el páncreas produce mayor cantidad de insulina y desencadena un proceso de agotamiento; en paralelo, el trastorno afecta al metabolismo de las grasas y al sistema inmunológico. Es una enfermedad poligénica en la que intervienen factores ambientales y hábitos, y ocurre en personas obesas y sedentarias. Para su identificación, prevención y tratamiento se ha investigado la historia natural de la diabetes 2 (figura 3). Casi siempre puede controlarse en su inicio con reducción del peso corporal, actividad física regular y medicamentos orales antidiabéticos.

Diabetes gestacional

Es un estado de resistencia y antagonismo a la insulina que se manifiesta con hiperglucemia casi siempre posprandial y en mujeres por lo regular obesas y con antecedentes familiares de diabetes. Puede repetirse en embarazos subsecuentes y se estima que en 40% de los casos evoluciona a diabetes tipo 2 en los siguientes cinco años. Un alto porcentaje corresponde a embarazadas con diabetes tipo

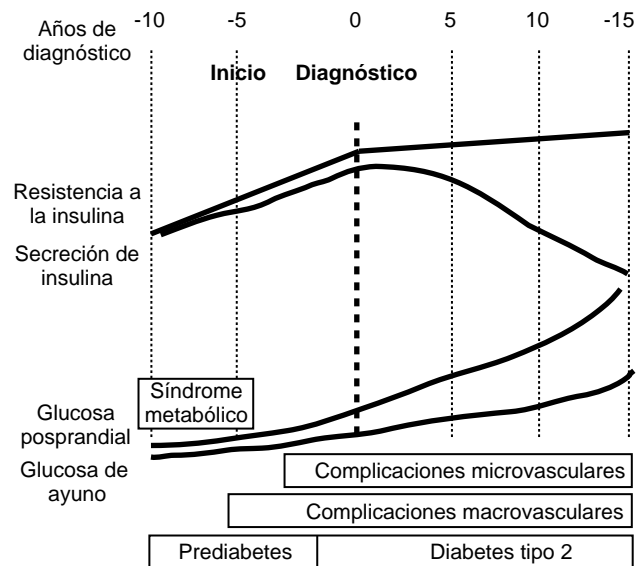


Figura 3. Historia natural de la diabetes tipo 2. Antes de que aparezca la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, que inicialmente se compensa con mayor producción de insulina, evoluciona hasta que aparece la insuficiencia del páncreas. De esta manera, se pierde el control de la glucemia. En la etapa prediabética concurre el síndrome metabólico y se inicia el daño vascular (modificada de la historia natural de la diabetes que apareció en el New England Journal of Medicine, 2002).

2 que no fueron diagnosticadas antes del embarazo y otro número importante a mujeres con antecedente de embarazo con macrosomía, polihidramnios, hipertensión arterial, y morbilidad y mortalidad fetal y del recién nacido.^{3,4}

DIABETES TIPO 2

Diagnóstico rutinario

Practíquese el examen para detectar diabetes en toda mujer de 45 años o mayor, sobre todo cuando padece obesidad (casi siempre de predominio abdominal), hipertensión arterial y antecedentes obstétricos y hereditarios de tipo diabético. Es suficiente la prueba de glucemia en ayuno, posprandial o ambas, y sólo si alguno de los valores sobrepasa un poco los límites normales se justifica practicar la carga de glucosa para tolerancia. Aún no se acepta de manera general la utilidad de la prueba de hemoglobina glucosilada, aunque tiene la ventaja de no requerir ayuno ni preparación especial. Cuando hay elevación del colesterol total, del ácido úrico o de ambos, aumenta la probabilidad diagnóstica. Las determinaciones de insulina plasmática carecen de utilidad clínica diagnóstica.

Tratamiento

En muchas mujeres la diabetes puede controlarse mediante alimentación correcta que primero corrige el sobrepeso y luego mantiene un peso adecuado, actividad física cotidiana e ingestión de antidiabéticos orales.^{5,6}

La selección del antidiabético se basa en cinco elementos clave: *a*) efectividad, *b*) inocuidad, *c*) aceptación, *d*) tolerancia, y *d*) costo.

Antidiabéticos orales

Biguanidas. Son esencialmente antihiper glucémicos, no hipoglucémicos, ya que su efecto clave es sobre el hígado, en donde se produce supresión de gluconeogénesis y salida de glucosa a la circulación. Tienen un efecto benéfico adicional, pero débil, sobre la resistencia a la insulina en otros tejidos como el muscular y adiposo. Pueden disminuir las concentraciones elevadas de triglicéridos y de colesterol total y contribuyen a bajar el peso. En la actualidad sólo se prescribe la metformina (Dabex, Dimefor, Ficonac, Glucophage, Meglubet, entre otros) y se considera el fármaco ideal para iniciar el tratamiento; además, tiene costo bajo y, si es necesario, más adelante puede combinarse con otros antidiabéticos. Sus efectos colaterales indeseables son mínimos (náusea, boca seca, mareo y malestar intestinal), por lo que su tolerancia y apego son aceptables.

Sulfonilureas. Son los más antiguos antidiabéticos y poseen efectividad confirmada; de la primera generación sólo está disponible la clorpropamida (tableta de 250 mg para tomar una diaria antes de la comida). En la nueva generación están la glipizida (Minodiab, Singloben), glibepirida (Amaryl, Glupropan) y glibenclamida (Doanil, Euglucon, Glucal y Glucoven) en tabletas de 5 mg para tomarse una o varias veces al día con los alimentos. Estos medicamentos promueven la secreción directa de insulina por las células beta tanto posprandial como durante el ayuno, por lo que puede ocasionar episodios de hipoglucemia y también incrementar el peso corporal. Combinadas con metformina aumentan su efectividad terapéutica y tienen la ventaja de costo muy bajo.

Meglitinidas. Son insulínótropicos, como las sulfonilureas, pero de costo elevado, por lo que se prefieren las últimas. La repaglinida (Novonor, Prandin) y nateglinida (Sfarlix) están disponibles en tabletas de 60 y 120 mg; tienen el inconveniente de aumentar el peso corporal, pero producen menos episodios hipoglucémicos que las sulfonilureas.

Tiazolinedionas. Actúan sobre un coactivador de la transmisión genómica que determina un efecto en red en las funciones bioquímicas del metabolismo. Como resultado, se incrementa la sensibilidad a la insulina en el músculo, tejido adiposo e hígado; además, son antagonistas del proceso inflamatorio, particularmente en el endotelio vascular (inducen la producción y secreción de adiponectina, que tiene múltiples acciones benéficas). Se cuenta con dos presentaciones: rosiglitazona (tabletas de 2 y 4 mg para tomar una o dos veces al día sin importar los alimentos) y pioglitazona (tabletas de 1 y 2 mg). Sus principales efectos indeseables, en casos específicos, son: edema, aumento de peso, daño hepático y lesión miocárdica; se considera de mayor riesgo el uso de rosiglitazona. Existen combinaciones de glitazonas con metformina (rosiglitazona y metformina, Avandia; y pioglitazona y metformina, Zactos), pero su costo es elevado.

Inhibidores de α -glucosidasa. Retrasan la absorción de la glucosa después de la ingestión de carbohidratos al impedir que los polisacáridos se fragmenten; además, promueve la pérdida de peso. No pasan por la circulación y pueden usarse durante el embarazo, pero las molestias intestinales (flatulencia, dolor y diarrea) afectan su tolerancia y apego. Las tabletas de acarbosa (Glucobay, 50 y 100 mg, que se toman antes de los alimentos) se toleran mejor después de un tiempo de tratamiento.

Incretinas. Se trata de hormonas que se producen en el intestino y se liberan con los alimentos; la más estudiada es el péptido parecido al glucagón (GLP-1), que induce la secreción de insulina pancreática como reacción a una comida y retarda el vaciamiento gástrico, lo que a su vez suprime el apetito, inhibe la secreción de glucagón y, por ende, decrece la gluconeogénesis y salida de glucosa del hígado. El efecto del glucagón pancreático limita la hiperglucemia posprandial. El GLP-1 se metaboliza rápido con la enzima dipeptilpeptidasa (DPP-4) y por ello se desarrollaron fármacos que inhiben esta enzima y permiten una acción más prolongada del GLP-1. Estos medicamentos inhibidores de la enzima son: la sitagliptina (Januvia en tabletas de 100 mg para administrarse una vez al día por la mañana y pueden añadirse 850 mg de metformina, Janumet) y vildagliptina (Galvus, tabletas de 100 mg que se toma con el desayuno). No afectan al hígado, no ocasionan hipoglucemia, ni modifican el peso corporal, pero su precio es elevado. Existe un análogo del GLP-1 de acción prolongada (Exanetida), pero su administración

es inyectable (Byeta), y se repite durante las comidas, y su costo es elevado, lo cual ha limitado su aceptación.

Insulinas

Existen varios tipos de insulina que se clasifican según la rapidez de acción y duración del efecto (figura 4).

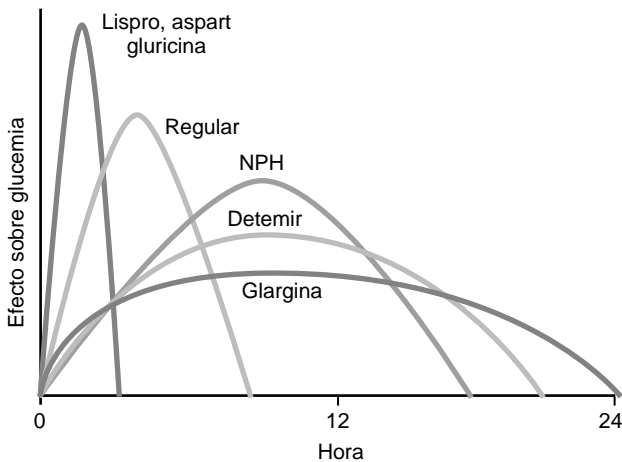


Figura 4. Tiempo y duración de las formas de insulina sintética. Se muestra la manera de actuar de las variedades farmacológicas de insulina que se administran para el control de la glucemia (esquema modificado del original en el New England Journal of Medicine, 2007).

Insulinas de corta y rápida acciones. También son conocidas como insulinas “prandiales”, porque se aplican antes de los alimentos para controlar la elevación de glucosa posprandial. Estas insulinas sintéticas son lispro (Humalog) y aspart (Novomix), y pueden aplicarse con jeringa o bolígrafo. También hay insulina humana sintética (Humulin, Novorapid, Glinux R), pero su acción es más lenta y su efecto más prolongado.

Insulina basal. Se administra para controlar las concentraciones de azúcar en la sangre entre comidas y durante la noche, por lo que casi siempre se aplica una sola vez al día; se puede combinar con antidiabéticos orales e insulina de acción rápida. La de acción prolongada tiene dos presentaciones: glargina (Lantus) y detemir (Levemir); la duración de éste es de 24 h, con bajo riesgo de hipoglucemia, efecto predecible y disminuye la ganancia de peso.

Insulina premezclada. Puede controlar las concentraciones de glucosa después de y entre los alimentos, por ello se aplica dos veces al día antes del desayuno y la cena. Es una mezcla de insulina basal con insulina rápida.

Insulina inhalada. Se administra (Exubera) mediante una mascarilla parecida a la que se utiliza para medicamentos antiasmáticos, con los alimentos y como complemento de la insulina basal. No obstante su efectividad, se retiró del mercado por la poca aceptación y por incosteable.

El uso de insulina requiere control y vigilancia estrechos con determinaciones frecuentes de las concentraciones de glucosa antes y después de los alimentos, así como del análisis periódico de la hemoglobina glucosilada para establecer la cantidad necesaria.

Tarde o temprano se requerirá más de un antidiabético oral, la adición de insulina o ambos, para el control óptimo de la glucemia (una cifra ≤ 7 de hemoglobina glucosilada).

Tratamiento adicional

Tan importante es el control de la glucemia como atender otras alteraciones que pueden afectar, de manera independiente, la evolución de la diabetes y ocasionar daño cardiovascular. Es fundamental mantener las cifras de tensión arterial por debajo de 140/90 mmHg, y el colesterol total y los triglicéridos por debajo de 200 y 150 mg/dL, respectivamente. También se recomienda lograr un colesterol de alta densidad por arriba de 50 y uno de baja densidad por debajo de 100 mg/dL, así como cifras normales de ácido úrico. La importancia de esta alerta radica en que el daño cardiovascular se genera por desequilibrio metabólico general, que incluye no sólo a la glucosa sino también a las lipoproteínas y aminoácidos, y en conjunto promueven la aterosclerosis. La medicación adicional son antihipertensivos, diuréticos, estatinas, alopurinol y aspirina; y debe suspenderse el tabaquismo.

Cada vez se acepta más la teoría actual de que el sistema inmunológico participa en la diabetes y las enfermedades cardiovasculares; por ello, desde el punto de vista terapéutico, es importante descubrir oportunamente algún proceso infeccioso y resolverlo. Un sitio frecuente de infección es la región periodontal, por lo que se recomienda aseo cotidiano y vigilancia de encías y dientes.

DIABETES GESTACIONAL

La hiperglucemia posprandial durante el embarazo se relaciona con fetopatías y episodios graves en el recién nacido, por ello se considera imprescindible el uso de insulina prandial aplicada como bolo. Para mejor control

es necesaria la determinación frecuente de la glucemia, ya que la dosis de insulina puede ser variable. Aunque las sulfonilureas de última generación no dañan al feto, no consiguen control estricto de la glucemia; sin embargo, en los casos en que se dificulte el uso de insulina, la educación de la embarazada no sea adecuada o ambos, es preferible el uso de los medicamentos orales. Desde el momento en que se establece la diabetes gestacional, las metas de glucemia son: en ayunas, 110; a la hora, 140, y a las 2 horas, 120 mg/dL.

Aún no se ha establecido la detección universal de diabetes gestacional, sobre todo por el factor de rentabilidad médica, pero hay consenso en que debe determinarse cuando existan factores de riesgo, como: edad mayor a 35 años, obesidad, multiparidad, hipertensión arterial, cierto tipo de etnia, infecciones vaginales y antecedentes obstétricos de macrosomía, parto prematuro, polihidramnios, óbito fetal y familiares con diabetes. En madres con diabetes gestacional, por rutina debe investigarse, mediante la curva de tolerancia a la glucosa, la posibilidad de diabetes tipo 2 cerca de la sexta semana posparto.^{3,4}

Es posible que una cantidad considerable de casos diagnosticados como diabetes gestacional fueran prediabéticas, pacientes con diabetes tipo 2 o ambos; no obstante, el tratamiento es semejante en ambas situaciones (gestacional y diabetes tipo 2).

EPÍLOGO

Hoy es imperativo que los ginecoobstetras estén conscientes que la diabetes puede aparecer en la mujer adulta y que es conveniente informar constantemente a la población femenina sobre la importancia de evitar la obesidad, diabetes e hipertensión arterial, porque repercuten en su calidad de vida. También es necesario identificar oportunamente la diabetes gestacional, porque es un riesgo grave para la embarazada y para su feto y neonato, y repercute en la infancia y adolescencia de su hijo.

REFERENCIAS

1. Zárate A, Hernández M. Conocimientos generales sobre diabetes acerca de su prevención y manejo. *Acta Medica* 2007; 5:93-95.
2. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
3. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S103-5.
4. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley EG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68(9):1767-72.
5. Nathan DM. Finding new treatments for diabetes-how many, how fast... how good? *N Engl J Med* 2007;356(5):437-40.
6. Fowler MJ. Diabetes treatment, part 2: oral agents for glycemic management. *Clin Diabetes* 2007;25:131-4.