

Uso de fármacos en diabetes y embarazo

Grupo Español de Diabetes y Embarazo (SED, SEGO)

Coordinadores:

Reyes Luna Cano (SED)

Octavio Ramírez García (SEGO)

María M. Goya Canino (SEGO)

Begoña Vega Guedes (SEGO)

MARZO 2014

Relación de autores del grupo GEDE

Domingo Acosta Delgado
Jose Luis Bartha Rasero
Jordi Bellart Alfonso
Ana Chico Ballesteros
Mercedes Codina Marcel
Rosa Corcoy Pla
Alicia Cortázar Galarza
Nieves Luisa González González
Lucrecia Herranz de la Morena
Mercedes Jáñez Furió
José López López
Reyes Luna Cano
Ana Megía Colet
María M. Goya Canino
Juan Mozas Moreno
Pino Navarro Téllez
Octavio Ramírez García
Asunción Recasens Gracia
Isabel Rojas Gabulli
M^a Antonia Sancho Serrano
Eva Solá Izquierdo
Begoña Vega Guedes

Listado actual: ver pag web

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES (SED)

Junta Directiva

Presidenta: Dra. Sonia Gaztambide Sáenz

Hospital de Cruces
Pza de Cruces, s/n 48903 Cruces-Baracaldo Vizcaya

Presidente electo: Dr. Edelmiro Menéndez Torre

Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA)
Celestino Villamil, s/n 33006 Oviedo. Asturias

Vicepresidente. 1º: Dr. Franz Martín Bermudo

Miembro de la Junta Directiva IDF-Europa
CABIMER Edif. CABIMER
Avda Américo Vespucio s/n 41092 Sevilla

Vicepresidente. 2º: Dra. Anna Novials Sardá

Miembro del Council EASD
Hospital Clínic de Barcelona-IDIBAPS
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Roselló, 149-153 Planta 5ª Edif. CEK 08036 Barcelona

Secretario: Dr. José Ángel Díaz Pérez

Hospital Clínico San Carlos
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Dr. Martín Lagos, s/n 28040 Madrid

Vicesecretario: Dr. Ignacio Llorente Gómez de Segura

Hospital U. Ntra. Sra. de la Candelaria
Servicio de Endocrinología
Ctra del Rosario, 145 38010 Sta. Cruz de Tenerife

Tesorero: Dr. José López López

Hospital Virgen de la Salud
Avda de Barber, s/n 45004 Toledo

Vocal 1º: Dr. Javier Díez Espino

Centro de Salud Tafalla
Atención Primaria
San Martín de Unx, 11, 31110 Tafalla, Navarra

Vocal 2º: Dra. María José Picón César

Hospital U. Virgen de la Victoria
UGC de Endocrinología y Nutrición
Campus Univ. s/n 29010 Málaga

Vocal 3º: DUE Margarida Jansà i Morató

HOSPITAL CLÍNICO I PROVINCIAL
C/ Villarroel, 170 08036 Barcelona

Vocal 4º: Dr. Manel Mata Cases

CAP LA MINA
Atención Primaria
Mar, s/n 08930 Sant Adrià del Besos, Barcelona

Vocal 5º: Dr. Juan Adrián Girbés Borrás

Hospital Arnau de Vilanova
Unidad de Endocrinología y Nutrición
San Clemente, 12 46015 Valencia

Vocal 6º: Grado de Enfermería Mercedes Galindo Rubio

Profesora Escuela de Enfermería (Universidad Complutense de Madrid)
Hospital Clínico San Carlos Servicio de Endocrinología y Nutrición
Dr. Martín Lagos, s/n 28040 Madrid

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA (SEGO)

Presidente

Josep María Laila Vicens

Secretaria

Maria Jesús Cancelo Hidalgo

Tesorero

Juan Troyano Luque

Vocales

Presidentes de las sociedades autonómicas

- Rafael Torrejón Cardosos (Andalucía)
- Antonio Miñano Navarro (Aragón)
- Pedro de la Fuente Ciruelas (Asturias)
- José Luis Vidal Sáiz (Balears)
- Dr. José Carlos Alberto Bethencourt (Canarias)
- Gerardo Ballesteros Olmos (Cantabria)
- Luis Peñalosa Ruiz (Castilla y León)
- Gáspar González de Merlo (Castilla La Mancha)
- Ramón Carreras Collado (Cataluña)
- Francisco Solano López (Extremadura)
- Javier Martínez Pérez-Mendaña (Galicia)
- María José Puente Martínez (La Rioja)
- Enrique Iglesias Goy (Madrid)
- Miguel Costa Andreo (Murcia)
- Javier Pérez Dettoma (Navarra)
- Mercedes Fraca Padilla (País Vasco)
- Francisco Quereda Seguí (Valencia)

INDICE DE AUTORES

- Domingo Acosta Delgado. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
- Jose Luis Bartha Rasero. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- Jordi Bellart Alfonso. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico de Barcelona.
- Ana Chico Ballesteros. Servicio de Endocrinología. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Barcelona.
- Mercedes Codina Marcel. Servicio de Endocrinología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca
- Rosa Corcoy Pla. Servicio de Endocrinología. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Barcelona.
- Alicia Cortázar Galarza. Servicio de Endocrinología. Hospital de Cruces. Bilbao.
- Nieves Luisa González González. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna.
- Lucrecia Herranz de la Morena. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- Mercedes Jáñez Furió. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- José López López. Servicio de Endocrinología. Hospital Virgen de la Salud de Toledo.
- Reyes Luna Cano. Servicio de Endocrinología. Hospital Xeral Cies. Vigo.
- Ana Megía Colet. Servicio de Endocrinología. Hospital Joan XXII. Tarragona.
- María M. Goya Canino. Unidad de Medicina Materno-Fetal. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.
- Juan Mozas Moreno. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Materno Virgen de las Nieves. Granada.
- Pino Navarro Téllez. Servicio de Endocrinología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy.
- Octavio Ramírez García. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas.
- Asunción Recasens Gracia. Unidad Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Granollers.
- M^a Antonia Sancho Serrano. Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.
- Eva Solá Izquierdo. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario.Dr. Peset Aleixandre. Valencia.
- Begoña Vega Guedes. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas.

INDICE

PRÓLOGO	8
1. Suplementos de vitaminas y minerales en la gestación	9
1.1. Ácido fólico	9
1.2. Antioxidantes	15
1.3. Ácidos grasos omega 3	18
1.4. Vitamina B 12	19
1.5. Hierro	19
2. Hipolipemiantes y aspirina en la gestación	24
2.1. Hipolipemiantes	24
2.2. Aspirina	29
3. Insulina y análogos de insulina durante la gestación	35
3.1. Introducción	35
3.2. Análogos de insulina de acción retardada	38
3.3. Análogos de insulina de acción rápida	47
4. Antidiabéticos orales e inyectables no insulínicos en la gestación	52
4.1. Sulfonilureas	52
4.2. Meglitinidas	58
4.3. Biguanidas	59
4.4. Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales	62
4.5. Glitazonas	63
4.6. Incretinas	64
4.7. Conclusiones	66
5. Tocolíticos, corticoides y sulfato de magnesio	69
5.1. Tocolíticos	69
5.2. Corticoides para maduración fetal	80
5.3. Glucocorticoides de tratamiento prolongado	88
5.4. Glucocorticoides tópicos	93

5.4. Sulfato de magnesio: neuroprotección	99
6. Fármacos durante la lactancia	106
6.1. Introducción	106
6.2. Insulina	108
6.3. Antidiabéticos orales	108
6.4. Hipolipemiantes	110
6.5. Antitiroideos	111
6.6. Antibióticos	112
6.7. Antihipertensivos	115
6.8. Tabaco y otras drogas	117
6.9. Analgésicos	119
6.10. Corticoides	123
6.11. Vitaminas y minerales	125
7. Anticonceptivos	127
7.1. Introducción	127
7.2. Anticonceptivos hormonales	128
7.3. Anticonceptivos no hormonales	136
7.4. Anticoncepción y lactancia	143
8. Anexo: Tablas resumen	147

PRÓLOGO

Esta guía no es un diccionario farmacológico sino una guía práctica dirigida a los profesionales de la salud, médicos, farmacéuticos, enfermeros y auxiliares sanitarios implicados en la gestión de medicamentos en la gestante diabética.

Hemos tratado de responder de la forma más sencilla posible a las preguntas y problemas con los que se enfrenta el personal de salud en el proceso evolutivo de la gestación.

Esta guía ha sido elaborada por los miembros del GEDE, y consensuada por el grupo en los diferentes aspectos en los que se desarrolla, para ofrecer una visión actualizada de los fármacos que se pueden ofrecer a la diabética durante la gestación.

CAPÍTULO 1: Suplementos de vitaminas y minerales en la gestación

Pino Navarro, Mercedes Jáñez, Asunción Recasens

1. 1. Ácido fólico

“Uno de los hallazgos más excitantes de la última parte del siglo XX es que el ácido fólico puede prevenir la aparición de espina bífida y anencefalia. Desde que hace 30 años comenzó a utilizarse la vacunación frente a la rubéola no ha existido otra oportunidad comparable de realizar una prevención primaria de uno de los defectos más frecuentes y graves del recién nacido” (Editorial JAMA 1993; 269: 1292-1293).

Cada año nacen en el mundo cerca de 500.000 niños con Defectos de Tubo Neural (DTN). Aunque en España la prevalencia de DTN ha disminuido en los últimos 20 años, tal hecho parece obedecer en mayor medida al diagnóstico prenatal y la interrupción legal del embarazo que a la prevención primaria mediante suplementación con ácido fólico. Según los datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), la prevalencia de recién nacidos con DTN es de 8-10 por cada 10.000, por lo tanto estimando un número aproximado de 400.000 nacimientos al año, la prevalencia en nuestro país sería de 320-400 recién nacidos con DTN, de los cuales la mitad serán casos de espina bífida.

Los requerimientos diarios de ácido fólico aumentan durante el embarazo como resultado de la elevada proliferación celular. En gestaciones no suplementadas, el ácido fólico disminuye a lo largo de la gestación. Los estudios para la determinación del estado nutricional de folato muestran resultados contradictorios que indican la dificultad de medirlo adecuadamente y por ende su escasa utilidad.

1.1.1. *Gestación no Diabética*

- Malformaciones Congénitas y Ácido Fólico: la homocisteína, es un aminoácido no esencial cuya única fuente en el organismo es el catabolismo de la metionina. El aumento de la concentración de homocisteína puede ser un factor de riesgo para tener un hijo con DTN, aunque se desconoce el mecanismo por el cual ejerce su efecto teratógeno. Existe una relación inversa entre homocisteína y ácido fólico de forma que una deficiencia nutritiva de folatos puede aumentar los niveles de homocisteína. Los folatos son la forma de suplementación más eficaz para disminuir la concentración de homocisteína en personas con hiperhomocisteinemia moderada, por lo que cabe pensar que la eficacia de la suplementación periconcepcional en la prevención de los DTN es debida a su efecto hipohomocisteinémico, evitando la exposición del embrión a un agente potencialmente teratógeno.

En el momento actual existen evidencias de que la utilización de los folatos durante el periodo preconcepcional y en los primeros meses del embarazo, puede disminuir el riesgo, fundamentalmente, para la aparición de recién nacidos con DTN: anencefalia o acráneo (40%), encefalocele (5%) y espina bífida (45%), tanto en su ocurrencia como en su recurrencia y también disminuye el riesgo de otras malformaciones (cardíacas, defectos de línea media diferentes a DTN, malformaciones urinarias, hidranencefalia y labio leporino).

Los DTN se producen en las seis primeras semanas del embarazo y por ello es importante que, para su prevención, la embarazada haya iniciado la ingesta de

ácido fólico antes de que comience el embarazo y en las primeras semanas del mismo.

- Otros efectos secundarios a la deficiencia de folato durante la gestación: se han descrito efectos nocivos aparte de las malformaciones congénitas, como consecuencia de la deficiencia de folato, pero los datos existentes son contradictorios y por lo tanto se requieren estudios adicionales. Entre ellos se han apuntado: anomalías cromosómicas (Sd Down), aborto espontáneo, muerte intrauterina, desprendimiento prematuro de placenta, preeclampsia, parto prematuro, alteraciones del desarrollo neurológico, crecimiento fetal restringido.
- Beneficios de la suplementación con fólico durante la gestación: los datos publicados hasta la fecha, permiten afirmar que la suplementación con 360 µg/d – 4 mg/d, desde antes de la concepción hasta los 2 primeros meses de gestación, reduce el riesgo relativo de DTN tanto en prevención primaria como en prevención secundaria (mujeres con recién nacido previo afecto) en áreas tanto de alta como de baja prevalencia de los mismos. También ha demostrado disminuir la aparición de otras malformaciones congénitas (cardiacas y urológicas) e incluso de hipertensión inducida por el embarazo.
- Riesgos de la suplementación con Fólico: recientemente se ha descrito un aumento de las gestaciones múltiples en mujeres con suplementación de ácido fólico preconcepcional, pero otros autores no lo confirman o afirman que ello se justifica por el aumento de la utilización de técnicas de reproducción asistida. Algunos autores están expresando su preocupación por la posibilidad de que haya un riesgo para la salud si se superan las dosis recomendadas. Esta

preocupación se basa en la idea de que dosis altas pueden superar la capacidad metabólica del organismo (cifrada en 1 mg/d) generando una acumulación plasmática con posibles consecuencias a largo plazo (desarrollo o progresión de lesiones premalignas o malignas). Aunque no se puede afirmar que esto pueda ocurrir, tampoco se puede negar, por lo que parece imperativo no superar las dosis recomendadas hasta la fecha.

- Recomendaciones Actuales: las recomendaciones más aceptadas en este momento podrían resumirse así:
 - Recomendación a todas las mujeres en edad fértil con potencial gestación una dieta sana y rica en ácido fólico (verduras de hoja verde, nueces y otros frutos secos y frutas).
 - Bajas dosis de ácido fólico: suplementación con dosis farmacológica de ácido fólico de 400 µg/d en mujeres con bajo riesgo de tener un hijo con DTN y que estén planificando una gestación, desde 1-2 meses antes de la concepción hasta la 12ª semana de gestación.
 - Altas dosis de ácido fólico: suplementación con dosis farmacológica de ácido fólico de 4-5 mg/d en mujeres con alto riesgo de tener un hijo con DTN, desde al menos 2 meses antes de la concepción hasta la 12ª semana de gestación. Este grupo lo constituyen las mujeres con un hijo anterior con DTN, mujeres epilépticas en tratamiento con ácido valpróico, fenitoina, barbitúricos o carbamacepina, consumidoras de alcohol y mujeres con hiponutrición evidente.
 - Algunos autores recomiendan mantener la suplementación de ácido fólico durante toda la gestación y prolongar el tratamiento hasta 4-6

semanas tras el parto (en el grupo de bajo riesgo) o 10-12 semanas (en el grupo de alto riesgo) e incluso durante más tiempo si se mantiene la lactancia activa, pero esta práctica no está generalmente aceptada.

- Algunos autores recomiendan evaluar la situación nutricional de vitamina B₁₂ antes de iniciar la suplementación con altas dosis de ácido fólico, para minimizar los potenciales efectos de un déficit de vitamina B₁₂ asociado y tratarlo adecuadamente, pero tampoco es una recomendación que esté generalizada. Quizás sería útil en mujeres con dietas vegetarianas, en las que es frecuente encontrar un déficit de vitamina B₁₂.

- Implementación de las recomendaciones en España: según los últimos datos publicados por el ECEMC actualmente sólo un 17,4% de las mujeres toman ácido fólico preconcepcionalmente y un 11,5% de las mujeres, no lo toma nunca. Cabe destacar que las mujeres que toman ácido fólico, lo hacen en más de la mitad de los casos, a dosis superiores a las recomendadas.

1.1.2. Gestación Diabética

En las mujeres con diabetes mellitus se ha podido constatar que un mal control metabólico en el momento de la concepción, incrementa el riesgo de DTN, cardiopatías, alteraciones del macizo orofacial (labio leporino) y otras malformaciones (renales y esqueléticas).

No se ha demostrado una alteración en el metabolismo del ácido fólico, por el hecho de ser diabética. A pesar de ello, para evitar ese riesgo incrementado de malformaciones, además de la optimización del control metabólico, se recomienda una suplementación

farmacológica de ácido fólico de 4-5 mg/d desde el periodo pre-concepcional hasta la 12^a semana de gestación, considerando a este grupo de mujeres como gestantes de alto riesgo.

En las mujeres con diabetes mellitus gestacional (DMG), también se ha descrito un mayor riesgo de malformaciones congénitas, en algunos casos probablemente debido a la presencia de una diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no conocida previamente. En estas mujeres, la suplementación con ácido fólico debería hacerse con dosis de 4-5 mg/d en lugar de con 400 µg/d, de ahí la importancia del reconocimiento de estos casos con una buena evaluación del metabolismo de la glucosa pre-concepcional o en la primera visita de la gestante.

La obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) asociada a diabetes mellitus gestacional, aunque también aumenta el riesgo de malformaciones congénitas, no parece que este aumento del riesgo revierta con la utilización de altas dosis de ácido fólico, por lo que no estarían indicadas. El uso de contracepción hormonal, es un factor de riesgo para la deficiencia de folatos, por lo que adquiere importancia en mujeres que quedan gestantes poco tiempo después de un uso continuado de los mismos, dato a tener en cuenta en las mujeres diabéticas que han estado con contraceptivos hasta conseguir un control metabólico que permita la gestación.

Hay que tener en cuenta que puede existir un déficit de vitamina B₁₂ en las mujeres con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) que asocian una gastritis crónica atrófica autoinmune y en las mujeres con DM2 en tratamiento crónico pregestacional con metformina por malabsorción de la vitamina B₁₂. En estos casos sería recomendable excluir un déficit

de vitamina B₁₂ y corregir el mismo, además de suplementar con ácido fólico a dosis altas.

Dadas las dudas actuales al respecto del uso de altas dosis de ácido fólico con respecto a posibles consecuencias negativas a largo plazo, podría considerarse la posibilidad de tratar con dosis bajas de ácido fólico (**Tabla 1**) a aquellas gestantes diabéticas seguidas en clínica preconcepcional y que tienen un buen control metabólico sobre todo si el periodo preconcepcional se prolonga.

1.2. Antioxidantes

Se ha supuesto que el estrés oxidativo constituye un factor clave en el desarrollo de la preeclampsia. Por este motivo se han realizado estudios para valorar si la suplementación con antioxidantes (vitamina C, vitamina E, vitamina A y betacarotenos) podrían reducir el riesgo de eclampsia.

1.2.1 Vitamina C

Una revisión sistemática Cochrane de 5 estudios prospectivos en los que se comparaba el efecto de la suplementación con vitamina C sola o en combinación con otros micronutrientes frente a placebo no mostró mejoría en relación a la mortalidad fetal (riesgo relativo (RR) 0.87, IC del 95%: 0.41-1.87), mortalidad perinatal (RR 1.16, IC 0.61-2.18), peso del recién nacido (RR -136 g, IC -517-239) ni en relación al retraso de crecimiento intrauterino (RR 0.72 IC: 0.49-1.04). Sin embargo, se observó una mayor incidencia de parto prematuro en el grupo de mujeres suplementadas con vitamina C (RR 1.38, IC: 1.04-1.82). Una revisión sistemática más reciente ha obtenido conclusiones similares. Por lo que actualmente no hay suficientes datos que apoyen la

suplementación con vitamina C en la gestante, y parece que la suplementación con vitamina C podría asociarse a un aumento de partos prematuros.

1.2.2 Vitamina E

De los 4 estudios publicados realizados en gestantes con alto riesgo de pre-eclampsia o con pre-eclampsia ya establecida y publicados antes de mayo del 2004 no se observó que la suplementación con vitamina E sola o combinada con otros nutrientes mostrara efectos beneficiosos. Más recientemente, se ha observado que las mujeres suplementadas con vitaminas E tendrían un mayor riesgo de desarrollar hipertensión gestacional y de ruptura de membranas prematura, así como una disminución del riesgo de desprendimiento prematuro de placenta.

1.2.3 Vitamina A y Betacarotenos

Se han publicado varios estudios en los se evalúa la suplementación con vitamina A durante la gestación y su relación con la morbilidad y mortalidad materna. En 2002, una revisión Cochrane mostró que la suplementación con dicha vitamina había mostrado beneficios en dos de cinco estudios, que habían sido realizados en mujeres embarazadas del Nepal y Nigeria. Concluye que deben realizarse más estudios para verificar estos hallazgos y determinar su mecanismo de acción.

Debido a que durante el embarazo aumentan las necesidades en vitamina A y que dicha vitamina es necesaria para el desarrollo y maduración pulmonar se realizó un estudio en Alemania para determinar el estado nutricional de vitamina A y de betacarotenos en mujeres voluntarias con embarazo gemelar o con periodo intergenésico inferior a 24 meses. Para ello realizaron una encuesta alimentaria de los 3 últimos meses de

embarazo centrado en los alimentos ricos en vitamina A y betacarotenos. También se determinaron los niveles plasmáticos de betacarotenos y de retinol en la sangre de cordón umbilical, en la sangre de la madre y en el calostro. El grupo de gestantes evaluadas pertenecía a un nivel socioeconómico acomodado–alto. El 46% de ellas ingerían menos del 66% de las cantidades recomendadas de vitamina A, el 27% presentaban niveles de retinol subóptimos a las recomendaciones. Estos hallazgos muestran que a pesar de la disponibilidad de alimentos ricos en vitamina A y betacarotenos no es infrecuente la deficiencia de esta vitamina en el mundo occidental. Sin embargo suplementos con cantidades excesivas de vitamina A (más de 10.000 IU al día) son teratogénicas. En revisiones posteriores se confirma que suplementos de vitamina A y/o de betacarotenos durante el embarazo no muestra un efecto global significativo en los indicadores de peso al nacer, parto prematuro, muerte fetal, aborto involuntario o muerte fetal.

1.2.4 Varios Antioxidantes

Una revisión Cochrane sobre si la suplementación con antioxidantes durante la gestación podría prevenir o retrasar la aparición de preeclampsia. Se observó que la suplementación con antioxidantes frente placebo o grupo control reducía el riesgo de preeclampsia en un 39% (RR 0.61; 95% IC: 0.50-0.75), de recién nacidos con bajo peso (RR 0.61; 95% IC: 0.47-0.87) pero aumentaba en 38% el riesgo de partos prematuros (RR 1.38%; 95% IC: 1.04-1.82). Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo aleatorizado y doble ciego que incluyó 2500 embarazadas de elevado riesgo de presentar preeclampsia y que recibieron suplementos con 1000 mg de vitamina C y 400 UI de vitamina E antes de la semana 22. Este estudio no mostró beneficios de dicha suplementación; sino todo lo contrario. La preeclampsia se presentaba 8 días antes y de

mayor gravedad en el grupo suplementado. En este mismo grupo de pacientes el recién nacido tuvo un menor peso, se observó una mayor mortalidad fetal a partir de la semana 24 y Test de Apgar más bajo.

1.3. Ácidos grasos omega 3

En base a varios estudios poblacionales que mostraron una mayor ingesta de alimentos marinos se asociaba a una mayor duración del embarazo, a un mayor peso del recién nacido y a un menor riesgo de preeclampsia, se consideró que los ácidos grasos procedentes de alimentos marinos podrían ser los responsables de dicha asociación. En este sentido, una revisión reciente evaluó si la suplementación con aceite de pescado u otros precursores de las prostaglandinas influían en el riesgo de preeclampsia, prematuridad, peso del recién nacido y retraso de crecimiento intrauterino. El embarazo en el grupo suplementado se prolongó en 2.6 días (95% IC: 1.03-4.07 días), no se observó una reducción de partos prematuros (antes de la 37 semanas), pero las embarazadas suplementadas presentaron una menor incidencia de parto antes de la semana 34 (RR0.69 95%IC: 0.49-0.99). También se observó un discreto aumento de peso del recién nacido (47 g; 95IC: 1-93 g) en el grupo que recibían suplementos. No observaron diferencias en relación a la prevalencia de recién nacidos de bajo peso ni en el retraso de crecimiento intrauterino. Sin embargo, los datos observados no justificaron la suplementación rutinaria con aceite de pescado o precursores de prostaglandinas. Tampoco han mostrado tener un beneficio claro en el desarrollo neurológico del niño y la agudeza visual.

1.4. Vitamina B12

Un estudio retrospectivo sobre hábitos alimentarios durante la gestación mostró que las madres de hijos con malformaciones cardíacas realizaban una alimentación con bajo contenido de vitamina B12. Pero también se encontró relación con un aporte inadecuado de proteínas y a una baja ingesta de ácido fólico. Posteriormente, se ha publicado un estudio en gestantes en las que se utilizó la holotranscobalamina como indicador de déficit de vitamina B12. En este estudio se determinó el nivel sérico de holotranscobalamina entre las 15-20 semanas de gestación de madres con fetos con defectos del tubo neural y de madres con fetos sanos. Observaron que un bajo nivel sérico de holotranscobalamina triplicaba el riesgo de defecto del tubo neural cuando se comparaba con niveles séricos elevados. Concluyendo que debía reconsiderarse añadir vitamina B12 a la suplementación con ácido fólico y que debería estudiarse que proporción de casos con defectos del tubo neural en los que ya se suplementaba con ácido fólico podrían ser prevenidos con un mayor aporte de vitamina B12.

1.5. Hierro

El déficit de hierro en Europa constituye la principal causa de deficiencias nutricionales que afecta a una gran parte de población, particularmente a mujeres en edad fértil y embarazadas. En los países desarrollados, las embarazadas con mayor riesgo de déficit de hierro son las que presentan una mala nutrición, una diabetes mellitus mal controlada, embarazo gemelar, fuman y en los retrasos de crecimiento intrauterino. La presencia de anemia ferropénica durante los dos primeros trimestres de embarazo aumenta el riesgo de prematuridad, de bajo peso del recién nacido, de mortalidad del recién nacido y constituye una potente indicador de deficiencia de hierro durante los primero 4 meses del recién nacido. La presencia de anemia durante el tercer trimestre de

gestación no se ha asociado a un aumento de la morbi-mortalidad y puede ser explicado por un aumento del volumen plasmático de la madre. Por otra parte, elevados niveles plasmáticos de hemoglobina, hematocrito y ferritina se asocian a un aumento de retrasos de crecimiento intraútero, partos pretérmino y preeclampsia. No existen datos concluyentes sobre si el déficit de hierro durante el embarazo podría asociarse a un deficiente desarrollo cognitivo y psicomotor del niño. En los países desarrollados se ha defendido la suplementación universal con hierro a pesar de la falta de evidencia de que aporte beneficios en la morbi-mortalidad materno infantil. Sin embargo, en dos estudios en los que se realizó una suplementación prenatal con hierro en embarazadas americanas de bajo nivel socioeconómico, sin anemia ni deficiencia de hierro, se observó que el peso del recién nacido era mayor y hubo una menor incidencia de partos prematuros en el grupo que recibió suplemento. La prevalencia de anemia durante el tercer trimestre fue similar independientemente de la toma o no de un suplemento de hierro. La suplementación con hierro mejora el estado férrico de la embarazada pero se ha relacionado con la existencia de mellitus gestacional y con un aumento del estrés oxidativo durante la gestación. De manera que la suplementación con hierro durante la gestación en los países desarrollados se aconseja cuando el estado férrico es bajo. En un estudio reciente se ha observado que el estado de hierro durante el embarazo constituye un indicador sobre un aumento de los niveles de TSH y disminución de los niveles de T4 libre en embarazadas e áreas con déficits subótimos de yodo. Por otra parte la suplementación con hierro, sulfato ferroso, interfiere la absorción de levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo.

En un estudio prospectivo aleatorizado doble ciego realizado en embarazadas sin anemia se evaluó el efecto de la suplementación con hierro sobre los marcadores del

estado de hierro. A pesar que las embarazadas que recibieron suplementación con hierro mostraron unos niveles de hemoglobina y de ferritina mas elevados en el momento del parto y a las 6 semanas post-parto, las diferencias no fueron clínicamente significativas.

1.5.1. Recomendaciones actuales: la suplementación con hierro esta indicada en gestantes con hemoglobinas inferiores a 11 g/dl durante el primer trimestre o inferiores a 10,5 g/dl en el segundo o tercer trimestre y en aquellas gestantes sin anemia pero con niveles bajos de ferritina (< 30 mcg/l) (**Tabla 2**). En caso de anemia deben prescribirse 100-200 mg de hierro al día y en las pacientes con niveles de ferritina bajos se aconsejan 65 mg al día. El aporte de hierro debe mantenerse durante los 3 meses posteriores a la corrección de la hemoglobina, para asegurar la reposición de las reservas de hierro. No se aconseja la suplementación universal en nuestro medio.

Lectura recomendada:

- Rumbold A, Crowther CA. Vitamina C supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2005; 18:CD004072.
- Rumbold A, Crowther CA. Vitamina E supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2005; 18:CD004069
- Van DE, Kuller R, Gülmesoglu Am, Villar J. Vitamin A supplementation during pregnancy 2002; 4: CD001996.
- Schulz C, Engel U, Kreienberg, Biesalski HK. Vitamin A and beta-caroten supply of women with gemini or short birth intervals. Eur J Nutr 2007; 26:12-20.
- Van DE, Kuller R, Gülmesoglu Am, Villar J. Vitamin A supplementation during pregnancy 2002; 4: CD001996.
- Nutrition in pregnancy. UpToDate Fecha de revision 2 febrero 2008.
- Rumbold A, Duley L, Crowther CA Haslam R. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2005; 19:CD0004227.
- Poston L, Briley AL, Seed PT. For the Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and Vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. Lancet 2006; 2006; 367:1145-54.

- Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan S. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 503:1-12.
- Thorne-Lyman AL, Fawzi WW. Vitamin A and carotenoids during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012; 26 (Suppl 1):36-54.
- Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oils, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD003402.
- Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy and/or lactation on neurodevelopment and visual function in children: a systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr.* 2010; (5):443-54
- Verkleij-Hagoort AC, de Vries JH, Ursem NT, de Jorge R, Hop WC, Steegers-Theunissen RP. Dietary intake of B-vitamins in mothers born a child with a congenital heart defect. *Eur J Nutr* 2006; 45:478-86.
- Ray JG, Wyatt PP, Thompspon MD, Vermeulen MJ, Meier C, Wong PY, y col. Vitamin B12 and the risk of neural tube defects in folic-acid-fortified population. *Epidemiology* 2007; 18:362-6.
- Wang ZP, Shang XX, Zhao ZT. Low maternal vitamin B (12) is a risk factor for neural tube defects: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:389-94.
- Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr* 2001; 4:537-45.
- 1b Bhutta ZA, haider BA. Maternal micronutrients deficiencies in developing countries. *Lancet* 2008; 371:186-7.
- Rao R y Gerogieff MK. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12:54-63.
- Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007; 370:511-520.
- Scoll TO. Iron status during pregnancy:setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005; 81 (Suppl 1):1218S-22S
- Zimmermann MB, Burgi H, Hurrell RF. Iron deficiency predicis poor maternal thyroid status during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3436-40.
- Zhou AJ, Gibson RA, Crowther CA, Baghurst P, Makrides M. Effect of iron supplementation during pregnancy on the intelligence quotient and behavios of children at 4 y age: long term follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Clini Nutr* 2006; 83:1112-7.
- Rarsons AG, Zhou SJ, Spurrier NJ, Makrides M. Effect of iron supplementation during pregnancy on the behaviour of children at early age: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Br J Nutr* 2007; 29:1-7.
- Campbell NRC, Hashinoff BB et al. Ferrous sulphate reduces thyroxin efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1992; 117:1010-3.
- Ziacy S, Mehrnia M, Faghihzadeh S. Iron status markers in nonanemic pregnant women with and without supplementation. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 100:130-2.
- Nutrition in pregnancy. UpToDate Fecha de revision 14 enero 2013.

- Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *BJH*. 2012; 156:588-600.

CAPÍTULO 2: Hipolipemiantes y aspirina en la gestación

Reyes Luna, Alicia Cortázar y Jordi Bellart

2.1. Hipolipemiantes

El número de mujeres en edad fértil susceptibles de recibir un tratamiento hipolipemiante se ha ido incrementando en las últimas décadas por distintas razones. La universalización de la dieta rica en carbohidratos y grasas, y la inactividad física, determinan una mayor incidencia de patologías como la obesidad y DM2, cada vez a edades más precoces. La diabetes mellitus, no sólo se asocia frecuentemente a dislipemia, sino que el tratamiento de ésta en dichos pacientes debe ser mucho más estricto.

2.1.1. Estatinas

Los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMGCoA), conocidos genéricamente como estatinas, son desde finales de los años '80, el fármaco hipolipemiante más prescrito.

El colesterol es esencial para el desarrollo fetal. Las estatinas, que inhiben la producción de colesterol, pueden ser consideradas un potencial teratógeno. Al reducir la síntesis de colesterol en el feto, puede afectar a morfógenos o mitógenos esterol-dependientes, como Sonic-Hedgehog, que regulan el patrón de desarrollo, la proliferación y la supervivencia de “stem cells” tanto en las extremidades como en el sistema nervioso central. Kenis y colaboradores, han comprobado *in vitro* un efecto deletéreo de la simvastatina sobre el desarrollo del trofoblasto durante el primer trimestre de la gestación.

El empleo de estatinas durante la gestación está contraindicado en base a estudios animales realizados pre-comercialización. En consecuencia pertenecen durante el embarazo a la categoría X.

Hasta la fecha, no existen estudios controlados que demuestren efectos teratogénicos en humanos, sin embargo, existen numerosas comunicaciones en la literatura de anomalías congénitas en pacientes expuestas a estatinas durante la gestación. Estas anomalías incluyen, sobre todo: malformaciones del sistema nervioso central y de extremidades, en ocasiones englobadas dentro de la denominada asociación VACTERL (malformaciones vertebrales, anales, cardíacas, traqueales, esofágicas, renales y de extremidades); retrasos de crecimiento intrauterino, y abortos de primer trimestre.

Los efectos adversos durante la gestación, publicados hasta la fecha, proceden de comunicaciones voluntarias o de la vigilancia post-comercialización. Estas series de casos no pueden ser empleadas para evaluar la hipótesis de teratogenicidad. Es evidente, que estos datos suelen estar infracomunicados. Por otro lado, la ausencia de un grupo control adecuado, el desconocimiento del número exacto de gestantes expuestas al fármaco y el patrón de dicha exposición hacen que los datos disponibles hasta la fecha puedan estar sesgados y no permiten una adecuada evaluación del riesgo. Más aún, en mujeres sometidas a tratamiento hipolipemiante es frecuente la asociación de patologías, como la diabetes mellitus, que por sí mismas presentan una mayor incidencia de malformaciones congénitas y mortalidad perinatal.

En un reciente estudio, Ofori y colaboradores, examinan el riesgo de malformaciones congénitas asociado a la exposición durante la gestación a hipolipemiantes, utilizando tres bases de datos administrativas de la provincia de Québec: el registro de nacimientos, el registro de prescripciones farmacéuticas y el registro de ingresos hospitalarios. En función de estos datos, comparan la tasa de anomalías fetales en tres grupos de mujeres: A: expuestas a estatinas durante el primer trimestre de la gestación; B: expuestas a otros hipolipemiantes, fibratos o ácido nicotínico; y C: aquellas expuestas a estatinas entre 1 año y 1 mes antes de la gestación; con los resultados de la población de gestantes no expuestas. Observan una tasa de malformaciones congénitas del 4.69% en el grupo de gestantes expuestas a estatinas, del 21.43% en aquellas expuestas a fibratos o ácido nicotínico y del 10.45% en aquellas expuesta a estatinas antes de la gestación. La tasa de anomalías en el grupo control fue del 6.97%. Este estudio no detecta un patrón específico de anomalías congénitas ni encuentra un incremento del riesgo en recién nacidos vivos (no se registraron las malformaciones presentes en abortos o mortinatos) tras exposición materna a estatinas durante la gestación.

- Diferencias entre estatinas: todos los efectos adversos en humanos, publicados hasta la fecha, se asocian a la exposición a estatinas lipófilas (cerivastatina, simvastatina, lovastatina y atorvastatina) que alcanzan una concentración embrio-fetal semejante a la materna. Este grupo ha demostrado en estudios animales efecto teratógeno sobre el esqueleto axial, vísceras y SNC. Las estatinas lipófilas (pravastatina y rosuvastatina) tienen una menor penetración tisular y no hay descritos efectos tóxicos en animales ni comunicadas malformaciones en fetos expuestos.

- Conclusión: el número de mujeres en edad fértil tratadas con estatinas, aunque se vaya incrementando, sigue siendo pequeño, por tanto existen pocos datos sobre su empleo durante la gestación. Se han publicado defectos del sistema nervioso central y en extremidades en recién nacidos expuestos a estatinas intraútero. Varias publicaciones, refieren malformaciones similares que, por otro lado, son muy raras en la población general. Los estudios de toxicidad en animales también han demostrado su teratogenicidad. Aunque los datos no son concluyentes y hasta disponer de más información, las estatinas deben ser evitadas durante la gestación y la lactancia. Aquellas gestantes expuestas a estatinas deben ser estrechamente monitorizadas. En estos casos de exposición no deseada puede contemplarse la interrupción de la gestación.

La actitud correcta ante una mujer en edad fértil que requiera tratamiento con estatinas debe ser: realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento; informar a la paciente de los posibles riesgos para el feto en caso de gestación no programada y, en consecuencia, recomendar una adecuada contracepción; por último, evitar el uso de estatinas altamente lipófilas (lovastatina, simvastatina y atorvastatina) porque éstas alcanzan concentraciones embrio-placentarias similares a las maternas. En caso de que se requiera tratamiento con estatinas elegir la pravastatina, la más hidrófila, que hasta el momento, no ha mostrado efectos adversos durante la gestación, ni siquiera en estudios animales.

2.1.2. Otros hipolipemiantes

- Ezetimibe: considerado de riesgo C. Su seguridad y eficacia no están establecidas. Uso sólo si el potencial beneficio para la madre supera el riesgo

fetal. No está recomendado en la lactancia al desconocerse la excreción en leche materna.

- Resinas de intercambio iónico (Colestiramina, colestipol): Riesgo C. No existe absorción sistémica pero puede interferir la absorción de vitaminas. No existen estudios en gestantes por lo que se debe usar con precaución en embarazo y lactancia.
- Fibratos: Riesgo C. En estudios animales se ha demostrado daño embrionario y teratogenicidad, pero no disponemos de estudios adecuados en humanos. No se recomiendan en la lactancia.

Lectura recomendada:

- Edison RJ, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Genet A* 2005; 135: 230-1.
- Cai C, Thorne J, Grabel I. Hedgehog serves as a mitogen and survival factor during embryonic stem cell neurogenesis. *Stem Cells* 2008, Feb 28 (Epub previa a impresión)
- Kenis I, Tartakover-Matalon S, Cherepnin N et al. Simvastatin has deleterious effects on human first trimester placental explants. *Human Reproduction* 2005; 20:2866-72.
- Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004; 350: 1579-82.
- Pollack PS, Shields KE, Burnett DM, Osborne MJ, Cunningham ML, Stepanavage ME. Pregnancy outcomes after maternal exposure to simvastatin and lovastatin. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73: 888-96.
- Ofori B, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:496-509.

2.2. Aspirina (AAS)

Los antiinflamatorios no esteroideos entre los que se encuentra la aspirina se usan ampliamente en procesos inflamatorios, dolorosos y febriles. La aspirina se usa también como prevención de eventos vasculares. Además se ha preconizado su uso en la prevención de preeclampsia en pacientes de riesgo. Esto hace que sea uno de los fármacos más usados en el embarazo.

2.2.1. Mecanismo de acción: actúa mediante el bloqueo de la enzima de ciclooxigenasa (COX), que regula la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. La enzima tiene 2 isoformas: COX-1, que participa en la producción fisiológica de las prostaglandinas, y la COX-2, que media en la respuesta a procesos inflamatorios.

Los efectos analgésico y antipirético se producen periféricamente a causa de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, lo que impide la estimulación de los receptores del dolor por la bradiquinina y otras sustancias. Asimismo, es posible que tenga efectos centrales sobre el hipotálamo. El ácido acetil salicílico inhibe la formación de tromboxano A₂, por la acetilación de la ciclooxigenasa de las plaquetas. Este efecto antiagregante es irreversible, por lo que se mantiene durante la vida de las plaquetas.

2.2.2. Farmacocinética: la absorción es completa tras su administración oral. El ácido acetil salicílico presenta una vida media muy corta, de 15 a 20 minutos, pues se hidroliza a ácido salicílico en un primer paso hepático, un proceso dosis independiente. El ácido salicílico es el principal metabolito activo; alcanza su concentración plasmática máxima al cabo de 1 a 2 horas. Ambos se unen parcialmente con las proteínas séricas, especialmente con la albúmina, y se distribuyen ampliamente en tejidos, atravesando las

barreras placentaria y hematoencefálica. El ácido salicílico a dosis altas, pasa a la leche materna. El ácido salicílico es eliminado principalmente por metabolización hepática, presentando una cinética de eliminación dosis-dependiente; por ello, la vida media varía desde las 2 a 3 horas a bajas dosis hasta las 15 horas con altas dosis. Se excreta por el riñón por filtración glomerular y secreción tubular.

2.2.3. Indicaciones: alivio sintomático de dolores ocasionales leves o moderados de cualquier tipo. Estados febriles. Se ha indicado su uso también, a dosis bajas, como prevención secundaria de eventos cardiovasculares e ictus y en pacientes de riesgo vascular alto, en prevención primaria.

También se ha utilizado para la prevención de preeclampsia. Bajo la hipótesis de que dosis bajas de aspirina (60 a 150 mg al día) podrían prevenir o retrasar el desarrollo de preeclampsia en embarazos de riesgo, se realizó una revisión Cochrane en el año 2004, que llegó a la conclusión de que el uso de aspirina en dosis bajas presentaba beneficios moderados cuando se utiliza para la prevención de la preeclampsia y sus consecuencias. En estas pacientes, se observó una disminución del 17% del riesgo de preeclampsia, con un aumento significativo de reducción de riesgo absoluto en aquellas gestantes con factores de alto riesgo, en comparación con las pacientes con riesgo moderado. Los antiplaquetarios se asociaron con una reducción del 8% en el riesgo relativo de parto prematuro, una reducción del 14% de muertes fetales o neonatales, y una reducción del 10% de los recién nacidos pequeños para la edad gestacional.

En un editorial del Lancet del año 2007, a raíz de la publicación en ese mismo número del metaanálisis de Lisa M Askie y cols., se concluye que el uso de aspirina está

justificado en pacientes con embarazo de muy alto riesgo de preeclampsia, como las gestantes que la han tenido previamente en más de un embarazo, o que presentan hipertensión crónica con preeclampsia previa. En otros grupos de riesgo menor como pacientes con hipertensión crónica, diabetes mellitus pregestacional, gestación múltiple, o eclampsia en un embarazo previo, el balance riesgo-beneficio es difícil de establecer.

En el metaanálisis de Kozer y cols. se evaluaron los efectos del consumo de aspirina durante el embarazo en cuanto a seguridad y resultados perinatales. Las gestantes tratadas con aspirina tuvieron menos riesgo de parto pretérmino, pero no hubo diferencia en la mortalidad perinatal ni en la tasa de recién nacidos pequeños para la edad gestacional.

Aunque persisten dudas acerca del tipo de pacientes a las que beneficiaría la terapia con bajas dosis de aspirina, cuándo empezar el tratamiento y cuales son las dosis más adecuadas para ello, los grupos más relevantes de expertos proponen las siguientes indicaciones:

- El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología no aconseja el empleo de dosis bajas de aspirina para gestantes con bajo riesgo de preeclampsia, pero aquellas con riesgo alto (preeclampsia previa de inicio precoz o historia de más de una preeclampsia en embarazos anteriores) se beneficiarían de su administración.
- La guía NICE recomienda el uso de dosis bajas de aspirina (75 mg/día) para mujeres con al menos un factor de riesgo alto de preeclampsia (hipertensión arterial crónica o enfermedad renal, diabetes mellitus pregestacional,

enfermedades autoinmunes e hipertensión en embarazo previo), y en aquellas gestantes con dos o más factores de riesgo moderado (edad mayor de 40 años, primigestas, gestaciones múltiples, periodo intergenésico mayor de 10 años, índice de masa corporal $> 35 \text{ kg/m}^2$ o historia familiar de preeclampsia).

- La mayoría de los grupos de expertos recomiendan el empleo de dosis bajas de aspirina para mujeres con riesgo moderado o alto de preeclampsia dado su posible beneficio con un riesgo mínimo. Las indicaciones más claras para su empleo son: gestación previa con preeclampsia precoz y mal resultado perinatal, diabetes mellitus tipo 1 con compromiso vascular, síndrome antifosfolípido e hipertensión arterial crónica con control deficiente.
- Si se decide su uso, el tratamiento debe empezar entre las 12-14 semanas de gestación, en cualquier caso, antes de la semana 16. La administración de aspirina se continúa hasta 5 ó 10 días antes de la fecha prevista para el parto, con el fin de disminuir el riesgo de sangrado durante el mismo; no obstante, no se han demostrado efectos adversos maternos o fetales relacionados con la administración de bajas dosis de aspirina en este aspecto.
- La dosis óptima está aún por determinar, probablemente se encuentre entre 75 y 100 mg/ día.

2.2.4. Riesgo fetal durante el embarazo: el ácido acetilsalicílico atraviesa la barrera placentaria por lo que la aspirina es considerada por la FDA clase C/D a dosis altas. Estudios animales han mostrado claramente fetotoxicidad en ratas, fundamentalmente defectos de cierre de la pared abdominal tipo gastrosquisis/hernia umbilical, hernia diafragmática y paladar hendido. También en algunos estudios se han descrito malformaciones cardiacas y defectos del tubo neural. En humanos ha habido

controversias sobre este tema. La seguridad del uso de bajas dosis de aspirina en segundo y tercer trimestre del embarazo está bien documentada, pero persisten dudas acerca de su empleo en el primer trimestre. Un estudio de caso-control publicado en el año 2005, concluyó que el uso de aspirina al inicio del embarazo no se asociaba con aumento del riesgo de defectos del tubo neural, gastrosquisis o paladar hendido.

2.2.5. Efectos secundarios generales: los efectos secundarios son, en general, infrecuentes aunque importantes en algunos casos. Se producen por una prolongación de su acción farmacéutica, y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso. No se debe administrar en caso de:

- Hipersensibilidad a los salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, o a la tartrazina (por reacción cruzada).
- Úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición.
- Antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos.
- Asma.
- Trastornos de la coagulación
- Insuficiencia renal o hepática grave.

2.2.6. Conclusiones: su indicación fundamental en el embarazo sería en aquellas mujeres con “muy alto riesgo” de preeclampsia. El uso de aspirina a dosis bajas (75 a 100 mg al día) parece razonablemente seguro en el embarazo, en cuanto a fetotoxicidad u otras complicaciones.

Lectura recomendada:

- Duley L, Henderson-Smart JD, Mehher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. (update of *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1):CD004659; PMID014974075) *Cochrane Database Syst Rev* 2007:004659.
- Askie LM, Duley L, Henderson-Smart JD, Steward LA, PARIS Collaborative G. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369:1791-8.
- Kozer E, Costei AM, Boskovic R et al. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003; 68-70.
- Bujol E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116:402-14.
- Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 2013; 120:64.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122.
- Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ, et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 341: c2207.

CAPÍTULO 3: Insulina y análogos de insulina durante la gestación

Rosa Corcoy, José Luis Bartha y Domingo Acosta

Revisado José Antonio Rubio 7/12/13

3.1. Introducción

Aunque no se conocían ensayos clínicos controlados, los beneficios del tratamiento glucémico intensificado en la gestación fueron evidentes, bastante antes de que hubiera una información similar para pacientes con DM1 o DM2 fuera del embarazo. Se sabe que un adecuado control metabólico durante el embarazo reduce las complicaciones tanto maternas como fetales de la gestación diabética, y está demostrado que un adecuado control glucémico materno antes de la concepción y al inicio de esta, reduce la frecuencia de malformaciones congénitas, lo cual supone la mayor causa de mortalidad y morbilidad severa en los hijos de madres diabéticas. Los niveles de glucemia y de hemoglobina glicada (HbA1c) que se han de conseguir antes de la concepción y que se han de mantener durante el embarazo, tal como recomienda la American Diabetes Association, precisan una automonitorización intensiva de los niveles de glucemia y una terapia insulínica optimizada, para así conseguir optimizar el control glucémico con el menor número de episodios hipoglucémicos.

Por otro lado, es necesario saber que el embarazo se caracteriza por cambios en los requerimientos insulínicos: el paso placentario de glucosa y los sustratos gluconeogénicos aumentan el riesgo de hipoglucemia materna en el primer trimestre, especialmente durante la noche. A lo largo del segundo y tercer trimestre, el incremento progresivo de producción placentaria de hormonas contrainsulares va dando lugar a un incremento de los requerimientos insulínicos. Es por ello, que durante el embarazo, el control glucémico puede hacerse más inestable, con una tendencia a una glucemia en

ayunas más baja, picos de glucemia elevados después de las comidas y episodios de hipoglucemia nocturna. Todo ello condiciona ajustes frecuentes a lo largo de la gestación de la dosis de insulina de acción rápida para cubrir adecuadamente las comidas y de la dosis de insulina intermedia o de acción prolongada, que necesita ser finamente ajustada para garantizar un óptimo control basal sin episodios de hipoglucemia.

Por lo tanto, todos los instrumentos que faciliten este control son bienvenidos siempre que no ocasionen otros efectos indeseables. Dado que el tratamiento con múltiples dosis de insulina regular y NPH queda bastante lejos de la secreción fisiológica y que el tratamiento con infusión continua de insulina implica la adquisición de nuevas habilidades, no está exento de limitaciones y problemas, y además resulta bastante más caro, en los últimos años se han desarrollado los análogos de insulina, tanto los de acción rápida (lispro, aspártica, glulisina) como de acción prolongada (glargina y detemir), que facilitan la consecución de un mejor control metabólico, siendo razonable pensar que la utilización de estos análogos de insulina, tanto los de acción rápida como prolongada, despierte interés entre los profesionales involucrados en el tratamiento de mujeres gestantes con diabetes.

Así, con la finalidad de mejorar el control metabólico y simular lo más posible el patrón fisiológico de secreción insulínica, muchas mujeres en edad fértil pueden estar en tratamiento con estas nuevas insulinas y quedarse embarazadas. Por otro lado, y dado que en la actualidad queda bastante claro que durante el periodo preconcepcional, los valores de HbA1c deben mantenerse en el rango más próximo posible a la normalidad, con la finalidad de evitar cualquier tipo de anomalías durante la embriogénesis, es

posible plantearse que muchas mujeres podrían beneficiarse durante la gestación de las ventajas que estas insulinas ofrecen en cuanto a la mejoría del control metabólico, sin olvidar otros posibles efectos que puedan irse observando no especialmente relacionados con el control glucémico, sino por su teórico potencial mitogénico debido a su mayor afinidad por los receptores de IGF-1.

Se sabe que la modificación molecular de la insulina para la obtención de análogos condiciona cambios en su acción o afinidad por los receptores de IGF-1, lo cual puede conferirle ciertos riesgos potenciales embriotóxicos.

En la **Tabla 3** se resume los datos sobre potencial metabólico, mitogénico y de afinidad al receptor de IGF-1 de los análogos de insulina tanto de acción rápida como retardada. Sin embargo, no todos los datos obtenidos de los procesos de investigación han llegado a los mismos resultados, observándose que en células de músculo esquelético humano, la insulina regular humana y la insulina glargina son comparables en cuanto a su unión a receptor y efecto metabólico, no observándose ningún incremento de efecto mitogénico. Dado que globalmente no existe una clara superioridad demostrada derivada del empleo de insulina glargina frente al empleo de NPH durante el embarazo en cuanto a consecución de un mejor control metabólico, y que no existen suficientes ensayos clínicos que proporcionen datos rotundos sobre la seguridad y eficacia del empleo de análogos de insulina de acción prolongada en el embarazo, las cuestiones a discutir antes de su utilización son las siguientes:

- Ventajas en relación al control glucémico y a la morbimortalidad maternofoetal derivada de la hiperglucemia durante el embarazo.

- Posibilidad de efectos secundarios sobre el feto, especialmente la teratogenicidad.
- Posibilidad de efectos secundarios sobre la madre: efecto de la glargina sobre la retinopatía.

3.2. Análogos de insulina de acción retardada (glargina y detemir)

3.2.1. Insulina glargina

- Ventajas en relación al control glucémico y morbimortalidad derivada de la hiperglucemia durante el embarazo: la insulina glargina tiene un perfil farmacocinético de 24 horas de persistencia de su acción. Su acción prolongada y la ausencia de efecto pico condiciona un menor riesgo de hipoglucemia nocturna y un perfil glucémico más estable a lo largo del día. La reducción de hipoglucemias nocturnas y graves así como la consecución de glucemias basales más bajas a través del uso de la insulina glargina puede suponer ventajas importantes en el control metabólico de la mujer diabética, no sólo ya durante el periodo preconcepcional sino durante la gestación. Sin embargo, la información clínica sobre gestantes expuestas de manera inadvertida o deliberada a insulina glargina aunque ha ido aumentando a lo largo de los años procede de comunicación de casos aislados y estudios retrospectivos observacionales.

Hofmann et al. examinaron la seguridad y eficacia de varias dosis de insulina glargina en modelos animales, comparándola con la insulina NPH, analizando tanto la posible toxicidad reproductiva, su repercusión materna como embrio-fetal, su posible acción embriotóxica y observaron que dicha toxicidad estaba exclusivamente relacionada con el efecto hipoglucemiante de la insulina, sin

que el uso de insulina glargina directamente tuviera ningún otro efecto negativo directo en la reproducción, desarrollo embriofetal o desarrollo post-natal. Desde su comercialización se han publicado inicialmente casos aislados de exposición a insulina glargina durante la gestación y posteriormente diversos estudios observacionales sobre la utilización de la insulina glargina durante la gestación sin que se haya objetivado una mayor incidencia de efectos adversos.

Otra revisión sobre análogos de insulina en el embarazo, llevada a cabo en el año 2005, en relación al empleo de glargina concluía que habría que ser prudente, incluso evitar su uso, al no contar con datos suficientes para garantizar su seguridad de uso.

Algunos autores analizan los resultados del empleo de insulina glargina en mujeres con DM1 y con DMG, comparando los resultados con un grupo pareado de mujeres en las que se empleó insulina humana de acción intermedia, no observándose diferencias en el índice de macrosomía ni incremento en la morbilidad neonatal, teniendo en cuenta que en estos casos, el tiempo de inicio de la insulina glargina en el embarazo ha sido diferente en relación al tiempo de embriogénesis. También se publica los resultados en un pequeño grupo de mujeres con DM1 tratadas con insulina glargina durante el periodo embriogénico y durante todo el embarazo, comparando los resultados con un grupo similar en el que se usó NPH, y los datos no han hecho más que ir confirmando aspectos de seguridad del uso de insulina glargina en el embarazo, consiguiéndose un control metabólico similar y no habiendo diferencias en el número problemas obstétricos, abortos o malformaciones.

En el mismo sentido van los datos obtenidos por otros autores, cuyos resultados muestran que el empleo de insulina glargina antes y durante el embarazo ayuda a la consecución de un adecuado control metabólico, sin que existan efectos adversos sobre la madre o el feto debidos al empleo de la insulina glargina. Recientemente el metaanálisis de Lepercq, que engloba 8 estudios de gestaciones fundamentalmente en mujeres con DM tipo 1, 331 con insulina glargina y 371 con insulina NPH, no demostró diferencias respecto los resultados maternos-fetales. Nuestra experiencia propia sobre el empleo de insulina glargina en embarazos no planificados no evidencia tampoco ningún problema especialmente adjudicado a dicha insulina, pudiendo afirmar además tras el análisis de los resultados, que lo realmente problemático es la dificultad de conseguir un adecuado control metabólico, de tal manera que el tipo de insulina puede pasar a un segundo lugar, considerándose la más adecuada la que más ayude a la consecución de dicho control.

La casuística más larga del uso de insulina glargina durante el embarazo en mujeres con diabetes mellitus tipo 1 deja constancia que el uso de esta insulina durante la gestación no condicionó ningún efecto maternal ni fetal adverso inesperado (Gallen et al); se analizaron los resultados de 109 recién nacidos de 115 embarazos de mujeres con DM1. El 69% de las mujeres estaban siendo tratadas con insulina antes de la gestación, un 30% inició el tratamiento insulínico durante el embarazo y una mujer dejó de ser tratada con esta insulina al confirmarse el embarazo. En este grupo de mujeres, como insulina prandial se usó aspart en el 45%, lispro en el 42% e insulina regular en el 8%. En relación al

control metabólico, la HbA1c mejoró (de $8,1 \pm 0,2\%$ al inicio a $6,5 \pm 0,1\%$ durante el tercer trimestre). Se observó el desarrollo de retinopatía diabética no proliferativa de fondo en una paciente, hubo un empeoramiento de la retinopatía previamente existente en siete pacientes y se necesitó administrar tratamiento con láser en tres pacientes. Un 12% de las mujeres desarrollaron preeclampsia y un 14% de las mujeres tuvieron más de un episodio de hipoglucemia severa. Hubo 109 recién nacidos vivos, 6 abortos y no hubo ninguna muerte neonatal. El tiempo medio de finalización de la gestación fue a la 37,5 semanas, con un peso medio del recién nacido de 3500 grs. Hubo tres niños con malformaciones congénitas (índice de malformaciones: 28/1000), dos de ellos en mujeres con empleo de insulina antes y durante la gestación (lo cual supone un índice de malformaciones de 18/1000). Así, en cuanto a malformaciones, si comparamos estos resultados con otras series, en las que se han usado insulinas convencionales observamos que el índice de malformaciones es menor (**Tabla 4**). Se observó hipoglucemia neonatal en el 46% e hiperbilirrubinemia en el 22%. Se trata de un estudio observacional en el cual no se recoge ninguna mayor propensión al desarrollo de complicaciones maternas o fetales cuando se usa insulina glargina, más bien al contrario, aunque la interpretación de estos datos ha de estar condicionada por las limitaciones del estudio.

Estudios retrospectivos en mujeres con DM1, durante cuyos embarazos siguieron tratamiento régimen bolo-basal usando glargina o insulina NPH, tampoco observaron ninguna diferencia en cuanto a control metabólico, parámetros obstétricos, resultados materno-fetales, índice de abortos, malformaciones o incidencia de complicaciones. En esta línea el GEDE realizó

un estudio multicentrico analizando el curso de la gestación así como los resultados maternos-fetales de 1371 mujeres con DM1 según el tipo de insulina basal: 783 con NPH, 321 con glargina y 267 con ISCI, y que estuvieron con esa insulina basal desde el periodo preconcepcional y durante toda la gestación. No se detectó diferencias en el grado de control glucémico, hipoglucemias severas maternas y resultados materno fetales entre las que estaban con NPH vs glargina.

Un aspecto importante a analizar son los fenómenos hipoglucémicos. Una de las potenciales ventajas de la insulina glargina en el embarazo es su capacidad de reducir el riesgo de hipoglucemias nocturnas, lo cual, como hemos dicho, es frecuentes en mujeres gestantes con DM1. Si la insulina glargina es capaz de conseguir el mismo grado de control metabólico, reduciendo el número de hipoglucemias, hemos de considerar ese valor añadido para el posible empleo de este análogo de insulina durante la gestación.

Hemos de tener en cuenta que todos los estudios que analizan la eficacia y la seguridad de los distintos tipos de insulina durante el embarazo tienen muchas limitaciones, relacionadas con el grado de control y adiestramiento preconcepcional de las mujeres, así con el grado de control durante el embarazo, la coexistencia de complicaciones, el tiempo de inicio de determinadas insulinas o pautas de insulina, etc.

Hasta la fecha, los resultados publicados con el empleo de insulina glargina han sido similares a los obtenidos con otras insulinas. No obstante, hemos de tener

en cuenta que aquellas pacientes en las que se ha llegado a usar pautas en régimen bolo-basal con insulina glargina e insulina prandial a lo largo del seguimiento de su diabetes son aquellas que tiene un cierto comportamiento de inestabilidad metabólica, una mayor tendencia a las descompensaciones tanto hiper como hipoglucémicas, etc, debiéndose considerar como un factor positivo para una determinada insulina conseguir los mismos resultados en un grupo de pacientes más inestables. Ello nos permite proponer de manera más especial y como una opción mas el uso de terapia insulínica en régimen bolo-basal con insulina glargina como análogo de acción prolongada en fase de programación de embarazo o como tratamiento durante el mismo para aquellas mujeres diabéticas en edad fértil con un cierto grado de inestabilidad metabólica, con marcada tendencia a hipoglucemias nocturnas o fenómenos de alba y que, por la razón que fuese, no se considere el tratamiento con infusora subcutánea continua de insulina.

- Posibilidad de efectos secundarios sobre el feto, con especial hincapie sobre la mitogenicidad y teratogenicidad: antes de plantearse el uso de insulina glargina antes y durante el embarazo, es necesario valorar el aporte que pueda suponer sobre la situación metabólica y otros posibles efectos colaterales, de tal manera que en la actualidad pueden existir algunas dudas sobre el empleo de la insulina glargina durante el embarazo, basadas en parte en su mayor afinidad por el receptor de Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) y su mayor capacidad mitogénica en modelos de cultivos celulares usando células humanas de osteosarcoma. IGF-1 se ha correlacionado con el desarrollo de tumores mamarios, óseos y ováricos, así como con un empeoramiento de la retinopatía.

Con la finalidad de valorar estos datos, estudios iniciales realizados en experimentación animal demostraron que el empleo de insulina glargina no suponía ningún incremento de riesgo carcinogénico.

Con la excepción del efecto tóxico de la hipoglucemia, la insulina glargina no tiene ningún efecto negativo directo sobre la reproducción, desarrollo embrionario fetal y evolución postnatal en ratas, lo cual también viene avalado por los resultados de los distintos estudios observacionales publicados hasta la fecha, de tal manera que de las series revisadas de mujeres gestantes tratadas con glargina, en ninguna se ha observado desarrollo tumoral alguno, así como tampoco ha habido un mayor número de malformaciones, abortos ni macrosomías en los niños de mujeres tratadas con glargina durante la gestación. También habría que añadir la casi nula transferencia al feto de la insulina glargina a través de la placenta.

- Posibilidad de efectos secundarios sobre la madre (efectos de la insulina glargina sobre la progresión de la retinopatía diabética): la mayor capacidad de unión al receptor de IGF-1 de la insulina glargina (6,5 veces más) ha hecho que se estudie no sólo su capacidad mitogénica sino también su posible repercusión específica negativa sobre la evolución de la retinopatía diabética. El análisis de los estudios multicéntricos de pacientes en tratamiento con insulina glargina en el que se observó que en alguno de ellos hubo una mayor progresión de la retinopatía, y en algún otro estudio una mayor incidencia de edema macular, dio lugar al desarrollo de un estudio randomizado prospectivo, en el cual no se observó ninguna diferencia en el desarrollo de retinopatía en relación a pacientes

tratados con NPH, concordante con otras observaciones en los grupos de pacientes que han ido recogiendo en la literatura.

Si bien los datos recogidos en relación a la progresión de retinopatía en las series de mujeres gestantes son muy escasos, en ninguna de ellas se ha detectado un desarrollo o empeoramiento de la situación ocular achacable explícitamente a la insulina glargina, sino que se ha asociado a un grado de afectación ocular importante preexistente y/o a la elevación de las cifras de presión arterial durante el embarazo, así como al propio fenómeno transitorio de mejoría del control metabólico sobre una afectación retiniana previamente existente.

3.2.2. Insulina Detemir

La Insulina detemir es otro análogo de acción prolongada, cuya afinidad por el receptor IGF-1 es 15 veces más baja que la propia insulina humana y su efecto promotor de crecimiento celular es mucho más bajo que la insulina regular. Estudios en animales no han evidenciado ninguna diferencia entre insulina detemir e insulina regular en lo que se refiere a embriotoxicidad y teratogenicidad. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo randomizado caso-control comparando la insulina Detemir con la insulina NPH, cuyos resultados sustentan que la insulina detemir es igualmente eficaz que la insulina NPH, siendo capaz de conseguir una glucemia basal significativamente más baja, sin incrementar el número de hipoglucemias, con un control metabólico similar, lo que hace de esta insulina una posible alternativa terapéutica en el tratamiento de la mujer gestante con diabetes, quedando probada su eficacia. Respecto los resultados de seguridad, recientemente se ha publicado datos de malformaciones, pérdidas fetales,

mortalidad perinatal y morbilidad neonatal, no observando diferencias entre los tratados con insulina NPH vs detemir.

3.2.3. Recomendaciones

En relación al empleo de los análogos de insulina de acción prolongada durante el embarazo, aquellas mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con insulina detemir o glargina y deseen planificar una gestación, se plantean tres posibilidades:

- a) Cambio a insulina NPH administrada dos tres veces al día, preferiblemente antes del embarazo o en la primera visita prenatal, lo cual suele conllevar cierto grado de desestabilización.
- b) Plantear tratamiento con bomba infusora subcutánea continua de insulina.
- c) Mantener tratamiento con los análogos de insulina glargina o detemir, de tal manera que el empleo de glargina puede estar avalado por estudios observacionales, donde no se ha observado ningún efecto adverso metabólico ni tampoco efecto negativo de seguridad, y la insulina detemir está avalada por estudio aleatorizado, siendo comparable los resultados de eficacia y seguridad a la NPH.

En estos momentos la insulina glargina está catalogada como Categoría C y la insulina detemir como Categoría B por FDA, EMEA, y se acepta el uso de ambas si es necesario, pueden ser usadas en el embarazo si el beneficio potencial sobre la madre y el control de la situación metabólica justifica los potenciales riesgos sobre el feto.

Por otro lado, ambas insulinas están siendo empleadas en el manejo de pacientes con mayor grado de complejidad terapéutica para conseguir un adecuado control

metabólico, lo cual las avala para su empleo en el embarazo de la mujer diabética mientras no haya ningún problema asociado a la seguridad.

3.3. Análogos de insulinas de acción rápida

De los tres análogos de insulina rápida que están comercializados, sólo existe suficiente experiencia durante la gestación con la insulina lispro y con la insulina aspart, siendo mayor en la práctica clínica con la insulina lispro al llevar más tiempo comercializada. Ambas tienen baja inmunogenicidad y comparable a la insulina humana, perfil farmacocinético superponible, baja transferencia al feto a través de la barrera placentaria y no se ha evidenciado teratogenicidad. Los estudios que muestran estos datos en el caso de la insulina lispro proceden en su mayor parte de estudios observacionales en DM1 fundamentalmente, pocos con pacientes con DM2 y algunos con DG y de RCT con bajo número de participantes (30-70) tanto en DM1 como DG con pauta de insulina en multidosis (MDI). En el caso de la insulina aspart, los estudios son menos numerosos pero proceden de un RCT que incluía un gran número de mujeres (268) con DM1 y dosis múltiple de insulina (MDI) y de 2 RCT con un bajo número de participantes (25-60). Con ambos análogos no se observó diferencias respecto los resultados materno-fetales cuando se compara con la insulina humana regular. También se observó con ambos análogos de acción rápida algunas ventajas respecto la insulina regular, como un mejor control de la glucemia posprandial, aunque no se traduce en una menor HbA1c. En el caso de la insulina aspart, en el único RCT publicado, se demostró también menor número de hipoglucemias severas (OR 0,72 con insulina aspart vs regular) y una tendencia a un menor número pérdidas fetales (14/137 con aspart y 21/131 con regular), si bien estos dos últimos aspectos no han sido comprobados con posterioridad.

Tanto lispro como aspart se prefieren como insulina de acción rápida en lugar de la insulina regular humana durante el periodo preconcepcional y en la gestación, dado su perfil de seguridad (similar a la insulina regular) y potenciales ventajas respecto un mejor control de la glucemia posprandial (mejor adaptación a las elevaciones glucémicas posprandiales, y por tanto, mejor sustitución fisiológica de la secreción de insulina).

- Recomendaciones: respecto el uso de análogos de insulina de acción rápida, considerando perfil de seguridad y una adecuado perfil farmacocinético que se ajusta mejor a las necesidades de insulina en el periodo posprandial, tanto insulina lispro como aspart, son preferibles a la insulina regular humana tanto en la clínica preconcepcional como durante toda la gestación. En estos momentos tanto la insulina lispro como aspart está catalogada como categoría B por la FDA y la EMEA no restringe su uso durante la gestación, por lo tanto ambas pueden ser usadas en el embarazo.

Lectura recomendada:

- Jovanovic I, Peterson CM, Saxena BB, Dawood MY, Saudek CD. Feasibility of maintaining normal glucose profiles in insulin-dependent pregnant diabetic women. *Am J Med* 1980; 68 (1): 105 – 112.
- Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, Fischer F, Fischer M, Glockner E. Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes care* 1983; 6 (3): 219 - 23
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977 – 86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive Blood Glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352 (9131): 837 – 53.

- American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 2004; 27. Suppl 1: S76 -8.
- American Diabetes Association. Preconcepción care of women with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2003; 26: S91 –S93.
- Zib I and Raskin P. Novel insulin analogues and its mitogenic potential. *Diabet Obes Metab* 2006; 8: 611 – 620.
- Ciaraldi TP, Carter L, Seipke G, Mudaliar S, Henry RR. Effects of the long-acting insulin analog glargine on cultured human skeletal muscle cells: comparisons to insulin and IGF-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5838 – 47.
- Cochrane Database Syst Rev 2007; CD005613
- Bolli G, Owens DR: Insulin Glargine. *Lancet* 2000; 356: 443-445.
- Home PD, Ashwell SG. An overview of insulin glargine. *Diab Metab Res Rev* 2002; 18: S57-S63.
- Hofmann T, Horstmann G, Stammberger I: Evaluation of the reproductive toxicity and embryotoxicity of insulin glargine (LANTUS) in rats and rabbits. *Int J Toxicol* 2002; 21: 181-189.
- Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Chatzianagnostou K, Cuccuru I, Ghio A, Benzi L, Del Prato S. Use of Insulin Glargine during the first weeks of pregnancy in five type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 2005; 28: 982 - 983
- Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: are insulin analogs a new tool?. *Diabets Metab Res Rev* 2005; 21: 241 – 52.
- Corcoy R. Evidencias actuales sobre el uso de análogos de insulina en la gestación diabética. *Av Diabetol* 2005; 21: 198 – 205.
- Torlone E, Gennarini A, Ricci NB, Bolli GB. Successful use of insulin glargine during entire pregnancy until delivery in six type 1 diabetic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 132: 238 – 23.
- Palma S; Acosta D; Moreno E; Pomares MA; González I; López M et al. Resultados obstétricos y metabólicos del uso de análogos de insulina lenta (glargine) en 40 gestaciones de mujeres con diabetes tipo 1 .*Av Diabetol* 2008; 24 (Supl 1) CO 38: 39-40.
- Gallenn IW, Jaap A, Roland JM, and Chirayath HH. Survey of glargine use in 115 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 165 - 169
- Stammberger I, Bube A, Durchfeld-Meyer B, Donaubaauer H and Troschau G. Evaluation of the carcinogenic potential of insulin Glargine (Lantus) in rats and mice. *Int J Toxicol* 2002; 21: 171 - 179
- Peters K, Garg SK, Jackson WE, et al. Diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH. *Diabetes* 2001; 50: A443
- Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49: 999 - 1005

- Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M; Duran-García, S.; Brondsted L; Jovanovic L et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35: 201217Hod M, Mathiesen ER, Jovanović L, McCance DR, Durán-García S e tal. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014; 1:7-13.
- Lepercq J, Lin J, Hall GC, Wang E, Dain MP, Riddle MC, Home PD. Meta-Analysis of Maternal and Neonatal Outcomes Associated with the Use of Insulin Glargine versus NPH Insulin during Pregnancy. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:649070.
- López López J, Vega Guedes B, Codina Marcet M, Cortázar Galarza A, Rubio García JA, Balsells Coca M et al. Malformaciones congénitas y mortalidad perinatal en gestantes con Diabetes tipo 1 según el tipo de insulina basal (estudio GEDE). XXIII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Vigo, 19-21 de Abril de 2012. *Av Diabetol* 2012; 28 (Espec Congr): 9.
- Herranz L, Bellart J, González Romero E, Acosta Delgado D, Megia Colete A, González González N et al. Control glucémico inicial y durante la gestación en mujeres con diabetes tipo 1 según el Tipo de insulina basal (estudio GEDE). Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Vigo, 19-21 de Abril de 2012. *Av Diabetol* 2012; 28 (Espec Congr): 80-81.
- Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care*. 2010, 33:29-33.
- Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Jorge H. Mestman JH, Murad MH et al. Clinical Practice Guideline: Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline . *JCEM* 2013 98: 4227-4249.
- Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005;352(2):174-83.
- Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, Jovanovic L, Kaaja R, Brown F et al. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med*. 2005;22(6):803-7.
- Aydin Y, Berker D, Direktör N, Ustün I, Tütüncü YA, Işık S et al. Is insulin lispro safe in pregnant women: Does it cause any adverse outcomes on infants or mothers?. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 80:444-8.
- Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser GH, Dunne F, Demidova I et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:186.e1-186.e7.

- Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S et al. Maternal glyceimic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care*. 2007; 30:771-6.
- Lambert K, Holt RI. The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15:888-900.

CAPÍTULO 4: Antidiabéticos Orales e inyectables no insulínicos en la gestación

Ana Chico y Ana Megía

El tratamiento farmacológico tradicionalmente recomendado para las gestaciones complicadas con diabetes mellitus cuando la dieta fracasa es la insulina, y la utilización de los antidiabéticos orales ha sido habitualmente desaconsejada. El riesgo de complicaciones maternas y fetales a corto y largo plazo relacionadas con el paso transplacentario de los fármacos orales y la exposición intraútero durante la embriogénesis y/o el desarrollo fetal han sido los factores limitantes para su uso. Sin embargo, en base a la similar fisiopatología de la DMG y DM2, algunos autores han propugnado su utilización. En los últimos años se han publicado estudios observacionales y ensayos clínicos randomizados en los que se evalúa la utilización de antidiabéticos durante la gestación, fundamentalmente glibenclamida y metformina. A continuación se revisará cada uno de los grupos de fármacos y se expondrán los datos más relevantes publicados hasta la actualidad.

4.1. Sulfonilureas

Son fármacos que estimulan la secreción de insulina por el páncreas. Se unen a un receptor específico en las células β pancreáticas (subunidad SUR1), que produce la inhibición de los canales de potasio y una disminución del potencial de membrana. Todo ello provoca la apertura de los canales de calcio y un aumento del calcio intracelular, que induce la liberación de insulina almacenada. Los datos disponibles sobre la capacidad teratógena de estos fármacos son controvertidos, si bien algunos estudios realizados en animales expuestos a sulfonilureas de primera generación sugerían una mayor tasa de malformaciones, otros no han podido evidenciarlo. En

humanos, no existen estudios clínicos adecuados que permitan extraer conclusiones acerca del efecto teratógeno de las sulfonilureas, aunque la mayoría de estudios retrospectivos y las evidencias clínicas publicadas no han demostrado un aumento de malformaciones en hijos de madres tratadas durante el primer trimestre de gestación. Es más, en aquellos estudios en los que se han observado, el mal control glucémico previo a la gestación o en el periodo periconcepcional parece ser el responsable de éste aumento.

La exposición a sulfonilureas en el segundo y tercer trimestre de gestación se ha asociado con hipoglucemia neonatal severa, por estimulación de la producción de insulina por el páncreas fetal. Esta complicación esta en relación con el paso transplacentario del fármaco, que depende de las características farmacológicas y farmacocinéticas propias de cada compuesto. Mediante un modelo de perfusión de cotiledones humanos in vitro, se han podido establecer diferencias importantes en el paso transplacentario de algunas sulfonilureas. Mientras las sulfonilureas de primera generación cruzan la placenta con cierta facilidad (la tolbutamida un 21,5%, clorpropamida un 11%), las de segunda generación lo hacen de forma limitada (glipicida un 6,6% y glibenclamida un 3,9%). Debido a este bajo paso transplacentario de la glibenclamida, en los últimos años existe un interés creciente por su utilización para el tratamiento de la DMG.

4.1.1. Clorpropamida: categoría C de la FDA durante la gestación. Sulfonilurea de primera generación. Se absorbe de forma rápida tras su administración vía oral, inicia su acción en la primera hora y se prolonga hasta 36 horas. Atraviesa la placenta con facilidad y estudios realizados en embriones de ratones han mostrado malformaciones y

alteraciones en el crecimiento tras la exposición al fármaco. En humanos, no existen datos concluyentes sobre su posible efecto teratogéno, aunque evidencias de las que se dispone sugieren que no existe asociación. La utilización de clorpropamida durante la gestación se ha acompañado de hipoglucemia neonatal severa (4-10 días), por lo que se aconseja en caso de utilizarse suspenderla un mes antes del parto.

4.1.2. Tolbutamida: categoría C de la FDA. Sulfonilurea de primera generación de vida media corta (7h). Atraviesa la placenta con facilidad y puede inducir hiperplasia del páncreas fetal. Se ha observado un aumento de mortalidad y malformaciones oculares y óseas en ratas a las que se les ha administrado tolbutamida a dosis superiores a las terapéuticas. En humanos no existen estudios adecuados bien controlados. A pesar de su vida media corta, se ha asociado con hipoglucemias neonatales severas por lo que debería ser suspendida al menos 2 semanas antes del parto.

4.1.3. Glibenclamida: categoría C de la FDA. Sulfonilurea de segunda generación. Su absorción es rápida durante la primera hora tras su administración, con un pico aproximadamente a las 2-4 horas. Su vida media es de aproximadamente 10-12 horas. Su eliminación es vía renal y biliar. La baja tasa de paso transplacentario observada *in vitro* ha sido corroborada *in vivo* mediante la determinación de glibenclamida en sangre de cordón y suero materno en mujeres embarazadas tratadas con este fármaco, observándose niveles de glibenclamida indetectables en sangre de cordón mientras que los niveles en sangre materna eran cuantificables. Este bajo paso se ha atribuido a una tasa de unión alta a proteínas plasmáticas, una vida media corta y un posible bombeo retrógrado de la glibenclamida desde el feto a la madre por parte de la placenta.

Estudios en ratas, han demostrado que la glibenclamida puede afectar la maduración ósea de crías de ratas expuestas a dosis superiores a las terapéuticas, pero este efecto no se produjo durante la embriogénesis. En humanos, no existen estudios bien diseñados que permitan conocer su riesgo teratógeno. Un primer estudio realizado en mujeres con DM2 expuestas a glibenclamida comparado con no expuestas, observó un aumento de malformaciones en las que fueron expuestas (50% vs 15%, respectivamente). Un mal control glucémico periconcepcional fue considerado responsable de la alta tasa de malformaciones, aunque algunas de las malformaciones observadas en el grupo expuesto no fueron las típicas de la embriopatía diabética (25% presentaban malformaciones en oído). Estudios prospectivos y retrospectivos posteriores que engloban más de 500 pacientes expuestas durante el primer trimestre a glibenclamida no han objetivado una mayor tasa de malformaciones.

En relación al tratamiento durante segundo y tercer trimestre, se han realizado 3 ensayos clínicos randomizados en los que se compara la utilización de glibenclamida (2,5-20 mg/día) con insulina en mujeres con DMG no controlada con dieta y ejercicio. El ensayo que englobó mayor número de pacientes realizado por Langer et al incluyó más de 400 mujeres, 201 en tratamiento con glibenclamida y 203 con insulina y no detectó diferencias en el grado de control glucémico entre ambos grupos (82% de las mujeres tratadas con glibenclamida frente al 88% en las tratadas con insulina), ni en relación a la tasa de macrosomía, pre-eclampsia, hipoglucemia neonatal, anomalías congénitas, determinación de insulina en sangre de cordón ó en la tasa de cesárea. Este estudio ha sido cuestionado ya que el tamaño de la muestra estudiada no tenía el poder estadístico suficiente como para documentar seguridad perinatal y de hecho, la frecuencia de hipoglucemia e hiperbilirrubinemia fue un 50% mayor en el grupo tratado con

glibenclamida. En los otros dos ensayos publicados (Anjalakshi et al, 13 pacientes con insulina vs 10 con glibenclamida, y Bertini et al, 27 pacientes con insulina y 24 con glibenclamida) el grado de control glucémico también fue similar entre ambos grupos, sin embargo el trabajo de Bertini detectó una mayor tasa de macrosomía y de niños grandes para edad gestacional en el grupo tratado con glibenclamida. Los estudios observacionales han mostrado resultados algo más controvertidos. Jacobson et al no observaron diferencias en relación al peso del recién nacido en un estudio retrospectivo caso control de pacientes con DMG tratadas con insulina vs glibenclamida, aunque si una mayor tasa de fototerapia. Este estudio presentaba un sesgo en las características de los grupos, las mujeres incluidas en el grupo tratado con insulina tenían un índice de masa corporal superior y niveles de glucemia basal en el momento de la curva más altos, sugiriendo una mayor severidad de la DMG. El mismo grupo, en un trabajo retrospectivo posterior observó una mayor tasa de hipoglucemia y macrosomía en los hijos de madres tratadas con glibenclamida comparado con aquellas tratadas con insulina. Un meta-análisis de 5 estudios retrospectivos en los que se evaluaba en tratamiento con glibenclamida en mujeres con DMG (n=504) no objetivó diferencias en relación al control glucémico y la tasa de complicaciones perinatales, aunque señaló la existencia de una tendencia no significativa a que los hijos de madres tratadas con glibenclamida presentasen hipoglucemia neonatal e hiperbilirrubinemia con mayor frecuencia que los tratados con insulina. Recientemente, dos estudios retrospectivos han analizado la evolución de las gestaciones tratadas con glibenclamida frente a dieta ó insulina. Joy et al observaron en una serie de más de 7000 pacientes, de las cuales 873 fueron tratadas con glibenclamida, 3918 con dieta exclusivamente y 2229 con insulina, que las pacientes tratadas con glibenclamida presentaban una mayor incidencia de hipertensión e hiperbilirrubinemia. Chen et al en revisaron 10682 mujeres, de las cuales

2073 siguieron tratamiento con glibenclamida y observaron que los hijos de mujeres tratadas con el fármaco oral tenían un riesgo mayor de macrosomía y de ser ingresados en cuidados intensivos perinatales.

4.1.4. Glimepirida: categoría C de la FDA. Es la sulfonilurea más moderna. Se absorbe con rapidez y produce su efecto hipoglucemiante máximo a las 2-3 h, aunque éste sigue siendo evidente a las 24 horas. No produce efectos teratogénicos en ratas o conejos expuestas a dosis superiores a las terapéuticas. Se ha asociado a mortalidad fetal intraútero en ratas cuando se administra a dosis capaces de inducir hipoglucemia materna. No existen estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas. Se ha descrito un caso de hipoglucemia neonatal severa en el hijo de una madre expuesta hasta la semana 26 de gestación.

4.1.5. Glipizida: categoría C de la FDA. Es una sulfonilurea de acción corta, con una semivida de 2 a 4 horas. Absorción rápida tras su administración y biodisponibilidad completa. Atraviesa la placenta y en estudios realizados en ratas y conejos no se han observado efectos teratogénicos. En animales, se ha observado toxicidad fetal en relación con su poder hipoglucemiante. En humanos, no existen evidencias de su utilización durante la gestación.

4.1.6. Gliclazida: categoría C de la FDA. Fármaco de absorción rápida. Pico de acción 3-4 horas. Vida media 12 horas. En estudios en animales no se han observado efectos teratogénicos. Es capaz de atravesar la placenta. Se le atribuyen los riesgos de grupo de las sulfonilureas con un mayor riesgo de hipoglucemia neonatal. En humanos, existen dos casos publicados con evolución normal de la gestación tras exposición a gliclazida

durante la embriogénesis. En el primer caso se utilizaron 60 mg/día hasta la semana 8 de gestación y en el segundo 30 mg hasta la semana 16.

4.2. Meglitinidas

Son fármacos secretagogos de insulina no sulfoniluréticos. Interaccionan en un lugar de unión específico de la subunidad SUR-1, distinto al de las sulfonilureas. Producen una liberación de insulina más rápida y la duración de la acción es más breve que la de las sulfonilureas. Existe poca información sobre su utilización en la gestación.

4.2.1. Repaglinida: categoría C por la FDA durante la gestación. Se absorbe con rapidez por vía oral. Su concentración máxima se alcanza a los 45-50 minutos después de su administración y su actividad desaparece a las 3-4 horas. La repaglinida es capaz de atravesar la barrera placentaria, pero su paso es limitado. Estudios en ratas no han observado alteraciones en la organogénesis en crías de ratas expuestas, pero sí alteraciones severas en el desarrollo de huesos largos si la exposición es posterior. No existen estudios realizados en humanos. Pocos datos se conocen sobre la exposición en mujeres embarazadas, pero no se han evidenciado efectos teratógenos en 3 mujeres expuestas a repaglinida durante el primer trimestre de gestación.

4.2.2. Nateglinida: categoría C de la FDA. Se absorbe de forma rápida tras su administración vía oral. No existe evidencia de teratogenicidad en ratas tratadas con dosis de nateglinida hasta 60 veces superiores a las dosis terapéuticas utilizadas en humanos. Sin embargo, conejos expuestos a dosis de 500 mg/kg (aproximadamente 40 veces superiores a las dosis utilizadas en humanos) han presentado alteraciones en el

desarrollo embrionario de la vesícula biliar. No existen estudios bien controlados en humanos, por lo que su uso durante la gestación no está indicado.

4.3. Biguanidas

Fármacos que actúan estimulando la acción de insulina, aumentan la utilización periférica y hepática de la glucosa y disminuyen la producción hepática de glucosa. Han sido utilizados desde hace más de 50 años. En la actualidad, la única biguanida disponible en el mercado es la metformina.

4.3.1. Metformina: categoría B durante la gestación por la FDA. Es una biguanida oral que actúa disminuyendo la producción hepática de glucosa e incrementa la sensibilidad periférica a la insulina. En mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) puede normalizar la función reproductiva. Tras su administración se absorbe de forma incompleta y lenta, con una biodisponibilidad del 50-60%. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan a las 1-2 horas tras su administración, no se une a proteínas plasmáticas y tiene una semivida de 1.5 a 4.9 horas. Su eliminación es rápida por el riñón (90% en 12 horas), sin metabolizarse. Un efecto adverso grave infrecuente es la acidosis láctica (0,03 casos/1000 pacientes año). Estudios de reproducción realizados en ratones no han sido concluyentes sobre el riesgo de teratogenicidad. Mientras unos no han observado aparición de malformaciones a dosis superiores a las terapéuticas en humanos, otros han descrito un pequeño aumento de la incidencia de malformaciones. Un trabajo reciente en cultivos de tejido testicular in vitro e in vivo en ratones ha señalado que la exposición intraútero a la metformina podría afectar el desarrollo fetal del testículo y disminuir la secreción de testosterona en varones. La relevancia de este hallazgo debería confirmarse en estudios longitudinales a largo plazo. Durante el

embarazo, la metformina difunde de forma libre a través de la placenta y dos estudios realizados in vivo en los que se midió metformina en sangre de cordón y en suero materno de mujeres expuestas durante la gestación, evidenciaron que el feto estaba expuesto a concentraciones altas. La mayor parte de estudios de exposición a metformina durante la embriogénesis en humanos corresponde a cohortes de pacientes con SOP y en menor grado con DM2 y no han objetivado efectos adversos fetales. Es más, la tasa de abortos fue menor en las mujeres tratadas con el fármaco.

La metformina aumenta la sensibilidad a la insulina previa a la gestación y disminuye la resistencia a la insulina propia de la gestación, y aunque en algunos estudios observacionales se observó una menor incidencia de DMG en las pacientes con SOP que mantenían el tratamiento con metformina a lo largo de la gestación frente a las que lo suspendían, este dato no ha sido confirmado en un ensayo clínico randomizado.

Estudios retrospectivos que analizan la evolución de las gestaciones en pacientes con DM2 y DMG tratados con metformina comparado con insulina, no han observado grandes diferencias en la mortalidad perinatal y morbilidad materna. Un único estudio retrospectivo realizado en Dinamarca observó una mayor incidencia de pre-eclampsia y mortalidad perinatal, en las pacientes tratadas con metformina, que se atribuyó a diferencias en la población incluida en cada grupo, ya que el grupo tratado con metformina presentaba un mayor grado de obesidad. Un ensayo clínico prospectivo randomizado insulina versus metformina en el que se incluyeron 28 pacientes con DM2 y/o DMG diagnosticadas antes de la semana 18 de gestación, 14 en cada grupo, mostró que el 43% de pacientes en el grupo con metformina precisó tratamiento adicional con

insulina, pero que ambos tratamientos consiguieron un similar control glucémico. Las mujeres en el grupo de metformina presentaron una menor tasa de hipoglucemia.

Un ensayo clínico realizado en 2008, el estudio MiG, randomizó 751 mujeres con DMG no controladas con dieta a tratamiento con metformina (500-2500 mg/día) o insulina entre las semanas 20 y 33 de gestación, no observándose un aumento del riesgo de complicaciones perinatales en pacientes tratadas con metformina sola o en combinación con insulina. El tratamiento con metformina fue insuficiente para conseguir un buen control glucémico en aproximadamente un 46,3% de pacientes, que requirieron la administración adicional de insulina. En relación a las complicaciones perinatales, la prematuridad fue más frecuente en el grupo tratado con metformina y la hipoglucemia neonatal en aquellos tratados con insulina. No se observaron diferencias en otras complicaciones obstétricas o perinatales. Otros ensayos clínicos realizados con un número menor de pacientes, tampoco han observado diferencias significativas en la evolución obstétrica y las complicaciones perinatales de pacientes tratadas con metformina frente a insulina,

La posible repercusión en la salud a largo plazo del tratamiento con metformina en el niño expuesto intraútero es una de las preguntas pendientes de responder. En pacientes con SOP no se han observado diferencias en el crecimiento ni el desarrollo psicomotor en 126 niños seguidos hasta 18 meses postparto, ni en 25 seguidos entre 7 y 9 años. En este último caso, los hijos de pacientes tratadas con metformina presentaban niveles de glucemia y tensión arterial sistólica superiores a los controles, sin embargo el bajo número de pacientes estudiados no permite extraer conclusiones definitivas. Por otro lado, la prolongación del estudio MiG que evalúa los efectos de la exposición intraútero

a la metformina en los hijos, no observaron diferencias en el porcentaje de grasa pero si en la distribución de la grasa subcutánea en los niños evaluados a los 2 años.

4.4. Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales

Son fármacos cuyo mecanismo de acción se encuentra a nivel intestinal provocando un retraso en la absorción de carbohidratos. Debido a sus escasos efectos sistémicos, su uso en el embarazo parecería seguro. Sin embargo, la escasez de datos al respecto hace que no sea posible extraer conclusiones en cuanto a su eficacia y seguridad en gestación.

4.4.1. Acarbosa: menos del 2% del fármaco se absorbe pasando a la circulación sistémica, pero sin embargo hay diferentes metabolitos del mismo que sí lo hacen. Actualmente se encuentra en la categoría B de la FDA. Todos los estudios realizados en animales de experimentación no han encontrado un aumento de incidencia de embriotoxicidad ni de fetotoxicidad, incluso utilizada a dosis muy superiores a las utilizadas en humanos. Existen en la literatura muy escasos datos referentes a su uso en el embarazo. En una serie de 6 pacientes con DMG, pasado el periodo de organogénesis, se utilizó acarbose en 3 tomas preprandiales consiguiendo un adecuado control glucémico sin complicaciones perinatales reseñables. Un trabajo posterior de similares características que incluía 19 gestaciones tampoco mostró repercusiones materno-fetales. También existe un caso de exposición a acarbose durante las primeras 8 semanas de gestación sin aparente afectación fetal.

4.4.2. Miglitol: a diferencia de la acarbose, el miglitol se absorbe pasando a la circulación sistémica no siendo degradado en metabolitos y eliminándose de forma íntegra. Se encuentra dentro de la categoría B de la FDA. Se ha observado paso

placentario de miglitol en ratas aunque no es conocido si atraviesa la barrera placentaria también en humanos. En ratas y en ratones a dosis 10-12 veces superiores a las usadas en humanos se ha descrito una discreta pero mayor incidencia de retraso de crecimiento intrauterino y de alteraciones esqueléticas. En la actualidad no existen datos en humanos comunicados en la literatura sobre exposición a miglitol en el embarazo.

4.5. Glitazonas

Son fármacos cuyo mecanismo de acción consiste en la activación de los receptores PPAR α y γ fundamentalmente situados en músculo y tejido adiposo, lo que condiciona un incremento del glucotransportador GLUT4 y por lo tanto un aumento de la sensibilidad a la insulina. Son fármacos de aparición relativamente reciente en el mercado (en comparación a biguanidas y sulfonilureas) por lo que disponemos de menor información en relación a gestación.

4.5.1. Rosiglitazona: recientemente retirada del mercado, rosiglitazona poseía la categoría C de la FDA, debido a que algunos estudios en modelos animales habían mostrado una asociación del fármaco con la presencia de muerte intraútero y retraso del crecimiento intrauterino. Sin embargo, a dosis muy superiores a las utilizadas en humanos, no se habían observado malformaciones congénitas en conejos. Existen en la literatura varios casos reportados de exposición a rosiglitazona durante el embarazo, todos ellos con una evolución favorable del mismo.

4.5.2. Pioglitazona: se desconoce si existe paso placentario, aunque se especula que sea escaso debido a su elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas. Sin embargo, pioglitazona se transforma en 3 metabolitos plasmáticos de vida media larga con

probable paso transplacentario. En conejos y ratas a dosis superiores a las usadas en humanos se ha observado embriotoxicidad, manifestada como aumento de pérdidas fetales y retraso en el crecimiento y desarrollo fetales. Existen en la literatura reportados 7 casos de pacientes con anovulación crónica refractaria a tratamientos convencionales de inducción de la ovulación, que quedaron gestantes tras el uso de pioglitazona a dosis de 30 mg/día. De ellas, 3 gestaciones finalizaron sin complicaciones materno-fetales, una estaba pendiente de finalizar en el momento en que se publicó la serie y las otras 3 gestaciones finalizaron en abortos de primer trimestre. Por todo ello, se encuentra clasificada en el grupo C de la FDA.

4.6. Fármacos relacionados con las incretinas

Su mecanismo de acción principal consiste en aumentar las concentraciones de distintas incretinas gastrointestinales. Estas actúan incrementando la secreción de insulina y disminuyendo la de glucagón, en respuesta a la ingesta.

Se hallan comercializados 2 grandes grupos de fármacos incretinmiméticos: los inhibidores de la DPP4 (enzima que degrada el GLP1 endógeno) y los análogos de GLP1. Pese a que estos últimos no son de administración oral, sino subcutánea, se han incluido en este apartado.

4.6.1. Inhibidores de DPP4

- Sitagliptina: se encuentra clasificada en la categoría B de la FDA. A pesar de que el paso placentario de sitagliptina es elevado en ratones y en conejos (80% y 30% respectivamente) los estudios realizados durante gestación a dosis muy superiores (20 o 30 veces) a las utilizadas en humanos no han demostrado

efectos teratogénicos, únicamente a dosis >100 veces las usadas en humanos se hallaron malformaciones costales fetales y un menor peso fetal. Existen registrados 60 casos de gestaciones expuestas a sitagliptina con una tasa de abortos espontáneos no superior a lo esperado y con 5 malformaciones congénitas descritas. El tiempo de exposición al fármaco fue muy variable y las pacientes estuvieron en su mayoría expuestas a otros fármacos y con un control deficiente de su diabetes.

- Saxagliptina: categoría B de la FDA. Pese a que se ha demostrado que atraviesa la barrera placentaria, saxagliptina no ha mostrado efectos teratogénicos en ratas y conejos incluso a dosis muy superiores a la dosis máxima utilizada en humanos. Ocasionalmente se ha observado retraso en la osificación de la pelvis y bajo peso fetal a dosis hasta > 1000 veces superiores a las de uso en humanos. No se han descrito casos de exposición a saxagliptina en humanos durante el embarazo.
- Vildagliptina: también posee la categoría B de la FDA, puesto que no se han observado anomalías fetales en animales incluso a dosis muy superiores a las utilizadas en humanos. Únicamente se han encontrado alteraciones a nivel costal a dosis >100 veces las usadas en humanos. No se han descrito casos de exposición a vildagliptina en humanos durante el embarazo.
- Linagliptina: categoría B de la FDA. Los estudios realizados en animales no han causado defectos o malformaciones. Con dosis excepcionalmente elevadas se han descrito algunas anomalías óseas menores, bajo peso del feto, abortos y alteraciones del desarrollo cognitivo. Hasta la fecha no se han descrito casos de exposición a linagliptina en humanos durante el embarazo.

4.6.2. Análogos del GLP-1

- Exenatide: posee la Categoría C de la FDA ya que en conejos se observaron tasas aumentadas de muerte fetal intrauterina así como anomalías óseas fetales cuando se utilizó exenatide a dosis 12 veces por encima de las usadas en humanos. En ratones también se encontraron malformaciones esqueléticas así como retraso del crecimiento intrauterino, después de una exposición al fármaco a una dosis 3 veces superior a la utilizada en humanos, pero siempre que la exposición superara las 7 semanas de gestación. Hasta el momento se dispone de escasos datos en mujeres gestantes (6 casos), de los cuales solo en un caso el fármaco fue utilizado durante todo el período de organogénesis. No se observaron anomalías fetales en ningún caso, pero si que se observó un aborto espontáneo precoz.
- Liraglutide: posee la categoría C de la FDA puesto que se ha observado teratogénesis en ratas con dosis equivalentes a la dosis máxima recomendada en humanos junto con parto retrasado y retraso de crecimiento fetal, así como también se ha observado retraso de crecimiento intrauterino y malformaciones mayores multisistémicas en conejos con dosis incluso por debajo de las dosis máximas utilizadas en humanos. No existen hasta la fecha casos reportados de gestaciones expuestas a liraglutide, probablemente debido a que se trata de un fármaco de aparición reciente en el mercado

4.7. Conclusiones

Se disponen de pocos datos sobre la utilización de antidiabéticos orales durante la gestación y aunque algunos datos disponibles sugieren que la glibenclamida y la metformina no se asocian a un mayor número de complicaciones perinatales, se

precisan estudios más amplios y a más largo plazo que permitan confirmar estos datos y evaluar las posibles repercusiones a largo plazo en los niños expuestos intraútero a estos fármacos. Por lo tanto, en este momento, la insulina es el tratamiento farmacológico de elección en la diabetes que complica el embarazo cuando la dieta y el ejercicio son insuficientes para conseguir un adecuado control metabólico.

Lectura recomendada

- Coustan DR. Pharmacological management of gestational diabetes. An overview. *Diabetes Care* 2007; 30 (suppl 2): S206-S208.
- Feig DS, Briggs GG, Korean G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: A paradigm shift?. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1174-80.
- Ekpebegh CO, Coetzee EJ, van der Merwe L, Levitt NS. A 10 year retrospective analysis of pregnancy outcome in pregestational type 2 diabetes: a comparison of insulin and oral glucose-lowering agents. *Diabet Med* 2007; 24: 253-258.
- Langer O. Oral anti-hyperglycemic agents for the management of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007; 34: 255-274.
- Moretti ME, Rezvani M, Koren G. Safety of Glyburide for gestational diabetes: A Meta-analysis of pregnancy outcomes. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 483-90.
- Nicholson W, Bolen S, Tacaks W, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes. A systematic review. *Obst Gynecol* 2009; 113: 193-205.
- Ho FLW, Choon-Fong L, Cunanan EC, Kok-Onn L. Oral hypoglycaemic agents for diabetes in pregnancy-An Appraisal of the current evidence for oral anti-diabetic drug use in pregnancy. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36: 672-8.
- Rowan JA, Haque WM, Gao W, Battin MR, Moore P, MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Eng J Med* 2008; 358: 2003-2015.

- Cheng YW, Chung JH, Block-Kurbisch I, Inturrisi M, Caughey AB. Treatment of gestational diabetes mellitus: glyburide compared to subcutaneous insulin therapy and associated perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 379-384.
- Haddad GF, Jodicke C, Thomas MA, Williams DB, Aubuchon M. Case series of rosiglitazone used during the first trimester of pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2008 Oct;26(2):183-4.
- Ota H, Goto T, Yoshioka T, Ohyama N. Successful pregnancies treated with pioglitazone in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;90(3):709-13.
- Zarate A, Ochoa R, Hernández M, Basurto L. Effectiveness of acarbose in the control of glucose tolerance worsening in pregnancy. *Ginecol Obstet Mex* 2000;68:42-5.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation (7th Edition)*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2005.
- Simmonds D. Metformin treatment for type 2 diabetes in pregnancy? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 625–634
- Williams J, Pomeroy NE, Pop-Busui R, Lash R, Douyon L, Chames M et al. Exenatide use during pregnancy. *The Endocrinologist* 2009;19:119-121.

CAPÍTULO 5: Tocolíticos y corticoides en la prevención del parto pretérmino

Juan Mozas, José López y María Antonia Sancho

La prematuridad constituye un síndrome, es decir, un conjunto de signos y síntomas que ocurren juntos, pero basados en etiologías diferentes. La etiopatogenia de la prematuridad es múltiple, siendo diversos los factores que van a propiciar este trastorno y las vías fisiopatológicas que se encuentran implicadas. De ahí, la dificultad de su prevención y tratamiento, frente a la importancia de este proceso, que sigue siendo la causa más frecuente de mortalidad perinatal (responsable del 75% de las muertes neonatales no relacionadas con malformaciones congénitas) y de morbilidad perinatal, por sus graves secuelas: síndrome de dificultad respiratoria (SDR), hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, retinopatía y sepsis perinatales.

5.1. Tocolíticos

Los procesos celulares y moleculares implicados en el comienzo y mantenimiento del parto a término y pretérmino son muy complejos y conocidos sólo parcialmente. De esta forma, las alternativas terapéuticas (tocolíticos) utilizadas para su inhibición (agonistas de las vías relajantes o antagonistas de las que activan la contractilidad uterina), no han demostrado una solución completa al problema, aunque son varias las propuestas farmacológicas ensayadas.

Los objetivos del tratamiento de la amenaza de parto pretérmino (APP) son reducir al mínimo la morbilidad y mortalidad perinatal, conservando la salud materna. Los tocolíticos actualmente disponibles, comparados con placebo o no realizar tratamiento,

han demostrado prolongar significativamente la gestación 48 horas, pero no mejorar los resultados perinatales en términos de morbilidad y mortalidad o la incidencia de parto pretérmino.

Sin embargo, hay pruebas de que algunos tocolíticos permiten frenar el parto durante días, lo que tiene mayor importancia en la gestante diabética, en la que la madurez fetal se encuentra retrasada. Una vez tomada la decisión de intentar detener el parto, y siempre que no haya contraindicaciones, la mujer debe recibir un tratamiento activo del episodio agudo con tocolíticos, que permitan demorar el parto para administrar corticosteroides, utilizados para ayudar a la maduración pulmonar fetal, y valorar el traslado de la gestante, si es necesario, a un centro con mayor infraestructura para atender a un recién nacido prematuro, lo que constituye las indicaciones actuales para el empleo de los tocolíticos en la APP desde la 24 hasta las 34 semanas de gestación (**Tabla 5**).

Las contraindicaciones genéricas para todos los tocolíticos son: edad gestacional menor de 24 semanas o mayor de 34 semanas, sospecha de corioamnionitis, rotura prematura de membranas después de las 30 semanas, signos de riesgo de pérdida de bienestar fetal (alteración grave de las pruebas de bienestar fetal, crecimiento intrauterino restringido...), muerte intrauterina, eclampsia-preeclampsia grave que exija parto inmediato, hemorragia uterina preparto o abrupcio placentae (desprendimiento prematuro de placenta) graves y otras alteraciones patológicas de la gestante o el feto que desaconsejen la continuación del embarazo.

Si bien en otros países como Estados Unidos se utilizan otros tocolíticos como el sulfato de magnesio, en nuestro medio, dado que no ha quedado demostrada la eficacia tocolítica del sulfato de magnesio, los tocolíticos más frecuentemente manejados son los siguientes:

5.1.1. Agonistas β -adrenérgicos

- Mecanismo de acción: presentan una acción estimulante dosis-dependiente de los receptores β -adrenérgicos, que produce activación de la adenil-ciclasa y aumento del AMP-cíclico, lo que conlleva disminución del calcio disponible e inhibición de la cinasa de la cadena ligera de la miosina. Los receptores β adrenérgicos clásicamente descritos son de dos clases. Los receptores β_1 se encuentran en: el corazón, intestino delgado y tejido adiposo. Su estimulación causa: taquicardia, aumento del volumen sistólico, vasodilatación coronaria, disminución de la motilidad intestinal, aumento de los ácidos grasos libres y salida del potasio intracelular. Los receptores β_2 se encuentran en: el músculo liso uterino, pared vascular, diafragma y bronquiolos. Su estimulación causa: disminución del tono vascular, relajación uterina, relajación bronquial, retención de agua y sodio, e incremento del glucagón. Los fármacos beta-miméticos utilizados en el tratamiento de la APP tienen como acción preferencial la estimulación de los receptores β_2 por lo que inhiben la actividad contráctil uterina (tocólisis), pero poseen alguna actividad β_1 . El primer principio activo de este grupo que se utilizó en el tratamiento de la APP fue el isoxupride. Posteriormente, se han usado otros como: orciprenalina, metaproterenol, salbuterol, nilidrina, hexoprenalina... La **ritodrina** dió inicio a la llegada de los

primeros β_2 -agonistas selectivos (junto a salbutamol, terbutalina y fenoterol) y es el más utilizado en nuestro país.

- Farmacocinética: tienen una vida media corta (3-6 horas). Las gestantes con APP tratadas durante períodos prolongados de tiempo con beta-miméticos pueden desarrollar una tolerancia al fármaco con disminución de su efecto tocolítico. La exposición continua a los beta-miméticos produce un desacoplamiento del proceso por el que la interacción agonista-receptor aumenta la actividad de la adenilciclasa (desensibilización). A mayor exposición del receptor al agonista, menor número de receptores β -adrenérgicos, lo que aminora aún más el efecto del fármaco sobre los procesos intracelulares.

Efectos secundarios: los fármacos beta-miméticos utilizados en el tratamiento de la APP tienen como acción preferencial la estimulación de los receptores β_2 , por lo que inhiben la actividad contráctil uterina (tocólisis), pero poseen alguna actividad β_1 .

Aunque algunos β -agonistas tienen una mayor selectividad por la inhibición de la contractilidad uterina que otros, ninguno de los desarrollados hasta el momento son del todo específicos de los receptores β_2 en el útero. La ausencia de selectividad es lo que explica su desfavorable perfil de seguridad. La capacidad de estimular otros sistemas da lugar a efectos secundarios sistémicos tanto para la madre como para el feto, siendo los más notorios para la primera, los cardiopulmonares (taquicardia, hipotensión, arritmia, isquemia miocárdica y edema pulmonar, este último sobre todo cuando se utilizan conjuntamente con

corticoides para maduración pulmonar fetal o en embarazos gemelares) y metabólicos (hiperglucemia, hipopotasemia), constituyéndose en factores limitantes de su uso, especialmente en gestantes diabéticas, en las que se tendrá que realizar ajustes metabólicos durante su uso.

- **Precauciones:** por interacciones farmacológicas con corticoides, diuréticos ahorradores de potasio, bloqueantes adrenérgicos, IMAO, antidepresivos tricíclicos y algunos anestésicos.

Su utilización debe realizarse con control estricto de: la frecuencia cardíaca materna y fetal (que no deben superar los 120 y 180 latidos por minuto respectivamente), el balance hidroelectrolítico (se debe evitar la sobrecarga de líquidos por el riesgo de edema agudo de pulmón) y de la glucemia y caliemia materna (especialmente en gestantes diabéticas, para evitar su descompensación).

- **Contraindicaciones:** las absolutas incluyen DM no controlada, eclampsia y preeclampsia grave, cardiopatía materna, glaucoma, hipertiroidismo; y entre las relativas se encuentran la hemorragia uterina, hipovolemia, hipertensión arterial y taquicardia.
- **Posología:** tienen utilidad en el proceso agudo por vía intravenosa, no habiéndose demostrado efectividad con el tratamiento oral de mantenimiento. Hay varias pautas de administración: aumentando progresivamente la infusión iv (puede comenzarse con 150 µg/minuto) hasta alcanzar la dosis máxima (300

µg/minuto) o empezar por ésta y disminuir hasta la dosis efectiva mínima con la que desaparezcan las contracciones (mínimo 24 horas).

- Presentaciones: ritodrina 10 mg/ml, ampollas de 5 ml (iv); 10 mg, comprimidos.

5.1.2. *Inhibidores de los canales del calcio*

- Mecanismo de acción: los inhibidores de los canales del calcio tienen un efecto relajante uterino, mediado por la supresión del flujo de entrada celular de calcio. Por el bloqueo de los canales abiertos que existen en el miometrio, impidiendo la entrada del calcio al citoplasma, consiguen la relajación uterina y el cese de las contracciones uterinas inducidas por las prostaglandinas y la oxitocina. Los calcioantagonistas utilizados para tocolisis son los de tipo dihidropiridínico y entre ellos el más empleado es la nifedipina.
- Farmacocinética: la absorción por vía oral es muy buena por lo que es la vía utilizada, aunque tiene un importante metabolismo hepático que disminuye su biodisponibilidad. La eficacia es equivalente a la ritodrina o en un metaanálisis algo superior, comprobándose además una mejora en los resultados neonatales.
- Efectos secundarios: los efectos secundarios cardiovasculares maternos son frecuentes y generalmente relacionados con su acción vasodilatadora (taquicardia refleja, reducción de la conducción auriculo-ventricular por efecto de la hipotensión arterial, vasodilatación cutánea, cefalea...), aunque menos intensos en comparación con los fármacos beta-agonistas, por lo que es mejor

tolerada y consecuentemente, disminuye la tasa de interrupción del tratamiento por efectos adversos.

- Precauciones y contraindicaciones: puede causar shock cardiogénico e hipotensión arterial severa, con riesgo de insuficiencia cardiaca, sobre todo en pacientes con insuficiencia ventricular y que estén en tratamiento con betabloqueantes.
- Posología: su uso, aunque muy extendido, no está contemplado en ficha técnica como agentes tocolíticos. Existen varios protocolos de tratamiento según la respuesta. Puede emplearse una dosis de carga de 10 mg/15 minutos durante la primera hora y posteriormente 10-20 mg/6 horas. Dosis máxima: 180 mg/día.
- Presentaciones: nifedipina comprimidos de 10 y 20 mg; y de liberación prolongada de 30 y 60 mg.

5.1.3. Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas

- Mecanismo de acción: las prostaglandinas tienen un papel integral en la modulación de la contractilidad uterina durante el parto prematuro, activando los canales del calcio dentro del miometrio y actuando como segundo mensajero aumentando los niveles del calcio intracelular a través del retículo sarcoplásmico.

- Los inhibidores actuales de la síntesis de prostaglandinas se dirigen contra la enzima prostaglandinsintetasa o ciclooxigenasa (COX) que realiza la síntesis de prostaglandinas a partir de su precursor el ácido araquidónico.
- Existen dos isoformas conocidas de la enzima, que están codificadas por diferentes genes: una forma inducible (COX₂) y una forma fisiológica o constitutiva (COX₁). La producción de COX₁ es relativamente constante a lo largo del embarazo, mientras que la COX₂ aumenta notablemente durante el parto.
- La COX₁ predomina en el tejido cardiovascular fetal, mientras que la COX₂ se encuentra en las membranas amnióticas y en el miometrio. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) afectan a ambas formas de la enzima. Entre estos agentes el más utilizado ha sido la indometacina.
- Farmacocinética: la absorción por vía oral es rápida, pero más por vía rectal, por lo que la dosis inicial suele realizarse por esta vía, aunque la cantidad absorbida sea menor.
- Efectos secundarios: las prostaglandinas controlan numerosas funciones metabólicas del organismo, por lo que cabe esperar que los fármacos que inhiben su síntesis tengan efectos secundarios muy diferentes. Los estudios que han utilizado la indometacina en el tratamiento de la APP han comunicado pocos efectos adversos maternos: trastornos gastrointestinales (nauseas, vómitos,

diarrea, gastritis, ulcus y hemorragia gastrointestinal), aumento del tiempo de sangría, disminución de la función renal, hepatopatías...

- Precauciones: la indometacina como otros AINES, reduce el dolor periférico y tiene acción antipirética por inhibición de las prostaglandinas hipotalámicas, por lo que puede enmascarar signos clínicos importantes de corioamnionitis.
- Contraindicaciones: aunque se considera que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas son unos de los agentes tocolíticos más eficaces, su uso clínico debe limitarse a la administración a corto plazo (72 horas) y embarazos de menos de 32 semanas, debido a sus efectos secundarios fetales y neonatales graves: constricción del conducto arterioso, hipertensión pulmonar, persistencia de la circulación fetal en el recién nacido, decremento reversible de la función renal con oligohidramnios (por lo que tampoco debería usarse en casos de rotura prematura de membranas), hemorragia interventricular, enterocolitis necrotizante, hiperbilirrubinemia... Así mismo, no deben emplearse en gestantes con ulcus activo, insuficiencia hepática o renal.
- Entre las alternativas a la indometacina se han propuesto: el ketarolac intramuscular, con similar potencia tocolítica que la indometacina, que tiene el beneficio de cruzar mal la placenta y no afecta a la COX renal en adultos, por lo que pudiera no tener efecto sobre la función renal fetal. Sin embargo, es inhibidor de ambas formas de la enzima COX, con capacidad para producir efectos secundarios maternos. Existen también inhibidores diseñados para dirigirse a la forma inducible de la COX (inhibidores selectivos de la COX₂).

Estos fármacos se desarrollaron inicialmente por su perfil para inhibir selectivamente la isoforma de la COX₂, con intención de reducir los efectos adversos gastrointestinales clásicos de los AINES. La familia de los inhibidores selectivos de la COX₂ presenta gran variación en su grado de selectividad por la enzima. El celecoxib (inhibidor específico de la COX₂) tiene mayor potencia tocolítica que el nimesulide o meloxicam (inhibidores preferenciales de la COX₂). Sin embargo, dichos fármacos están todavía en fases precoces de estudio, aunque se esperaba un mejor perfil de seguridad fetal.

- Posología: la indicación para el tratamiento del parto pretérmino con indometacina no está contemplada en la ficha técnica. Dosis inicial 100 mg (vía rectal) y continuar a las 12 horas con 25 mg/6 horas (vía oral) durante 48 horas.
- Presentaciones: indometacina 100 mg supositorios, 25 mg comprimidos.

5.1.4. Antagonistas de la oxitocina

- Mecanismo de acción: la oxitocina tiene un papel directo en la contractilidad uterina (estimulando los receptores de unión de la membrana del miometrio, con aumento del calcio intracelular) e indirecto (aumentando la producción de prostaglandinas en la decidua, que contribuyen a las contracciones miometriales e inician la maduración cervical). Este hallazgo indujo al desarrollo de péptidos sintéticos antagonistas competitivos de los receptores de la oxitocina, diseñados para suprimir este doble efecto.

- El más útil de los fármacos de la familia de los antagonistas de la oxitocina es el atosiban, análogo competitivo de la oxitocina endógena en los receptores miométriales y de la decidua, desarrollado específicamente para tratar el parto prematuro.
- Farmacocinética: el inicio de acción es muy rápido (10 minutos) y prevalece 12 horas, no provoca taquifilaxia y el transporte placentario es mínimo.
- Efectos secundarios: debido al efecto inhibitor de los receptores de la vasopresina, puede causar efectos secundarios tales como: reabsorción de líquidos por el riñón, vasoconstricción y estimulación de la hormona adrenocorticotropina; sin embargo, estos son muy leves. Se ha comprobado que existe un aumento substancial de la expresión de receptores de oxitocina, sin modificación del número de receptores de vasopresina en el útero durante el parto.

Otros efectos muy poco frecuentes son: náuseas, vómitos, cefaleas, taquicardia e hipotensión. La especificidad uterina del atosiban proporciona un mejor perfil de seguridad y tolerancia, por lo tanto es una alternativa eficaz a los otros tocolíticos en uso, responsables de los efectos secundarios multiorgánicos.

Su eficacia tocolítica es similar a ritodrina, pero las diferencias más importantes se obtienen cuando se analizan la disminución en las tasas de efectos adversos maternos y de abandonos del tratamiento por esta causa frente a otros tocolíticos

habituales, por lo que se ha constituido en el fármaco de elección para el tratamiento de la APP en gestantes diabéticas.

- Precauciones: en caso de fracaso de la tocolisis con parto inmediato, puede provocar relajamiento uterino postparto y aumento de la hemorragia postparto.
- Posología: como dosis inicial iv, se emplea un bolo de 0,9 ml (6,75 mg/ml) durante un minuto y después como dosis de carga se diluyen 2 viales de 5 ml (7,5 mg/ml) en 100 ml de suero, administrándose en infusión iv a 24 ml/ hora (300 microg/min) durante 3 horas. Posteriormente, se realiza el mantenimiento iv a 8 ml/ hora (100 microg/min) durante 9 horas más, si es suficiente para controlar el proceso. Los protocolos iniciales recomendaban administrar durante un máximo de 48 horas y un máximo de 4 ciclos, pero se están comunicando tratamientos más prolongados sin incrementar significativamente los efectos secundarios.
- Presentaciones: atosiban viales para uso iv: de 6,75 mg/ml (0,9 ml) y de 7,5 mg/ml (5 ml con 37,5 mg).

5.2. Corticoides

5.2.1. *Eficacia*: En 1972, Liggins y Howie demostraron que la administración antenatal de betametasona en mujeres con APP de menos de 32 semanas reducía el SDR y la mortalidad perinatal. La eficacia de los corticoides como inductores de la madurez pulmonar ha sido posteriormente confirmada en numerosas publicaciones. En un metaanálisis de 21 estudios randomizados (2006) el tratamiento con corticoides

prenatales se asoció con una reducción de la muerte neonatal (riesgo relativo (RR) 0,69; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,58 a 0,81) y del SDR (RR 0,66; IC del 95%: 0,59 a 0,73), así como de otras complicaciones relacionadas con la prematuridad: la hemorragia intraventricular (RR 0,54; IC del 95%: 0,43 a 0,69), la enterocolitis necrotizante (RR 0,46, IC del 95%: 0,29 a 0,74), la necesidad de asistencia respiratoria e ingreso en unidad de cuidados intensivos (RR 0,80; IC del 95%: 0,65 a 0,99) e infecciones sistémicas en las primeras 48 horas de vida (RR 0,56; IC del 95%: 0,38 a 0,85). El beneficio es máximo entre las 24 horas y los 7 días después de haber iniciado el ciclo de administración, pero el tratamiento de menos de 24 horas se asocia también con una disminución de la mortalidad neonatal, el SDR y la hemorragia intraventricular, por lo que se considera adecuada la administración en todos los casos de APP, excepto si el parto es inminente. No se han comprobado efectos beneficiosos en fetos de más de 34 semanas de gestación. En la madre no aumenta el riesgo de muerte, corioamnionitis o sepsis puerperal.

5.2.2. Mecanismo de acción: la terapia antenatal con corticoides mejora la función pulmonar en el neonato por dos mecanismos: 1º) Estimula la diferenciación de las células epiteliales (neumocitos tipo I) y de los fibroblastos con cambios madurativos en la arquitectura pulmonar y 2º) Estimula la síntesis y secreción de surfactante en los neumocitos tipo II. Después de su administración, se observa un incremento de la distensión pulmonar fetal y del volumen máximo, una disminución de la permeabilidad vascular y una mayor depuración de agua y un aumento de la síntesis de los componentes del surfactante. Por otra parte, los corticoides promueven la diferenciación y la maduración de otros órganos (intestino, encéfalo, piel o páncreas),

que pueden contribuir como efecto independiente en la reducción de la morbilidad perinatal del prematuro.

5.2.3. Farmacocinética: dos esteroides sintéticos: betametasona y dexametasona (de potencia similar, con una actividad glucocorticoidea mayor y una mínima actividad mineralocorticoide) han demostrado efectividad en acelerar la madurez pulmonar. La betametasona en la forma de suspensión utilizada por vía intramuscular contiene 3 mg/ml de betametasona fosfato sódico (ester soluble de rápida absorción) combinado con otros 3 mg/ml de betametasona acetato (de absorción lenta y mantenida) con una vida media prolongada de 36 a 54 horas. Circulan unidas a proteínas transportadoras y la parte libre atraviesa la placenta de forma activa. Con las dosis administradas se ha observado que las concentraciones de glucocorticoides en el feto son comparables a los niveles de cortisol de recién nacidos prematuros no tratados que desarrollan SDR, con una ocupación estimada del 75-80% de los receptores de glucocorticoides disponibles. Mayor dosis de corticoides o dosis repetidas semanales no incrementan los beneficios y pueden incrementar los efectos adversos.

La afinidad de los receptores de glucocorticoides en el pulmón fetal es mayor para la betametasona que para la dexametasona. Los estudios comparativos de eficacia muestran que la betametasona se asocia con una mayor reducción de la mortalidad neonatal y la hemorragia intraventricular, y por otra parte, existe un posible riesgo de neurotoxicidad en el neonato a largo plazo con la utilización de la dexametasona.

5.2.4. *Indicaciones:*

1) Todas las gestantes con APP entre las 24 y 34 semanas de gestación deben de recibir un ciclo de corticoides, conjuntamente con los tocolítics, con independencia de la raza, sexo fetal o de la posible terapia postnatal con surfactante.

2) Los efectos beneficiosos a corto plazo en los recién nacidos en las primeras semanas después del nacimiento apoya el uso de dosis repetida/s de corticosteroides prenatales en las mujeres que todavía presentan riesgo de parto prematuro siete días o más después de un ciclo inicial.

3) En las gestantes con rotura prematura de membranas (RPM) entre las 24 y 32 semanas (o hasta 34 semanas si no se puede conocer la madurez pulmonar) y en ausencia de complicaciones (signos de corioamnionitis, compromiso fetal) se recomienda la administración de ciclo de corticoides lo mas precozmente posible.

4) En los embarazos complicados (preeclampsia, embarazos múltiples, diabetes, etc.) con indicación de terminar antes de la 34 semana se recomienda igualmente la administración de corticoides, con las precauciones adecuadas.

5.2.5. *Contraindicaciones:*

1) De forma genérica cuando la edad gestacional es menor de 24 semanas o mayor de 34 semanas.

2) Específicas por: feto no viable (feto muerto o malformación incompatible con la vida), parto inmediato, riesgo de perdida del bienestar fetal, desprendimiento precoz de placenta, sospecha de corioamnionitis y causas maternas (diabetes descompensada con cetoacidosis, tuberculosis activa). Las mujeres con diabetes gestacional y, sobre todo con diabetes mellitus pregestacional, tienen una mayor frecuencia de partos prematuros

de forma espontánea o inducida. Debe realizarse la administración de corticoides, siempre que se tomen las precauciones adecuadas para evitar la hiperglucemia severa.

5.2.6. *Posología:* dos regímenes han demostrado ser efectivos en un ciclo de administración:

- Betametasona: 2 dosis de 12 mg (2 ml) intramusculares administradas con un intervalo de 24 horas. Si existe riesgo de parto en pocas horas la segunda dosis se puede administrar 12 horas después. Es la pauta mas recomendada en los protocolos de consenso por los beneficios y los bajos riesgos demostrados.
- Dexametasona: 4 dosis de 6 mg administradas intramuscularmente con un intervalo de 12 horas. Es una pauta alternativa, pero con necesidad de utilizar 4 dosis IM, eficacia menor en los estudios comparativos y posibles efectos postnatales en el desarrollo cerebral y crecimiento.

Las dosis repetidas semanales de corticoides no deben ser utilizadas en la práctica clínica, pues no existen datos que indiquen un beneficio superior al riesgo. En determinadas situaciones puede considerarse el administrar un ciclo de rescate: reaparición de amenaza de parto prematuro, primera dosis administrada hace más de dos semanas y gestación de menos de 33 semanas.

La hidrocortisona, en estudios muy limitados, no es efectiva. Las gestantes que reciben hidrocortisona por otras enfermedades (insuficiencia suprarrenal crónica, crisis de

broncoespasmo) u otros corticoides por patologías autoinmunes de base, deben recibir betametasona si estuviera indicado inducir la maduración pulmonar.

Las gestantes diabéticas han sido excluidas sistemáticamente de todos los estudios aleatorizados, en situaciones de riesgo de prematuridad, sin embargo existe consenso en administrar betametasona siguiendo el mismo protocolo que en las gestantes no diabéticas. Los corticoides son uno de los principales factores asociados a la aparición de cetoacidosis durante el embarazo, por lo que debe extremarse el control metabólico, incrementando la dosis de insulina un 30-40% o iniciando su administración en caso de diabéticas gestacionales no insulinizadas previamente, si fuera necesario

5.2.7. Efectos secundarios y precauciones: un ciclo de corticoides es seguro, pero pueden aparecer efectos secundarios maternos y fetales:

- Maternos:
 - Hiperglucemia:
 - Hiperglucemia leve transitoria ocurre en muchas embarazos no diabéticas por el aumento de la resistencia a la insulina, el efecto comienza 12 horas después de la administración y dura hasta el 2-3º día, generalmente sin importancia si ya ha sido valorada la presencia de DMG.
 - Descompensación hiperglucémica en gestantes diabéticas de intensidad variable según el tipo de diabetes y el grado de control previo. En todos los casos, la mujer debe estar ingresada, hacer

diariamente un perfil glucémico completo, valorar cuerpos cetónicos e intensificar el tratamiento con insulina para evitar /corregir la hiperglucemia.

- En la DMG: proceder a insulinar temporalmente (0,3 UI/Kg/día repartidas en 2 a 3 dosis) si el primer día las glucemias están por encima de los objetivos de control con las medidas dietéticas. En gestantes insulinizadas, aumentar del 30% al 60% la dosis previa, desde 4-12 horas después de la 1ª dosis de corticoides hasta el 5º día, con ajustes diarios.
- En la DM: se han propuesto diversos pautas para aumentar el aporte de insulina con el tratamiento intensivo: 1) Suplementar la insulina subcutánea con una infusión intravenosa continua de insulina, desde la 1ª dosis de corticoides hasta 12 horas después de la última, acorde a la glucemia horaria y algoritmos de ajuste (Kaushal, 2003). 2) Incrementar inicialmente un 40% la dosis en pautas de multidosis y autoajuste de la dosis en los 5 días siguientes (Mathiesen, 2002). 3) En pacientes con infusión continua de insulina (ISCI): aumentar el ritmo basal desde 1,5 a 2,5 UI/h y añadir un bolo extra de 10 UI sin haber podido prevenir el deterioro del control, y más recientemente se ha propuesto triplicar todos los

ritmos basales las 24 horas siguientes a la 1ª dosis, duplicarlos el segundo día y aumentar en 0,1 UI/h el tercer y cuarto día, sin modificar los bolos y con los autoajustes habituales del control glucémico (Martín-Vaquero, 2006). Las pautas referidas deben ser confirmadas con más estudios, insistiendo en la necesidad de intensificar la monitorización de la glucemia y aumentar la dosis de insulina desde un mínimo del 40% hasta casi el 100%, para contrarrestar la resistencia insulínica y evitar la cetoacidosis.

- Edema agudo de pulmón: se ha observado algún caso en pacientes que habían recibido simultáneamente beta-adrenérgicos, especialmente en gestaciones múltiples.
- Se ha comunicado una disminución de la respuesta inmunitaria, pero el tratamiento con un ciclo de corticoides no aumenta el riesgo de corioamnionitis, sepsis puerperal o muerte materna.
- No se ha observado supresión suprarrenal después de un ciclo, pero si podría ocurrir con dosis repetidas. Por la baja actividad mineralocorticoide, la hipertensión no es una contraindicación.
- Fetales: en los posibles efectos secundarios fetales descritos en estudios a largo plazo (restricción del crecimiento, alteraciones leves en el desarrollo neurológico y

función cognitiva, reducción del volumen pulmonar, etc.) no se han encontrado diferencias, aunque a veces los datos son contradictorios y posiblemente se asociarían con dosis repetidas.

5.2.8. Presentaciones: 1) Betametasona en suspensión cronodose vial inyectable de 6 mg/ml (2 ml contienen: betametasona fosfato sódico 6 mg y betametasona acetato 6 mg). 2) Dexametasona ampollas de 4 mg/ml y de 5 ml /40 mg.

5.3. Glucocorticoides en tratamientos prolongados

Algunas enfermedades crónicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal o el lupus eritematoso sistémico, que necesitan glucocorticoides en su tratamiento, afectan a mujeres jóvenes en edad fértil.

La enfermedad inflamatoria intestinal es un trastorno inflamatorio crónico del intestino, de curso recurrente y etiología desconocida. Implica la activación de células inmunitarias por un agente desconocido y da lugar a liberación de citocinas y mediadores inflamatorios.

La colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn comparten diversas características epidemiológicas, inmunitarias y clínicas; en 5-10% resultan idénticas. El tratamiento será con 5-aminosalicilatos: Sulfasalzina Glucocorticoides, Azatioprina y 6-mercaptopurina y agentes biológicos

El lupus eritematoso sistémico, de causa desconocida, puede afectar a cualquier aparato o sistema del organismo y ocasionar gran variedad de manifestaciones clínicas. Es el paradigma de las enfermedades autoinmunes, presenta anticuerpos órgano específicos y no específicos (antinucleares y anti-DNA). En su curso clínico hay exacerbaciones y remisiones. El tratamiento utilizará: Antiinflamatorios no esteroideos, Glucocorticoides, Antipalúdicos, Azatioprina y Ciclosporina. En mujeres con síndrome anticuerpo antifosfolípido está indicado el tratamiento con aspirina, Heparina, Glucocorticoides, plasmaféresis e inmunoglobulinas, en diferentes combinaciones.

El riesgo de resultados desfavorables en el embarazo y parto, está aumentado si la concepción ocurre durante la enfermedad activa. Es preferible la concepción en un momento de remisión de la enfermedad y planificar la continuación de la medicación.

En la enfermedad inflamatoria intestinal, algunos estudios observan que la mortalidad fetal (aborto, muerte fetal intraútero, muerte neonatal) no es mayor que en población normal. Existe un riesgo más elevado de parto prematuro y/o bajo peso al nacer (Odds Ratio (OR) de 2) y riesgo de cesárea (OR 1.5). La enfermedad activa es el principal determinante.

En el lupus eritematoso, la incidencia de complicaciones es superior a la esperada en población general: 5.9% de aborto inducido, 16% de aborto espontáneo, 39.4% de parto prematuro, 12.7% de retraso de crecimiento intraútero. Las complicaciones maternas más frecuentes son: hipertensión arterial (16.3%), nefritis (16.1%) y muerte materna (1%) por infección o sepsis. Los principales determinantes son la actividad de la enfermedad, la presencia de anticoagulante lúpico y existencia de nefropatía lúpica

activa. A la paciente con lupus se aconsejará el embarazo solo cuando la enfermedad esté inactiva al menos durante 6 meses antes y la dosis de prednisona sea igual o inferior a 10 mg /día. En estudios recientes se han observado mejores resultados con un 85% de niños nacidos vivos.

La necesidad de planificación del embarazo debe ser comentada a la paciente y su pareja, antes de la concepción, informando sobre fertilidad, impacto de la enfermedad sobre el embarazo y desarrollo fetal y efecto de los fármacos en el periodo preconcepcional, durante el embarazo y en la lactancia.

El mantenimiento de un adecuado control durante el embarazo es esencial para la salud de la madre y el feto. La valoración del riesgo de los fármacos utilizados durante la gestación incluye la consideración del efecto beneficioso de disminuir la actividad de la enfermedad; por tanto algunos fármacos de clase C, como los corticoides, serán valorados como bajo riesgo cuando son utilizados para tratar periodos de actividad de la enfermedad.

5.3.1. Corticoides de acción intermedia (vida media 18-36h): prednisona, prednisolona, metilprednisolona.

- Farmacocinética: son metabolizados por los enzimas de la placenta (11-beta hydroxysteroid-dehidrogenasa, 11-Beta-HSD2), que metaboliza el cortisol y corticosterona a cortisona y 11-dehydrocorticosterona; esto inactiva el cortisol materno, por lo que el feto está expuesto sólo al 10% de la dosis materna; la mayor parte del cortisol circulante en el feto es cortisol adrenal fetal.

Sin embargo, la administración de altas dosis de corticoides (superior a 20 mg/día) puede asociarse a insuficiencia adrenal y requiere monitorización neonatal.

- Indicaciones: en comienzo o fases de actividad de enfermedad inflamatoria intestinal o lupus. Se utilizará prednisona o metilprednisolona a dosis 0.5-1 mg/kg de peso/día, disminuyendo la dosis al remitir la fase activa. Su utilización en el primer trimestre y a dosis bajas (10-20 mg/día) es relativamente segura para el feto.
- Efectos secundarios: se asocian con bajo riesgo de alteración del desarrollo fetal, pero aumenta el riesgo de nacimiento prematuro debido a la ruptura de las membranas y bajo peso al nacimiento. En exposición prolongada se observa un incremento del riesgo de parto pretérmino (12.3%).
- Posología: en forma de comienzo o fases de actividad de enfermedad inflamatoria intestinal o lupus se utilizará prednisona o metilprednisolona a dosis 0.5 – 1 mg/kg de peso/día, disminuyendo la dosis al remitir la fase activa.

5.3.2. *Corticosteroides fluorinados:* Dexametasona (vida media 36-53h), betametasona.

- Farmacocinética: la dexametasona y betametasona son metabolizados en la placenta menos eficazmente y pasan al feto. Se asocian con malformaciones del paladar.

- Indicaciones: Estarán indicados por su acción antiinflamatoria en el tratamiento de mujeres con síndrome antifosfolipídico, portadoras de anticuerpo anti-SSA/Ro. Anti-SSA/Ro no es patológico para el corazón adulto pero los fetos y recién nacidos pueden presentar manifestaciones cardíacas: bloqueo cardíaco 1º-2º, QTc prolongado, bradicardia sinusal, cardiomiopatía de comienzo tardío, fibroelastosis de endocardio y malformaciones cardíacas. La administración de corticoides fluorinados reduce la incidencia de presentación de bloqueo cardíaco y/o malformaciones cardíacas fetales.
- Posología: 3-4.5 mg/día según título de ANti-SSA/Ro materno.

5.3.3. Budesonida

Se trata de una molécula que tiene mayor afinidad por el receptor pero que es rápidamente aclarada de la circulación sistémica. Logra obtener el efecto máximo en la mucosa intestinal y minimizar la exposición sistémica.

- Indicaciones: Preparación oral de liberación controlada, con máxima acción en íleon y colon.
- Posología: 9 mg/día por vía oral es tan eficaz como prednisona en enfermedad de Crohn de localización ileal. Existe presentación para enema rectal.

En el tratamiento prolongado con corticosteroides puede estar indicada la administración de **Bifosfonatos (FDA-C)** para prevenir o tratar la osteoporosis. El alendronato y risedronato son dos bifosfonatos comúnmente usados con esta indicación. Alendronato cruza la placenta y se incorpora al hueso fetal. El efecto a largo plazo sobre

el desarrollo del hueso humano es desconocido y la vida media del alendronato es superior a 10 años. Por ello, bifosfonatos se utilizarán con precaución en mujeres en edad fértil.

5.4. Glucocorticoides tópicos

Los glucocorticoides tópicos son los fármacos que con más frecuencia se utilizan para el tratamiento de las enfermedades cutáneas y son prescritas al 6% de las mujeres embarazadas. La agencia americana de fármacos y alimentos (FDA) los califica en la categoría C de riesgo para el feto. Su prescripción sólo estará indicada cuando el beneficio potencial justifique el riesgo para fetal.

La evidencia disponible sobre la seguridad de glucocorticoides tópicos en gestación humana es limitada. Analizan la relación entre exposición a glucocorticoides tópicos y malformación oro-facial (paladar y labio), bajo peso del recién nacido, parto pretérmino, Test de Apgar, tipo de parto y muerte fetal.

5.4.1. Absorción cutánea de glucocorticoides tópicos en la gestación

Depende de varios factores: el componente en sí mismo, el excipiente, la integridad de la barrera epidérmica, las curas oclusivas, la superficie de aplicación, la región anatómica tratada, frecuencia de aplicación, tiempo de tratamiento y trimestre de embarazo.

Los efectos sistémicos dependen de la absorción cutánea, que varía del 0.5 al 7%, en piel intacta. La inflamación y otros procesos de la piel pueden hacer variar la absorción: metilprednisolona aceponato es absorbida en menos del 0.5% en piel intacta, sin

embargo, aumenta a un 15.4+/-7.7% en piel erosionada. La absorción de hidrocortisona al 1%, en dermatitis atópica, aumenta 11-31 veces, durante la exacerbación.

5.4.2. Metabolismo en la placenta

La enzima clave en el metabolismo en placenta es la 11 β OH esteroide deshidrogenasa, que convierte hidrocortisona en cortisona (inactiva); tiene un papel importante en limitar la cantidad de hidrocortisona que pasa la placenta y llega al feto. Se asume que la hidrocortisona es segura para ser utilizada en el embarazo por su baja potencia y alto metabolismo en placenta; sin embargo, un estudio de Murphy BE y cols., demostró que un 15% de la hidrocortisona pasa la placenta sin metabolizarse.

Fluticasona propionato y budesonida no son metabolizados por la 11 β OH esteroide deshidrogenasa y una gran cantidad del fármaco puede cruzar la placenta (**Tabla 6**).

5.4.3. Evidencia de resultados en estudios en humanos

Los datos disponibles sobre riesgo fetal en la utilización de glucocorticoides tópicos en tratamientos maternos son limitados. Hay tres estudios de cohorte, retrospectivos:

- General Practice Research Database en Reino Unido (cubre 5.5% de la población): Compara 35.503 mujeres embarazadas que habían sido tratadas con glucocorticoides tópicos durante un período de 85 días antes del último período menstrual, con 48.630 mujeres no expuestas; los glucocorticoides tópicos prescritos eran clasificados por potencia (**Tabla 7**).

- Malformación oro-facial: no se encontró asociación de la exposición materna a glucocorticoides, con hendidura de paladar en sus dos categorías, paladar y labio hendido o hendidura palatina aislada.
- Disminución de crecimiento fetal: La exposición materna a glucocorticoides tópicos potentes o muy potentes tenía asociación significativa con disminución de crecimiento fetal con un Riesgo Relativo (RR) de 2.08; hubo un incremento del 3% en el RR de restricción de crecimiento fetal por cada 30 g de glucocorticoide potente o muy potente que se incrementaba el tratamiento prescrito durante el embarazo. Sin embargo, no se encontró asociación similar entre exposición materna a glucocorticoides de potencia media/moderada y restricción de crecimiento fetal.
- Parto pretérmino: no se encontró asociación entre exposición materna a glucocorticoides tópico de cualquier potencia y parto pretérmino.
- Muerte fetal: no se encontró asociación entre exposición materna y glucocorticoide tópico de cualquier potencia y muerte fetal.
- Danish Prescription Drugs Register, estudio de cohorte retrospectivo que incluye 22.480 mujeres embarazadas que recibieron prescripción de glucocorticoides tópicos durante el primer trimestre y 810.156 controles que no recibieron glucocorticoides.
 - Malformación orofacial: se observó que la utilización de fármaco durante el primer trimestre no se asociaba con hendidura palatina aislada, (OR

1.45 (95% ,IC 0.85-2.48)) pero se asociaba marginalmente con labio y paladar hendido (OR 1.45 (95% , IC: 1.05-2.05)).

- Base de datos del National Health Service Tayside en Escocia: incluía 2.658 mujeres embarazadas expuestas a tratamiento con glucocorticoides tópicos (incluía 757 tratadas con glucocorticoides tópicos durante las 12 primeras semanas de gestación y 7246 mujeres sin recibir glucocorticoides).
 - Malformación orofacial: no se encontró asociación entre exposición a glucocorticoides tópicos y hendidura orofacial.
 - Bajo peso al nacimiento: no se encontró asociación con bajo peso al nacimiento, ni en el análisis estratificado por potencia de corticoides. Sin embargo, hubo asociación entre bajo peso al nacer y dosis de corticoide potente o muy potente administrado durante todo el embarazo (**Tabla 8**), con un riesgo significativamente aumentado cuando este corticoide excedía de 300 g durante toda la gestación (RR ajustado 7.74 (95%, IC: 1.49-40.11)).
 - Muerte fetal: no se encontró asociación.
 - Tipo de parto: No hubo diferencias significativas entre grupo de mujeres expuestas o no expuestas al fármaco.
 - Test de Apgar: No hay asociación estadística entre la exposición materna a glucocorticoides tópicos y un baja puntuación en Test de Apgar al nacer.

5.4.4. Recomendaciones de la guía del Foro Europeo Dermatológico sobre la utilización de glucocorticoides tópicos en el embarazo

- Los glucocorticoides tópicos de potencia media/moderada podrían ser utilizados en el embarazo preferentemente a los más potentes.
- Los glucocorticoides potentes/muy potentes podrían ser utilizados como terapia de segunda línea durante el menor tiempo posible y se facilitarían los cuidados obstetricos necesarios en previsión del incremento de riesgo de restricción de crecimiento fetal.
- La asociación entre exposición materna a corticoides tópicos potentes o muy potentes y restricción de crecimiento fetal necesita considerarse cuando se aplican en el embarazo. Los glucocorticoides sistémicos tienen mayor biodisponibilidad que los corticoides tópicos y potencial fetotoxicidad mayor que los corticoides tópicos.
- El peligro de efectos adversos está aumentado cuando se tratan regiones anatómicas con alta absorción (genitales, párpados, flexuras).
- No hay datos disponibles para determinar si los más recientes corticoides tópicos lipfílicos (mometasona furoato, fluticasona propionato, metilprednisolona aceponato), con buen resultado terapéutico, se asocian con menos riesgo de restricción de crecimiento fetal.

Lectura recomendada

- Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamiméticos para la inhibición del trabajo de parto prematuro (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbonne B. Bloqueadores de los canales de calcio para la inhibición del trabajo de parto prematuro (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en:

- <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) para el tratamiento del trabajo de parto prematuro (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 - Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Antagonistas de receptores de oxitocina para la inhibición del trabajo de parto prematuro (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 - Roberts D, Dalziel S. Corticosteroides prenatales para la aceleración de la maduración del pulmón fetal en mujeres con riesgo de parto prematuro (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 - Crowther CA, Harding JE. Dosis repetidas de corticosteroides prenatales para mujeres en riesgo de parto prematuro para la prevención de enfermedades respiratorias neonatales (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 - Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2002; 99:871.
 - Lee BH, Stool BJ, McDonald SA, Higgins RD. Adversal neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006; 117:1503
 - Aceleración farmacológica de la madurez pulmonar fetal. Protocolo n° 12. En: *Protocolos de procedimientos diagnósticos y terapéuticos en Obstetricia*. SEGO. 2003.
 - Martín-Vaquero P, Sáez L, Martín V, Pallardo LF. Adaptación de la tasa basal frente a dosis elevadas de corticoides en mujer con diabetes mellitus pregestacional, embarazo gemelar y tratamiento con infusión continua de insulina (ISCI). *Av Diabetol* 2006; 21:338-41.
 - Habal FM, Ravindran NC. Management of inflammatory bowel disease in the pregnant patient. *World J Gastroenterol* 2008 March 7; 14(9):1326-1332.
 - Keller J, Frederking D, Layer P. The spectrum and treatment of gastrointestinal disorders during pregnancy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008 Aug; 5(8):430-43.
 - Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome. A systematic review. *JAMA*. 2006; 295:1050-1057.
 - Olesinska M, Wiesik-Szewczyk E, Chwalinska-Sadowska H. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. *Pol Arch Med Wewn*. 2007 Jul; 117 (3) : 312-6. Review.

- Chi CC.Evidence –Based assesment of the safety of topical corticosteroids in pregnancy (thesis) Oxford,England : Nuffield Department of Clinical Medicine. University of Oxford: 2009
- Chi C.C.,Kirtschig G., Aberer W.,Gabbud J.P., Lipozencic J, Karpati S.,Haustein F.C., Zuberbier T., Wojnarowska F.
- Evidence-Based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy. Review. British Association of Dermatology 2011;165: 943-952.
- Chi C.C.,Wand Shui Hui , Mayon White R.,Wojnarowska F. Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids. A UK population-based cohort study. JAMA Dermatology 2013;149(11) :1274-1280
- Murphy B.E., Clark S.J.,Donald I.R.,Conversion of maternal cortisol to cortisone during placental transfer to the human fetus. Am J Obstet Gynecol 1974 ;118:538-41

5.5. Neuroprotección con sulfato de magnesio

Los recién nacidos pretérmino tienen un riesgo aumentado de sufrir daño neurológico como parálisis cerebral o discapacidades físicas y sensoriales. La parálisis es un término que engloba un número de diferentes condiciones o enfermedades que pueden surgir en cualquier momento del desarrollo cerebral y que engloban trastornos del movimiento o de la postura, o ambos, y trastornos de la función motora los cuales seran permanentes pudiendose modificar a lo largo del tiempo. La parálisis cerebral continúa siendo la causa más frecuente de discapacidad severa motora en la infancia con una prevalencia de dos por cada 2000 nacidos vivos.

Los grandes prematuros (< 34 semanas) y los de muy bajo peso (< 1500gr) son los principales factores de riesgo para la parálisis cerebral, haciendo que asciendan del 17% al 32% todos los casos de parálisis cerebral.

Estudios en animales han mostrado que el magnesio puede proporcionar un efecto neuroprotector. Pudiendo prevenir el daño cerebral post hipoxia al bloquear el exceso de liberación de glutamato de los canales de calcio. El cerebro de fetos y neonatos parece

ser más susceptible al daño por la liberación de glutamato. Consecuentemente, bloqueando los receptores de glutamato a través de agentes como el magnesio se puede reducir el riesgo de lesión en el periodo perinatal.

Son varios los metaanálisis y revisiones sistemáticas que han demostrado que el sulfato de magnesio administrado antes del parto puede reducir el daño cerebral en los grandes prematuros que sobreviven. El número necesario de casos a tratar para evitar una parálisis cerebral es de 63 (IC 95%: 43-155).

Para reducir el riesgo de parálisis cerebral, ante la sospecha de parto pretérmino inminente, la gestante debe recibir sulfato de magnesio hasta el parto o durante 12-24 horas (lo que antes ocurra).

Aunque el beneficio de su empleo está bien establecido, sobre todo en los grandes pretérminos, todavía existen una serie de dudas sobre las dosis a emplear, el límite de edad gestacional o el empleo concomitante de tocolíticos. Por ello, son necesarios estudios randomizados que valoren la utilidad de las distintas dosis (4 g versus 6 g), la eficacia del empleo de dosis de mantenimiento versus el uso únicamente de la dosis de carga y el beneficio de las dosis de repetición. Tampoco existe consenso acerca de la edad gestacional límite para su empleo. Mientras que para Australian National Clinical Practice Guidelines el límite son las 30 semanas, para la Sociedad de Obstetricia y Ginecología Canadiense son las 31⁺⁶ semanas, y algunos trabajos incluyeron la neuroprotección hasta la semana 33⁺⁶.

5.5.1. Indicaciones: en casos de parto pretérmino inminente, debe considerarse una perfusión anteparto de sulfato de magnesio con el fin de intentar una neuroprotección fetal. El empleo del sulfato de magnesio para neuroprotección fetal debe administrarse

con independencia del número de fetos, causa de la prematuridad, paridad o de que se haya administrado o no corticoides. A pesar de que existe controversia sobre edades gestacionales más avanzadas, el sulfato de magnesio antenatal debe considerarse desde la viabilidad hasta la 31⁺⁶ semanas.

5.5.2. Posología: para gestantes con un parto pretérmino inminente, el sulfato de magnesio como neuroprotector debe administrarse en una dosis inicial de 4 g iv a pasar en 30 minutos, seguidos de 1g/h como dosis de mantenimiento hasta el parto. Igualmente es válida una pauta con una dosis inicial de 6 g iv en 30 minutos y 2g/h como dosis de mantenimiento. Se recomienda que se suspenda si el parto no es inminente o tras un periodo de administración máximo de 12 o 24 horas. En casos de partos pretérminos programados por razones maternas o fetales, el sulfato de magnesio debe pautarse, si es posible, 4 horas antes del nacimiento; aunque puede ser razonable hasta una hora antes. Se pasará la dosis inicial en 30 minutos, seguida de la dosis de mantenimiento hasta el parto.

Si el parto no tuviera lugar tras la administración del sulfato de magnesio y de nuevo se presenta el parto pretérmino inminente, si el equipo que atiende a la gestante lo considera oportuno, se puede repetir una nueva pauta de sulfato de magnesio.

Si han pasado menos de 6 horas desde que se interrumpió el sulfato de magnesio, no es preciso dar una nueva dosis de carga, sino que se reiniciará la perfusión con la dosis de mantenimiento (1-2 g/hora), que se mantendría hasta el nacimiento o hasta un máximo de 12-24 horas.

Si han pasado más de 6 horas desde que se interrumpió el sulfato de magnesio, se administrará primeramente un nuevo bolo de carga (4-6 g), seguido de una perfusión de mantenimiento (1-2 g/hora) hasta el nacimiento o hasta un máximo de 12-24 horas.

5.5.3. *Efectos secundarios y precauciones:*

- Maternos: el sulfato de magnesio por su efecto vasodilatador periférico cuando se administra mediante infusión intravenosa, produce sofocos, sudoración y enrojecimiento. Además se han reportado otros efectos relacionados con la dosis y la velocidad de infusión como náuseas, vómitos, cefalea, palpilaciones y más raramente, edema pulmonar.

Las recomendaciones de control materno durante su administración serían durante la dosis de carga: pulso, tensión arterial, frecuencia respiratoria y reflejo patelar antes de la dosis inicial, 10 minutos después y tras finalizar ésta. La infusión debe finalizarse si se produce un descenso de la frecuencia respiratoria superior a 4 respiraciones/minuto respecto a la frecuencia basal, si la frecuencia respiratoria es <12/minuto o la tensión arterial diastólica baja >15 mmHg sobre la basal. Y durante la dosis de mantenimiento: pulso, tensión arterial, frecuencia respiratoria, reflejo patelar, diuresis cada 4 horas. Finalizar la infusión si: la frecuencia respiratoria es <12/minuto, el reflejo patelar está ausente, presenta hipotensión o la diuresis es <100 ml/4 horas.

- Neonatales: durante la administración del sulfato de magnesio, se debe monitorizar el estado fetal con los medios habituales de control del bienestar fetal anteparto.

Como el sulfato de magnesio puede alterar la exploración neurológica del neonato, causando hipotonía, hiporeflexia, dificultades en la succión e incluso apnea, los profesionales encargados de su asistencia deben tenerlo en cuenta.

5.5.4. Toxicidad del sulfato de magnesio: con la dosis de 4 gramos, la toxicidad es poco frecuente y no es necesaria la determinación de los niveles de magnesio en suero, salvo que la mujer presente una disfunción renal.

Los efectos maternos adversos son dosis-dependientes y los problemas respiratorios o cardíacos aparecen con niveles de magnesio >5 mmol/L. Si aparece una depresión respiratoria o signos de toxicidad, se debe administrar gluconato cálcico (1 g en infusión iv lenta en 2 minutos).

Aunque se han descrito algunos casos de bloqueo muscular con el uso concomitante de sulfato de magnesio y bloqueadores de los canales del calcio, en la actualidad no se contraindica el empleo de sulfato de magnesio si la paciente ha tomado nifedipino como tocolítico o para tratar la hipertensión.

Lectura recomendada:

- Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD004661
- Sulfato de Magnesio para la Neuroprotección fetal. En: *Protocolos de procedimientos diagnósticos y terapéuticos en Obstetricia. SEGO.* Dic 2011.

- Constantine MM, Weiner SJ. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2009;114:354-64.
- Oxford Register of Early Childhood Impairments. *Nacional Perinatal Epidemiology Unit 2001 Annual Report.* Oxford: Institute of Health Sciences, 2001.
- Surveillance of Cerebral Palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2000; 42 (12):816-24.
- Stanley FJ. The aetiology of cerebral palsy. *Early Human Development* 1994;;36:81-8.
- Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in infants less than 34 week' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:595-609.
- Drummond PM, Colver AF. Análisis by gestacional age of cerebral palsy in singleton births in north-east England. 1970-94. *Paediatrics and Perinatal Epidemiology* 2002;16:172-80
- Pharoah PO, Coole T, Coole RW, Rosenbloom L. Epidemiology of cerebral palsy in England and Scotland 1984-1989. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 1998; 79:F21-F25.
- Winter S, Autry A, Boyle C, Yeargin-Allsop M. Trends in the prevalence of cerebral palsy in a population-based study. *Pediatrics* 2002; 110:1220-5.
- McDonald JW, Silverstein PS, Johnston MV. Magnesium reduces N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated brain injury in perinatal rats. *Neuroscience Letters* 1990;109:234-9.
- Espinoza MI, Parere JT. Mechanisms of asphyxial brain damage, and possible pharmacologic interventions, in the fetus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1991;164 (6Pt 1): 1582-9.
- The Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel. Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: National clinical practice guidelines. Adelaide: The University of Adelaide, 2010. Disponible en: <http://www.adelaide.edu.au/arch/antenatalMagnesiumSulphateGuidelines.pdf>.
- Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. SOGC Clinical Practice Guideline. May 2011. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33:516-29.

- ACOG Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol.* 2010;115:669-71.
- Reeves SA, Gibbs RS, Clark SL. Magnesium for fetal neuroprotection. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:202.e1-4.
- Ben Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101:262-3.
- Snyder SW, Cardwell MS. Neuromuscular blockade with magnesium-sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:35-6.
- Levene M, Blennow M, Whitelaw A, Hanko E, Fellman V, Hartley R. Acute effects of two different doses of magnesium sulphate in infants with birth asphyxia. *Archives of Diseases in Childhood. Fetal Neonatal Edition* 1995;73:F174-F177.
- Lipsitz P. The clinical and biochemical effects of excess magnesium in the newborn. *Pediatrics* 1971;47:501-9.

CAPÍTULO 6: Fármacos durante la lactancia

Lucrecia Herranz, Octavio Ramírez y Maria Goya

6.1. Introducción

La lactancia proporciona la nutrición ideal al lactante contribuyendo al crecimiento y desarrollo saludables. De la misma manera, reduce la incidencia y gravedad de las enfermedades infecciosas, disminuye la morbilidad y mortalidad infantiles. Además, promueve la salud de la mujer al reducir el riesgo de cáncer de mama y de ovario. Finalmente, proporciona beneficios sociales y económicos para la familia y la comunidad.

El 90% de las madres toman medicamentos en la primera semana después del parto. No hay que recomendar la interrupción de la lactancia salvo que sea imprescindible, ya que aunque el medicamento se excrete en la leche materna, esto no implica necesariamente toxicidad para el lactante (**Tabla 9**).

El paso de fármacos a través de la leche materna depende de tres factores: maternos, del lactante y del fármaco. Entre los factores maternos se incluyen: composición de la leche (fármacos lipófilos se excretan en mayor concentración en la leche madura que en el calostro), fisiología de la glándula mamaria (cantidad de leche producida), farmacocinética (insuficiencia renal y/o hepática materna podría provocar un incremento en la concentración del fármaco, y mayor riesgo de paso a leche materna) y el intervalo de administración. Como factores del lactante se han descrito: capacidad de succión del niño y frecuencia de tomas, la absorción digestiva (es mayor que en el adulto), distribución (la concentración de albúmina es menor que en el adulto, y la

bilirrubina compite con los fármacos), metabolismo (los sistemas de biotransformación hepática están menos desarrollados) y eliminación (la función renal está disminuida). Entre los factores relacionados con el fármaco están las propiedades físico-químicas (la ionización, por ejemplo, ya que la fracción no ionizada es la que difunde a la leche), la liposolubilidad (los fármacos liposolubles atraviesan mejor a la leche materna), el peso molecular (a mayor peso molecular, mayor dificultad para pasar) y las propiedades farmacocinéticas (absorción gastrointestinal, unión a proteínas plasmáticas,...).

Las consideraciones generales para minimizar el riesgo serán:

- Seleccionar un fármaco para el que esté establecida la inocuidad durante la lactancia.
- Programar las dosis de forma que alcance la leche en la menor cantidad posible. Ingerir el medicamento inmediatamente después de una toma de lactancia y preferiblemente antes de un periodo de descanso prolongado del lactante.
- Seleccionar un medicamento que no se excrete en la leche materna.
- Utilizar la mínima dosis eficaz durante el menor tiempo posible.
- Utilizar la vía tópica como alternativa a la vía oral o parenteral, cuando sea factible.
- Utilizar agentes de acción corta, evitando aquellos de liberación prolongada.
- Utilizar fármacos que no tengan metabolitos activos.
- En caso de medicamentos no seguros y que requieran su utilización por un tiempo determinado se pueden determinar niveles de fármacos en sangre.

Para consultas acerca de la seguridad de determinados fármacos durante la lactancia, se recomienda la web www.e-lactancia.org que está coordinada desde el Servicio de Pediatría del Hospital Marina Alta (Denia, Alicante).

6.2. Insulina

La insulina está presente normalmente en la leche materna y se piensa que es necesaria para la maduración del intestino del recién nacido y que puede ayudar a prevenir el riesgo de desarrollar DM1.

Existe muy poca información acerca de los niveles de insulina en la leche de mujeres tratadas con insulina, pero parece que serían similares a los de las mujeres sin diabetes. Los niveles de insulina están elevados en la leche de mujeres con hiperinsulinismo y se incrementan tras la inyección de insulina.

No se ha comunicado ningún tipo de efecto adverso en los lactantes de madres tratadas con insulina y su uso es compatible con la lactancia materna. De hecho, la insulina es necesaria para el establecimiento de la lactancia y, el mal control glucémico en las mujeres con DM1 se ha relacionado con un retraso en la lactogénesis.

En cuanto a los análogos de insulina, excepto un estudio en ratas con insulina glargina que no mostro efectos en el desarrollo posnatal, no existe ninguna información publicada. Por otra parte, dado que la insulina será digerida en el intestino del lactante, ésta no debería afectar al niño.

6.3. Antidiabéticos orales

6.3.1. Sulfonilureas: las sulfonilureas de primera generación, clorpropamida y tolbutamida se excretan en leche materna en pequeña cantidad. Aunque su uso no se considera incompatible con la lactancia materna, existe el riesgo de hipoglucemia en el

lactante y, además, se ha descrito un incremento del riesgo de ictericia en los lactantes de madres tratadas con tolbutamida.

Un pequeño estudio prospectivo reciente con sulfonilureas de segunda generación, glibenclamida (5-10 mg/día) y glipizida (5 mg/día), mostró que los niveles de estos fármacos eran indetectables en la leche materna y los lactantes no presentaron hipoglucemia. Debido a la escasez de datos, a pesar de que se considera compatible la lactancia con el tratamiento materno tanto con glibenclamida como con glipizida, todas las guías recomiendan vigilar la glucemia del lactante. Debido a que no existe información sobre la glimepirida se desaconseja su uso durante la lactancia.

6.3.2. Meglitinidas: no se dispone de datos sobre la excreción de repaglinida ni de nateglinida en la leche materna. Únicamente, un estudio en ratas parece indicar que el uso de repaglinida, a dosis superiores a la utilizada en humanos, podría alterar el crecimiento del lactante. Por tanto, en la actualidad no se considera compatible el uso de estos fármacos durante la lactancia, y se aconseja la utilización de fármacos alternativos.

6.3.3. Metformina: en la actualidad los resultados de tres estudios que han evaluado su uso durante la lactancia materna indican que la metformina se excreta a la leche en pequeña cantidad, de modo que el lactante recibiría menos del 0.5% de la dosis materna ajustada para el peso. En algunos de los casos en los que se midieron los niveles séricos de metformina en los niños, ésta se detectaba en niveles bajos. No se han descrito efectos adversos en los lactantes cuyas madres seguían tratamiento con metformina, ni alteraciones en el desarrollo psicomotor de los niños a los 3 y 6 meses de vida.

A la vista de estos datos, se considera compatible el uso de metformina durante la lactancia materna, si bien se aconseja precaución con los neonatos, los prematuros y los niños con alteración de la función renal.

6.3.4. Inhibidores de las alfa glucosidas: debido a que la biodisponibilidad de la acarbosa es menor al 2 %, es muy poco probable que éste fármaco pueda llegar al niño a través de la leche materna. En cuanto al miglitol, hay algún dato indicando que su excreción a la leche es escasa, por lo que es improbable que pudiese afectar al lactante.

6.3.5. Tiazolidinedionas: en estudios animales, se ha objetivado una supresión del crecimiento posnatal tanto con la rosiglitazona como con la pioglitazona. No existen datos en sobre su uso durante la lactancia en humanos, por lo que ambos fármacos están contraindicados.

6.4. Fármacos hipolipemiantes

6.4.1. Inhibidores de la HMG CoA reductasa: prácticamente no existen datos publicados en relación al uso de estatinas durante la lactancia. En estudios en ratas se ha puesto de manifiesto que la atorvastatina se excreta a la leche y tiene efectos sobre el desarrollo del lactante. La pravastatina, a pesar de ser hidrófila, se excreta a la leche en baja proporción, sin que exista información para el resto de los inhibidores de la HMG CoA reductasa. Ante el riesgo de que las estatinas puedan interferir con el metabolismo lipídico de los lactantes, no se considera adecuado su uso durante la lactancia materna.

6.4.2. Resinas de intercambio aniónico: tanto la colestiramina como el colestipol no se absorben en el intestino, de forma que no es posible su transferencia a través de la leche materna, por lo que su utilización es compatible con la lactancia materna.

6.4.3. Derivados del ácido fíbrico: la información disponible para los fibratos se limita al clofibrato y los estudios han sido realizados en ratas. En dichos estudios se demuestra que existe transferencia del clofibrato a través de la leche materna. Debido a que los derivados del ácido fíbrico pueden interferir con el metabolismo lipídico de los lactantes, no se considera adecuado su uso durante la lactancia materna.

6.4.4. Inhibidores de la absorción de colesterol: la ezetimiba es transferida a ratas lactantes y, al igual que para la mayoría de los fármacos hipolipemiantes no existen estudios en humanos. La falta de información hace que se desaconseje el uso de éste fármaco durante la lactancia materna.

6.5. Fármacos para el tratamiento de la disfunción tiroidea

6.5.1. Antitiroideos: el tratamiento durante la lactancia materna con propiltiouracilo, a dosis de hasta 300 mg/día, o con metimazol, a dosis de hasta 20 mg/día no ha producido alteración en la función tiroidea en los lactantes en los estudios publicados, por lo que ambos fármacos se consideran compatibles con la lactancia materna. A pesar de ello, debido a que el número de niños estudiado no es elevado y al efecto bociogeno descrito para el carbimazol, se recomienda vigilar la función tiroidea de los niños y que la madre ingiera el fármaco tras la toma del bebé.

6.5.2. *Hormonas tiroideas*: la cantidad de hormonas tiroideas que se excretan a la leche es mínima y no se han descrito efectos adversos sobre la función tiroidea de los lactantes, por lo que no existe contraindicación para su uso en durante la lactancia.

6.5.3. *Yodo*: la administración de yodo a la madre durante la lactancia no debe superar los 500 mcg/día (el doble de la dosis recomendada como suplemento nutricional). Los fármacos, y los preparados antisépticos, que contienen yodo deben evitarse ya que el yodo se concentra en la leche y pueden ocasionar hipotiroidismo y bocio en el lactante.

6.5.4. *Compuestos radioactivos*: los compuestos radiactivos (Tecnecio 99, Yodo 123, Yodo 125, Yodo 131), utilizados tanto en pruebas diagnósticas como en el tratamiento de determinadas patologías tiroideas, hacen necesaria la suspensión temporal de la lactancia materna. Para el Tecnecio 99 la radioactividad está presente en la leche 96 horas, para el Yodo 123 36 horas, para el Yodo 125 doce días y para el Yodo 131 de 2 a 14 días.

6.6. Antibióticos

La concentración de antibióticos en la leche materna varía en función de sus niveles plasmáticos y de su pK_a . Estos podrían producir al lactante alteraciones en la flora intestinal, efectos farmacológicos directos y sensibilizaciones. También podrían interferir en la interpretación de cultivos bacterianos. El riesgo real se considera mínimo, sin que ninguno esté absolutamente contraindicado durante la lactancia.

Los antibióticos de elección durante la lactancia materna son las penicilinas, cefalosporinas, macrólidos y aminoglucósidos. Se recomienda evitar las quinolonas, tetraciclinas y cloranfenicol, salvo que no existan otras alternativas.

6.6.1. Penicilinas: No suelen ser tóxicas, se encuentran en cantidades mínimas en la leche materna, considerándose seguras.

6.6.2. Sulfamidas: pasan a la leche en pequeñas cantidades, debiéndose evitarse en prematuros, niños con riesgo de hiperbilirrubinemia y recién nacidos hasta las 4-6 semanas de vida debido a que pueden interferir con la unión de la bilirrubina a proteínas. Tampoco debe administrarse en niños con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

6.6.3. Cloranfenicol: debe evitarse debido al riesgo de acumulación del fármaco y a la posibilidad de causar anemia aplásica idiosincrásica.

6.6.4. Tetraciclinas: aunque la concentración en la leche materna es la mitad de la que existe en plasma materno y la absorción por el lactante es mínima debido a la alta cantidad que se fija al calcio de la leche, parece prudente evitarla debido al teórico riesgo de alteraciones óseas y en la coloración de los dientes. Sin embargo esto no se ha demostrado.

6.6.5. Macrólidos: Presenta cantidades mayores en la leche que en el plasma, sin embargo es segura su utilización. El problema que presenta la eritromicina es la aparición de efectos cruzados con otros medicamentos.

6.6.6. *Aminoglucósidos*: Pasan a la leche materna pero no son absorbidos fácilmente en el tracto gastrointestinal, por lo que no representan ningún problema para el recién nacido.

6.6.7. *Metronidazol*: aparece en la leche en la misma cantidad que en suero materno. Los riesgos para el lactante parecen consistir en disminución del apetito, vómitos y, ocasionalmente, aparición de discrasias sanguíneas. La dosis recomendada de dos gramos oral de una sola vez obliga a interrumpir la lactancia durante 24 horas y desechar la leche en ese periodo. El metronidazol se puede administrar en forma de gel o tabletas vaginales, esta forma de administración da lugar a concentraciones indetectables en leche materna.

6.6.8. *Clindamicina*: su administración es segura. Se encuentran concentraciones bajas en la leche materna.

6.6.9. *Cefalosporinas*: las de tercera generación pueden alterar la flora intestinal aunque estos lactantes muestran una recolonización rápida por lactobacilos. La cantidad que alcanza la leche y su absorción oral son escasas. En general se consideran seguras.

6.6.10. *Fosfomicina, nitrofurantoina y espectinomicina*: es segura su utilización durante la lactancia.

6.6.11. Antituberculosos: pasan a la leche materna pero en concentraciones muy bajas, sin importancia clínica para el recién nacido. El tratamiento debe ser la pauta corta estándar.

6.7. Antihipertensivos

La medicación antihipertensiva es administrada con relativa frecuencia a la mujer que lacta. Dentro de cada tipo de fármaco antihipertensivo, se deberá elegir el medicamento que pase a la leche materna en menor proporción.

6.7.1. Antagonistas de la angiotensina II: aunque no se han comunicado problemas, en menores de dos meses hay riesgo teórico de disminución del riego sanguíneo renal y cerebral por hipotensión. Candesartan, eprosartan, losartan, olmesartan y valsartan son bastante seguros, la farmacocinética hace que la aparición de efectos adversos leves sea muy poco probable. Irbesartan y telmisartan son poco seguros.

6.7.2. Betabloqueantes: el clínico debe revisar las propiedades y la cantidad excretada a través de la leche materna a la hora de elegir el mejor fármaco durante la lactancia. El labetalol, metoprolol, oxprenolol, oxiprenolol y propanolol son seguros, pasando a la leche materna en muy baja cantidad. El esmolol, el sotalol y el carvediol son bastante seguros, no habiéndose comunicado complicaciones como hipotensión, hipoglucemia o bradicardia. Tampoco se han observado complicaciones con el bisoprolol, el carteolol, el celiprolol, el nadolol y el nebivolol aunque son poco seguros por lo que se debe valorar riesgo/beneficio. El acebutol y el atenolol son poco seguros, presentan niveles en la leche mayores que en el suero materno y se han descrito casos en los que han aparecido bradicardia, hipotensión e hipotermia en los lactantes.

6.7.3. Antiadrenérgicos: la mayoría son pocos seguros como la doxazosina mesilato (no se han comunicado efectos adversos pero existe una alta concentración en la leche materna y podrían producir hipotensión), el moxonidina (baja unión a proteínas), el nitroprusiato sódico (sus metabolitos son tóxicos y con una vida media de siete días), la prazosina, la reserpina (vigilar sedación e hipotensión), la terazosina, el urapidilo y el urapidil. La clonidina y clofazolina son bastantes seguras pero pueden inhibir la secreción de prolactina y hay que vigilar la tensión del lactante. No existe ningún tipo de riesgo siendo segura la utilización de hidralazina, minoxidil y metildopa. Aunque este último aparece en la leche humana en pequeñas cantidades, su efecto directo sobre la supresión de la liberación de prolactina conlleva el riesgo teórico de supresión de la producción de la leche. Cuando la lactancia no evoluciona adecuadamente hay que tenerlo en consideración.

6.7.4. Bloqueantes de los canales del calcio: el diltiazem, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, verapamilo e iproveratril son seguros durante la lactancia, apareciendo bajas concentraciones de dichos fármacos en la leche materna. El amlodipino besilato y el felodipino son bastantes seguros, teniendo un elevado peso molecular y fijación a proteínas plasmáticas. El nicardipino es bastante seguro, detectándose bajas concentraciones en la leche. El isradipino, el lercanidipino y la masnidipina son pocos seguros, habiéndose descrito hipotensión, fatiga, apnea y bradicardia en el lactante.

6.7.5. Inhibidores de la enzima angiotensina-convertasa: el captopril y el quinapril son seguros (mínima excreción en la leche materna el primero y mayor riesgo en periodo

neonatal el segundo). El enalapril, fosinopril, lisinopril y ramipril son bastantes seguros durante la lactancia, aunque se han descrito hipotensiones principalmente en neonatos. El benazepril y el imidapril son poco seguros. El trandolapril está contraindicado durante la lactancia, siendo alternativas a su utilización el captopril o el quinapril.

6.8. Tabaco y otras drogas

6.8.1. Tabaco: el hábito tabáquico no constituye, necesariamente, una contraindicación para la lactancia materna. Se ha relacionado con una disminución en el volumen de leche producido, en la concentración de grasa de la leche y con un periodo de lactancia más corta. Además las mujeres fumadoras eligen con mayor frecuencia la lactancia artificial (80-95%). El consumo entre 10 y 20 cigarrillos diarios produce niveles de 0,4 a 0,5 mg de nicotina/litro de leche, lo que equivale al consumo de 1/3 de la nicotina de un cigarro en el adulto.

Entre los efectos del tabaco sobre el lactante está la disminución del peso corporal. Se ha observado un incremento ponderal menor en los lactantes de madres fumadoras frente a las no fumadoras. Sin embargo no se ha encontrado diferencias significativas en el peso corporal al año de vida, ni en el desarrollo motor y mental.

Los lactantes alimentados con lactancia materna por mujeres fumadoras presentan durante el primer año de vida una incidencia mayor de enfermedades respiratorias que los hijos de no fumadoras, pero menor que los hijos de fumadoras alimentados con biberón. Así mismo, mientras que el síndrome de muerte súbita del lactante es más frecuente en los hijos de madres fumadoras, los hijos de madres fumadoras

amamantados presentan una tasa de síndrome de muerte súbita del lactante similar a la de los hijos de madres no fumadoras alimentados con biberón.

El embarazo y la lactancia constituyen una gran oportunidad para aconsejar el abandono del tabaco. Si no lo consiguen, se les debe recomendar que reduzcan su consumo, que utilicen cigarrillos con niveles bajos de nicotina y que tras el consumo de un cigarrillo, se debe retrasar lo más posible la toma del pecho. No hay datos sobre los efectos del uso de los parches o comprimidos de nicotina durante la lactancia.

6.8.2. *Cannabis*: las alteraciones que producen su consumo en la capacidad de juicio y en el comportamiento pueden interferir en la facultad de la madre para atender al niño o amamantarlo de forma adecuada. En los hijos de madres consumidoras que lactan se han descrito alteraciones en el ADN, ARN y en las proteínas esenciales para el adecuado crecimiento y desarrollo. Dado que en los primeros meses de vida se está en una fase de desarrollo celular cerebral, cualquier posibilidad de alterar el metabolismo del ADN o ARN debe evitarse.

6.8.3. *Anfetaminas, cocaína, heroína e hidrocloreuro de fenciclidina*: estos compuestos son peligrosos tanto para el lactante como para la madre por lo que están contraindicados durante la lactancia. Habrá que valorar la capacidad de la madre para atender al niño por el mismo motivo que en el apartado anterior.

6.8.4. *Metadona*: es excretada a la leche materna pero en bajas concentraciones, por ello su administración se considera bastante segura. Es compatible con la lactancia a dosis menores de 20 mg/día, dosis mayores pueden dar síndrome de abstinencia de

inicio lento (2-6 semanas). Se recomienda ingerir la dosis tras la última toma de la noche.

6.9. Analgésicos

6.9.1. Analgésicos no opiáceos

- Paracetamol: Se considera un analgésico de primera línea para el control del dolor y el descenso de la fiebre durante el puerperio. La dosis de fármaco que se excreta en la leche materna es mucho menor a la cantidad de fármaco que se le administra a un recién nacido o neonato para el control de la analgesia o la fiebre en el contexto de un cuadro catarral o infeccioso. Tras la administración de un comprimido de paracetamol de 650 mg vía oral, se ha calculado que el pico máximo de excreción en leche materna es de 10 a 15 mg/L, y que éste ocurre a la hora o dos horas de la administración del fármaco. Un recién nacido que ingiera 90 mL de leche materna cada 3 horas recibirá un 0.14 % (rango del 0.04 a 0.23 %) de la dosis total materna ingerida. Por tanto, el recién nacido recibirá un máximo de alrededor un 2 % de la dosis ajustada para el peso materno.

No se han descrito alteraciones en la lactancia materna producidas por este fármaco. En cuanto a los efectos del fármaco en el recién nacido lactante, se ha descrito la aparición de un rash maculopapular en tronco y cara en lactante de dos meses, a las dos días de iniciar tratamiento con paracetamol a la dosis de 2 gr/día. No obstante, no se ha descrito ningún otro efecto adverso en los lactantes con la administración de paracetamol.

- Ibuprofeno: se considera un analgésico y antiinflamatorio de primera línea durante el puerperio debido al nivel de fármaco extremadamente bajo en leche materna y a la vida media corta que presenta.

Tras la administración de 400 mg. vía oral cada 6 horas en la madre, se ha detectado un 0.0008 % de la dosis materna ajustada por el peso. No se han descrito efectos adversos en los lactantes de madres en tratamiento con ibuprofeno; de la misma manera, no se han observado cambios en la lactancia materna por la administración del fármaco.

- Diclofenaco: los datos disponibles en la actualidad acerca de la excreción en leche materna del diclofenaco son limitados, aunque la corta vida media del fármaco y la escasa formación de su metabolito (glucurónido) son factores que permiten considerarlo como analgésico y antiinflamatorio aceptable durante la lactancia.
- Metamizol: se podría considerar un analgésico de primera/segunda línea para el control del dolor durante el puerperio. Sin embargo, se debe evitar siempre que se disponga de otros fármacos alternativos descritos previamente, a no ser que la lactancia sea artificial.

El metabolito activo del metamizol (4-metilaminoantipirina) se excreta en leche materna, desapareciendo aproximadamente a las 48 horas tras la administración oral del metamizol. Su uso queda reducido a dosis limitadas en el primer día

postparto como fármaco de rescate en caso de dolor persistente. No obstante, se recomienda suspender la lactancia si se realiza tratamiento prolongado, o bien, retrasarla hasta 48 horas tras la administración de metamizol.

- Naproxeno: existe información limitada acerca de este fármaco en el control de la analgesia durante el puerperio; no se han descrito efectos adversos en los casos en los que se ha utilizado. Sin embargo, debido a la excesivamente larga vida media de este fármaco tras excretarse en leche materna, no se recomienda como fármaco de elección en la lactancia.

6.9.2. *Analgésicos opiáceos*

- Meperidina: la meperidina puede producir sedación en el lactante si se administra en el periodo de lactancia materna, por ello no se recomiendan los opiáceos como analgésicos de primera línea (presenta mayor biodisponibilidad que en el adulto). Sin embargo, se pueden utilizar para anestesia y/o sedación en dosis limitadas, sin que se haya observado repercusión posterior en el lactante.

Este fármaco puede incrementar el nivel de prolactina sérica. Sin embargo, el nivel de prolactina en una mujer con lactancia ya instaurada, no influye en la capacidad de lactar.

El uso de este fármaco debe ser limitado, como el resto de opiáceos, por el riesgo de depresión respiratoria del lactante.

- Tramadol: la biodisponibilidad en adultos del tramadol oscila entre el 70 y el 100 %, y se convierte en su metabolito: O-desmetiltramadol. En los recién nacidos, la vida media del tramadol es del 7 horas y la de su metabolito es de 8.5 horas.

Al igual que la meperidina, este fármaco puede incrementar el nivel de prolactina sérica. Así mismo, su uso como analgésico en el periodo de lactancia debe ser limitado por los efectos adversos en el lactante.

- Morfina: La administración intravenosa u oral de morfina en el periodo postparto inmediato produce el paso de morfina en el calostro materno, aunque estos niveles suelen ser bajos. Sin embargo, una vez que se produce “la subida” de la leche (segundo-tercer día postparto) se recomienda limitar la administración de morfina y utilizar analgésicos no opiáceos. Al igual que los anteriores, este fármaco puede incrementar el nivel de prolactina sérica.

6.10. Corticoides

El cortisol se absorbe bien por vía oral pero puede sufrir un metabolismo pre-sistémico abundante y variable. Existen sales y ésteres solubles e insolubles que permiten la inyección parenteral por diversas vías, la administración rectal o la aplicación tópica en forma de aerosol, enemas, cremas o soluciones. Aproximadamente el 90 % del cortisol plasmático se halla unido a proteínas: el 10-15 % a la albúmina y el 75-80 % a la transcortina, una globulina que presenta gran afinidad por el cortisol, la aldosterona y la progesterona, pero menor capacidad fijadora que la albúmina; por ello, a las

concentraciones normales de cortisol se encuentra ligado a la transcortina, pero cuando aumentan (por estrés, ACTH o administración exógena) se eleva la fracción unida a la albúmina y la fracción libre; sólo ésta última pasa a los tejidos y es activa. En el hígado, el cortisol sufre reducción del doble enlace en posición 4,5 y del grupo cetónico en C3, que se hidroxila y posteriormente se conjuga con ácido glucurónico y sulfatos. La vida media es de unos 90 minutos, pero la vida media biológica es mucho mayor, lo que indica que depende de la compleja modificación ejercida por el cortisol a la altura de su receptor esteroideo intracelular.

Esto mismo ocurrirá con los preparados sintéticos (prednisona, prednisolona, metilprednisolona, betametasona, dexametasona). Por vía tópica, el índice de absorción es pequeño, lo que implica una menor incidencia de efectos sistémicos, terapéuticos o tóxicos. Los corticoides sintéticos se absorben bien por vía oral, siendo su biodisponibilidad en general superior a la del cortisol. Se unen menos intensamente a las proteínas plasmáticas que el cortisol, perdiendo muchos de ellos la capacidad de unirse a la transcortina; por ello pasan con mayor rapidez a los tejidos. El metabolismo hepático de todos los preparados es muy abundante, originando numerosos derivados esteroideos inactivos que sufren posteriormente procesos de conjugación. La halogenación en posición 9, la desaturación del enlace 1,2 y la metilación en C2 o C16 prolongan las semividas de eliminación plasmática y la biológica. El metabolismo es inducible por los fármacos inductores: fenitoína, rifampicina,...

La prednisona se convierte en prednisolona dentro del organismo por acción de una β -hidroxilasa, pero esta reacción puede ser bidireccional. Al aumentar su concentración en plasma, aumenta la fracción libre y, por consiguiente, su actividad biológica. La cinética

de la prednisolona es dosis dependiente. La insuficiencia hepática y renal, y la administración de estrógenos sintéticos elevan la fracción libre y, por lo tanto, la actividad biológica, mientras que el hipertiroidismo y los inductores enzimáticos la disminuyen.

6.10.1. Prednisona y prednisolona: la prednisona y la prednisolona son potentes glucocorticoides sintéticos con escasa acción mineralocorticoide, con acción corta. Se ha observado que niveles superiores a 20 mg de prednisona, o superiores a 8 mg de prednisolona durante la lactancia materna no producen efectos adversos en los lactantes. No se han observado efectos sobre la lactancia por el tratamiento con este grupo de corticoides. Se debe evitar la toma de leche hasta 4 horas tras la administración del fármaco. La dosis máxima de prednisona será 80 mg/ día. Por todo ello, se consideran de elección en el periodo de lactancia materna, tanto por vía sistémica como por vía tópica.

6.10.2. Metilprednisolona, betametasona y dexametasona: se trata de un grupo de glucocorticoides de acción intermedia-prolongada. La betametasona, en concreto, tiene una elevada potencia y una escasa capacidad para unirse a las proteínas ligando, por lo que tiene mayor capacidad para ser excretada en la leche materna. No se han realizado suficientes estudios en este grupo de corticoides, por lo que se recomienda utilizar el grupo descrito previamente.

6.10.3. Budenosida y beclometasona: la administración de corticoides vía inhalada se considera segura en el periodo de lactancia. Aunque no se ha cuantificado, la cantidad

de corticoides que tras la inhalación llega al torrente sanguíneo y se excreta por la leche materna es insignificante como para producir efectos adversos en el lactante.

6.11. Vitaminas y minerales

Las vitaminas A, D, E, C, B1, B2 y ácido fólico se requieren en mayor cantidad. Sin embargo, con una dieta equilibrada, en la mayor parte de las mujeres, no será necesaria la suplementación. En la dieta se deberá incluir, además de carnes y lácteos, ricos en vitaminas B1 y B2, verduras y fruta fresca que aportan beta-carotenos, ácido fólico y vitamina C. En mujeres con malabsorción o alteración intestinal se debe suplementar la vitamina K (65 µg/día). En mujeres que no ingieran cítricos ni cereales se debe suplementar la vitamina C (95 mg/día). Si la puérpera realiza una dieta equilibrada, se deben evitar los polivitamínicos ya que pueden provocar un exceso de vitamina A y D. En cuanto a los minerales, la suplementación se realizará sólo si la mujer no realiza la ingesta adecuada. Así, en relación al calcio, la mujer debe tomar tres vasos de leche al día o tres ingestas de productos con altos niveles de calcio. Si esta ingesta es insuficiente (< 600 mg/día), se administrará un suplemento de 600 mg/día.

Lectura recomendada:

- Mathiesen ER, Vaz JA. Insulin treatment in diabetic pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 (suppl 2): S3-S20.
- Feig DS, Briggs GG, Koren G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1174-1180.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation* (8th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoeer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (suppl); S1-S47.

CAPÍTULO 7: Anticonceptivos

Mercedes Codina Marcet, Eva Solá Izquierdo, Nieves Luisa González González y Victoria Medina Morales

7.1. Introducción

La diabetes materna, tanto DM1 como DM2, se asocia a un riesgo elevado de malformaciones congénitas fetales. Dicho riesgo se relaciona con la hiperglucemia materna en el periodo de organogénesis. En mujeres diabéticas tipo 1, la tasa de malformaciones congénitas se reduce si se consigue una optimización del control metabólico desde antes de la gestación. Por tanto, el uso de un método anticonceptivo eficaz es una parte esencial del control preconcepcional de las pacientes con DM1 y DM2 (se extrapolan datos de diabéticas tipo 1), de cara a reducir las malformaciones congénitas fetales.

The 2009 WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use recoge las recomendaciones de anticoncepción para mujeres diabéticas. A la hora de aconsejar un método anticonceptivo a mujer diabética deben valorarse: efectividad del método, preferencia personal, necesidad de un método reversible o permanente, y también que el método sea seguro en la situación personal de la paciente (presencia de complicaciones, larga evolución de la enfermedad.....). El método escogido no debe incrementar el riesgo cardiovascular de estas mujeres, y tampoco el riesgo de diabetes futura en pacientes con DMG previa.

En este capítulo se revisan los métodos anticonceptivos hormonales y no hormonales, así como los métodos a utilizar durante la lactancia materna (**Tabla 10**).

7.2. Anticonceptivos hormonales

7.2.1. Introducción

Los anticonceptivos hormonales (ACH) son preparados de elevada eficacia, constituidos por hormonas sexuales femeninas de tipo, dosis y vía variables, y cuyo mecanismo de acción principal consiste en la inhibición del pico de LH que desencadena la ovulación. Como efectos secundarios, pueden empeorar el perfil metabólico y lipídico, pudiendo aumentar teóricamente el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares de las pacientes diabéticas. La elección del método anticonceptivo en las pacientes diabéticas debe realizarse con precaución, seleccionando un método que sea eficaz y con el menor riesgo de efectos secundarios asociados, algunos de ellos especialmente adversos para estas pacientes.

7.2.2. Tipos de ACH

- Preparados orales combinados

Presentan una eficacia anticonceptiva elevada, así como beneficios añadidos, como reducción de dismenorrea, menorragias, acné, cáncer de ovario y de endometrio. Pueden ser monofásicos (dosis constante de estrógenos y progestágenos en 21 comprimidos) y multifásicos (dosis creciente de estrógenos o progestágenos a lo largo del ciclo).

- Preparados orales con gestágenos de primera generación: cuando se descubrieron en la década de los 50, se utilizaban preparados con altas dosis de estrógenos (en torno a 50 µg diarios o incluso más) asociados a progestágenos de primera generación (noretisterona). Su uso se asociaba a un porcentaje muy elevado de efectos secundarios graves.

- Preparados orales con gestágenos de segunda generación: en la década de los 70, surgieron nuevos preparados progestágenos, como norgestrel, levonorgestrel o norgestimato, reduciéndose a la par la dosis de estrógenos por debajo de 50 µg diarios.

- Preparados orales con gestágenos de tercera generación: en los años 80 se comercializan preparados con gestágenos de tercera generación (gestodeno, desogestrel), que presentan la ventaja de poseer una menor acción androgénica, lo que mejora el perfil lipídico de las pacientes usuarias, aumentando los niveles de colesterol HDL. Sin embargo, estos compuestos aumentan el efecto estrogénico, por lo que, pese a la mejoría del perfil lipídico y por tanto del riesgo cardiovascular arterial, conllevan un riesgo casi doble de trombosis venosa frente a los gestágenos de segunda generación. A la par, este ambiente hormonal estrogénico asociado a los gestágenos de última generación ha permitido la reducción de dosis de etinilestradiol hasta 15 µg diarios.

- Preparados actuales: en la actualidad, se recomiendan preferentemente los ACH con etinilestradiol a bajas dosis (15-30 µg) y con desogestrel o gestodeno como progestágenos, siempre que no existan factores predisponentes a la trombosis venosa, en cuyo caso se administrarían preferentemente los de segunda generación. Otros preparados combinan el estrógeno con un preparado de acción antiandrogénica (acetato de

ciproterona, drospirenona), y se utilizan fundamentalmente cuando existe un hiperandrogenismo asociado.

- Gestágenos orales solos: estos preparados consisten en gestágenos aislados sin estrógenos asociados. Provocan frecuentemente sangrados intermenstruales y presentan una eficacia inferior, por lo que se reservan para pacientes en la que los estrógenos se encuentran contraindicados. Por otra parte, se han asociado a deficiencia estrogénica parcial, descenso de la masa mineral ósea, y su efecto negativo sobre los parámetros metabólicos es mayor que los ACH combinados.
 - Preparados inyectables: existen preparados depot de acetato de medroxiprogesterona, con elevada eficacia y menor frecuencia de sangrado intermenstrual. Se administran vía intramuscular profunda o vía subcutánea (según el preparado) y presentan una duración de tres meses.

Implantes: existen implantes subdérmicos de liberación prolongada del progestágeno etonogestrel con efecto durante 3 años. Su eficacia es elevada, pero el sangrado uterino anómalo frecuente. También existen preparados implantables de liberación prolongada de levonorgestrel, con eficacia incluso mayor que los preparados combinados orales.

Preparados transdérmicos: existen parches anticonceptivos liberadores de etinilestradiol y diferentes gestágenos. La eficacia y los efectos secundarios son comparables a los preparados combinados orales.

Anillo vaginal: colocados en la vagina cada uno de estos anillos libera etinilestradiol a bajas dosis y etonogestrel durante 3 semanas. La eficacia y los efectos secundarios son comparables a los preparados combinados orales.

7.2.3. *Efectos secundarios de los ACH*

Riesgo cardiovascular: la mayor preocupación respecto al uso de ACH ha sido el aumento de morbilidad cardiovascular que se asoció a los preparados iniciales. Este riesgo ha disminuido con los actuales que contienen bajas dosis de estrógenos; sin embargo, ciertos estudios demuestran que incluso estas dosis podrían aumentar el riesgo cardiovascular. En mujeres no fumadoras, jóvenes y sanas, el riesgo cardiovascular es lo suficientemente bajo para ser superado por los beneficios de evitar una gestación no deseada y no programada. Sin embargo, en la paciente diabética existe más controversia al respecto.

Las pacientes usuarias de ACH tienen mayor riesgo de cardiopatía isquémica. Este mayor riesgo aumenta en presencia de otros factores de riesgo, como diabetes, hipertensión arterial, dislipemias, tabaquismo o edad mayor de 35 años. Algo similar ocurre con el riesgo de enfermedad cerebrovascular.

Uno de los mecanismos responsables del riesgo cardiovascular asociado a los ACH es el aumento de los niveles de fibrinógeno. Los ACH suelen causar leves aumentos de las

cifras de tensión arterial, y en algunas ocasiones pueden provocar hipertensión arterial, fundamentalmente en pacientes obesas. Los preparados de gestágenos aislados se han asociado a resistencia insulínica y efecto negativo sobre el metabolismo hidrocarbonado, pero los ACH combinados actuales parecen tener un efecto limitado sobre dicho metabolismo, como muestran recientes revisiones incluidas en la base de datos de la biblioteca Cochrane. Dicha revisión no encontró cambios en el metabolismo hidrocarbonado asociado al uso de ACH con progestágenos solos, ni con ACH combinados con bajas dosis de estrógenos, observándose un deterioro ligero del control glucémico asociado a los ACH combinados con elevadas dosis de estrógenos. El efecto sobre el metabolismo lipídico depende de los preparados utilizados. Los estrógenos producen un descenso del colesterol LDL, y un aumento de triglicéridos y colesterol HDL, siendo el efecto de los progestágenos opuesto, descenso del colesterol HDL y aumento de colesterol LDL, fundamentalmente los que presentan mayor actividad androgénica. Los gestágenos de segunda y tercera generación se asocian a un perfil lipídico más favorable.

Trombosis venosa: los estrógenos producen una hipercoagulabilidad plasmática que puede causar trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa cerebral. Dichas complicaciones son más frecuentes en mujeres fumadoras, mujeres con defectos trombofílicos congénitos (déficit de antitrombina, de proteína C o de proteína S, mutación del factor V, etc), con frecuencia desconocidas por la paciente, y en mujeres con otros factores de riesgo tromboembólico, como la obesidad. Es por ello que determinados autores sugieren la posibilidad de descartar de forma rutinaria las trombofilias hereditarias más frecuentes (factor V Leiden) previo al inicio de tratamiento con ACH, aunque el elevado coste de esta medida hace que organizaciones

como la OMS no la recomienden de rutina. Como se ha comentado previamente, dicha hipercoagulabilidad es mayor con los preparados que utilizan gestágenos de tercera generación. El mecanismo responsable parece ser una resistencia adquirida a la proteína C activada, que dificulta la inactivación de los factores de la coagulación V y VIII por la misma, y que desemboca en un exceso de trombina que favorece la trombosis. Esta resistencia a la proteína C activada podría estar relacionada con una alteración de determinados lípidos plasmáticos (glicosilceramida) condicionada por los estrógenos. Los preparados sin estrógenos no se han asociado a esta complicación.

Cáncer: los datos acerca de una posible relación con el cáncer de mama son contradictorios. Parece existir una relación entre el uso de ACH y el cáncer de cuello de útero. Si hay un correcto balance estrógenos / progestágenos, el riesgo de cáncer de endometrio no se modifica. Sin embargo, parece existir una reducción del riesgo de cáncer de ovario asociado al uso de ACH. El hepatoma es un tumor hepático benigno pero muy vascularizado que se ha asociado fundamentalmente al uso de ACH de dosis altas.

7.2.4. *Contraindicaciones de los ACH*

- Contraindicaciones absolutas: las contraindicaciones absolutas son: antecedentes personales de evento tromboembólico, enfermedad cerebrovascular o coronaria, o enfermedad cardíaca valvular complicada, antecedentes personales de tumor estrógeno-dependiente, enfermedad hepática activa, embarazo, sangrado uterino anormal no filiado y edad superior a 35 años en fumadoras de más de 15 cigarrillos al día.

- Contraindicaciones relativas: otras situaciones en las que se debe sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos asociados a su uso son: hipertensión arterial no controlada, tratamiento concomitante con fármacos anticonvulsivantes, que aumentan el catabolismo de los ACH disminuyendo su eficacia, crisis de migrañas, principalmente clásicas, por el mayor riesgo potencial de enfermedad cerebrovascular, y obesidad, por el aumento de riesgo de trombosis venosa.

7.2.5. *Recomendaciones generales de ACH en la paciente diabética*

Las mujeres diabéticas presentan el mismo abanico para elegir un método de anticoncepción que el resto de la población, pero los potenciales efectos metabólicos de los preparados hormonales se deben tener presentes para individualizar el consejo médico en una paciente concreta.

El control glucémico no parece deteriorarse en las pacientes diabéticas usuarias de ACH, aunque sí puede empeorar el control de la tensión arterial o el perfil lipídico. Hay pocos estudios controlados que hayan comparado los ACH frente a otros métodos anticonceptivos en las pacientes diabéticas. Una revisión reciente incluida en la base de datos de la biblioteca Cochrane establece que no hay suficiente evidencia para afirmar que los ACH alteran el control glucémico, el metabolismo lipídico o favorecen las complicaciones vasculares en las pacientes diabéticas. Dado que los estudios comparativos realizados son escasos y la metodología utilizada cuestionable, las recomendaciones actuales se basan en opiniones de expertos más que en evidencias clínicas.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda seguir las mismas directrices al seleccionar un método anticonceptivo en la paciente diabética que las que se recomiendan en la mujer no diabética.

En cambio, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda en sus guías clínicas que el uso de ACH en pacientes diabéticas debería limitarse a aquellas no fumadoras, menores de 35 años y que no presenten hipertensión arterial, nefropatía, retinopatía ni otra enfermedad vascular. La OMS en sus recomendaciones de 2009 indica que se pueden utilizar los ACH combinados en pacientes diabéticas sin complicaciones, pero recomienda no utilizarlos en aquellas pacientes con retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad vascular o con una duración de la diabetes mayor de 20 años. En estos casos, recomiendan el uso de progestágenos solos, excepto los preparados que contienen acetato de medroxiprogesterona depot y/o enantato de noretisterona, que no se recomiendan en pacientes diabéticas con complicaciones micro o macrovasculares o con una duración de la diabetes mayor de 20 años, debido a sus efectos adversos sobre el perfil lipídico y glucémico.

Se debe tener presente que el riesgo de morbilidad materno-fetal asociado a un embarazo no planificado en una mujer diabética también es significativo, por ello, aparte del riesgo cardiovascular, se debe considerar también la eficacia y, por supuesto, los deseos de la paciente.

En la mujer diabética, se pueden emplear los ACH siempre que la paciente no tenga una edad elevada, tenga un control metabólico adecuado y no existan factores de riesgo sobreañadidos. Por ello, al plantearse el posible uso de ACH en una paciente diabética,

se debe evaluar cuidadosamente la historia de su diabetes (duración, grado de control metabólico, estabilidad glucémica) y realizar una exploración física haciendo hincapié en los vasos sanguíneos, las mamas y la tensión arterial. Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar una analítica con función hepática, perfil lipídico, HbA_{1c}, y valorar de forma individualizada la realización de pruebas específicas de la coagulación para descartar trombofilias hereditarias. Asimismo, se debe informar a la paciente de la forma correcta de empleo de los mismos, indicando cómo proceder en el caso de diarreas, vómitos y olvido de una gragea. Posteriormente, se controlarán fundamentalmente peso, tensión arterial y perfil lipídico.

7.3. Anticonceptivos no hormonales

7.3.1. Métodos de barrera

Los métodos de anticoncepción de barrera incluyen el conjunto de operativos mecánicos o químicos, que aplicados sobre el aparato genital masculino o femenino, bloquean el acceso de los espermatozoides al canal cervical. En los últimos años estos métodos han alcanzado mayor protagonismo por su papel en la prevención de las enfermedades de transmisión sexual además de su efecto anticonceptivo.

- **Preservativo masculino:** el preservativo masculino consiste en una funda de látex(o poliuretano, para los alérgicos al látex) que se adapta al pene erecto. Protege de las enfermedades de transmisión sexual, y en especial del VIH. Es un método muy utilizado en nuestro país. Es eficaz para prevenir el embarazo si se usa correctamente. Los que incorporan un agente espermicida proporcionan una eficacia mayor aunque todavía no bien determinada. La tasa de rotura accidental oscila entre 0,6 y 7% y se asocia fundamentalmente a una mala técnica de uso, al

estado de los preservativos y a alteraciones en la calidad de fabricación de estos. En tal situación se debe hacer anticoncepción postcoital.

Preservativo femenino: consiste en una funda de poliuretano cerrado por un lado y con anillos en los extremos. Los ensayos clínicos sugieren que su eficacia anticonceptiva es similar a la documentada para el masculino aunque no existen estudios que los comparen directamente. Es necesario instruir en uso y ofrecer anticoncepción postcoital si se rompe. Ofrece tres ventajas frente al preservativo masculino: la mujer del controla su uso, puede utilizarse hasta una hora antes del coito, y que ofrece protección de los genitales externos. En España no ha alcanzado gran difusión.

- Diafragma: semiesfera de látex o de silicona que se coloca en el fondo de la vagina cubriendo el cérvix, con un anillo metálico que se adapta. Sólo el cuello uterino queda protegido de la posible acción infectiva del semen. Se comercializa en varios diámetros y requiere la determinación previa del tamaño adecuado. Debe asociarse con espermicidas. Se puede colocar hasta 2 o 3 horas antes de la relación sexual, y debe permanecer colocado como mínimo 6 horas tras el coito y hasta un máximo de 24 horas. Si se realiza un nuevo coito en ese tiempo, se debe añadir más espermicida. Es un método poco usado en España, tan sólo un 1% de las mujeres en edad fértil, y con unas tasas de eficacia anticonceptiva muy variables, entre un 4-6% en condiciones ideales y 18% en la usuaria típica. Las contraindicaciones absolutas para su uso son: prolapso uterino grave, cisto o rectocele marcados, músculos del introito vaginal laxos, alergia al látex o antecedentes de síndrome de *shock* tóxico (muy infrecuente).

- **Capuchón Vaginal:** consta de una cúpula, un borde que debe ajustarse a los fondos de saco vaginales, y una aleta circundante que se adhiere firmemente a la pared vaginal. Los datos acerca de su eficacia son escasos. Oscilan entre el 6 y 13% para la usuaria perfecta, y el 18% para la típica durante un año de uso. Estos son datos globales, sin diferenciar multíparas de nulíparas. Los resultados en multíparas son peores.
- **Espemicidas:** se deben aplicar al menos 10 minutos antes del coito. Se presentan en óvulos, tableta, cremas, espumas y esponja vaginal. Los más usados son el nonoxinol-9 y el cloruro de benzalconio. Su eficacia parece depender más de la población estudiada que del agente espermicida en sí. Las tasas de fallo oscilan entre el 3 y el 21%. Pero la asociación de espermicida y preservativo masculino se asocia a una tasa de fallo anual si el uso es perfecto del 0,05%, más baja que la conseguida con la anticoncepción hormonal.
- **Esponja Vaginal:** es un sistema de liberación mantenida de espermicida, mediante un disco cilíndrico de unos 6 cm de diámetro y de 2,5 cm de grosor de poliuretano, con una cinta que facilita su extracción. Contiene nonoxinol-9 como espermicida, e introducido en la vagina impide el paso de los espermatozoides al obstruir el canal endocervical y los destruye. Tras humedecer la esponja con agua se introduce en la vagina como un tampón, con la cinta hacia fuera. No debe utilizarse durante la menstruación. Deben respetarse los mismos tiempos de colocación que en el caso del diafragma. Es más eficaz en nulíparas que en multíparas. Las tasas de interrupción de este método son generalmente altas. Algunas mujeres, sin embargo, prefieren la esponja al diafragma porque aporta

una protección continua durante 24 horas con independencia de la frecuencia de los coitos. Los efectos secundarios asociados comprenden reacciones alérgicas en alrededor del 4% de las usuarias. Otro 8% refiere sequedad, dolor o prurito vaginal.

7.3.2. Anticonceptivos intrauterinos: DIU

Es uno de los métodos reversibles más eficaces, sólo superado por los anticonceptivos hormonales. No se ha observado un mayor número de acontecimientos adversos con el DIU de cobre en las mujeres con diabetes mellitus, por lo que el DIU puede ser una opción ideal para estas pacientes, sobre todo para aquellas con vasculopatía. Se desconoce el mecanismo íntimo mediante el cual el DIU ejerce su efecto anticonceptivo. La inserción del DIU en la cavidad uterina desencadena una respuesta inflamatoria local aséptica del endometrio. Los análisis más sensibles de detección de hormona coriónica humana no encuentran evidencia de fertilización en usuarias de DIU, por lo que no debe ser considerado un método abortivo, sino preconceptivo. Pueden utilizarlo también mujeres nulíparas.

Tipos de DIU comercializados en España

- Dispositivo intrauterino (DIU) de cobre: constituido por un pequeño objeto de polietileno radiopaco con un filamento de cobre o de cobre y plata. La carga de cobre oscila entre 250-380 mm². A mayor carga de cobre, mayor eficacia y duración de uso. Los DIU de alta carga en cobre (>300 mm²) tiene una eficacia similar, con una tasa de embarazos $\leq 1\%$ anual y una duración de uso de 4-10 años. Existen diferentes formas y medidas, pero los más habituales tiene forma de T, y de su extremo distal pende 1 ó 2 hilos guía.

- Implante intrauterino (IUU) de cobre: dispositivo filiforme, de estructura ligera y flexible, sin armazón rígido, que se fija por anclaje mediante un nudo y una pequeña lazada al fondo uterino. Está formado por un hilo monofilamento de prolipropileno en el que están insertadas 6 vainas de cobre. Está indicado en mujeres nulíparas o para las que experimentan dolor o expulsión con otro tipo de dispositivos.

- DIU-LNG o SIL-LNG: estructura de polietileno en forma de T con un depósito cilíndrico que contiene 52mg de levonorgestrel, con una tasa de liberación de 0.02 mg/día. La duración de uso es de 5 años y es tan efectivo como el de alta carga de cobre. Por la acción local del gestágeno puede ser útil en mujeres que presentan menorragia idiopática, hemorragia disfuncional y/o dismenorrea. Se puede utilizar en mujeres en período de lactancia, insertándolo a las 6 semanas posparto.

Requisitos para la colocación

Los requisitos mínimos para la inserción de un DIU son la elaboración de una historia clínica básica, una exploración ginecológica completa, la práctica de una histerometría y la cualificación del profesional que lo inserta.

Contraindicaciones

- Embarazo (o sospecha del mismo)
- Sepsis postparto o postaborto
- Sangrado vaginal inexplicado con sospecha de problema serio

- Cáncer de cérvix y de endometrio sin tratar.
- Enfermedad trofoblástica gestacional maligna actual
- Enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) actual o en los 3 meses previos.
- Enfermedad de transmisión sexual actual o en los 3 meses previos.
- Tuberculosis pélvica.
- Cavidad uterina distorsionada, incluyendo los miomas uterinos.
- Cáncer de mama (sólo en DIU-LNG)

- Indicaciones

El DIU no sólo es un método eficaz de anticoncepción, también puede ser usado para el tratamiento y prevención del síndrome de Asherman, como intercepción postcoital (hasta 5 días después de la relación de riesgo). EL DIU con LNG manteniendo su capacidad anticonceptiva puede ser usado para el tratamiento de la menometrorragia. Las mujeres mayores de 40 años que tiene su proyecto reproductivo cumplido pueden mantener el DIU hasta la instauración de la menopausia sin necesidad de recambiarlo, obteniendo una elevada eficacia anticonceptiva.

Complicaciones de la inserción

La complicación más frecuente es la aparición de dolor en el transcurso de la inserción que mejora con calor local o analgésico habitual. La perforación uterina es poco frecuente. En la mayoría de los casos, si se extrae el DIU, la reparación de la perforación se produce de forma espontánea. Finalmente, existe riesgo de infección durante la inserción si no se han respetado las normas de asepsia, o bien cuando existe una infección genital no diagnosticada previamente. Las infecciones bacteriana

relacionadas con el DIU están causadas por la contaminación de la cavidad endometrial en el momento de la inserción. El riesgo de infección es 6 veces mayor durante los 20 primeros días post inserción que después y puede minimizarse con una selección minuciosa de la paciente y el uso de técnicas asépticas. Las mujeres diabéticas no presentan un mayor riesgo de infección.

Complicaciones de la evolución

Las complicaciones que pueden producirse durante la evolución de un DIU desde su inserción hasta su extracción son:

- Embarazo: la incidencia varía según los modelos, los autores y los colectivos de usuarias. En general, la frecuencia de gestación durante el primer año de uso oscila entre el 1 y el 2%. Con el uso más prolongado y la edad, disminuye la tasa de embarazos. Una vez confirmado el embarazo, el DIU debe ser extraído. El riesgo de aborto no está aumentado si el DIU se extrae sin problemas o si se expulsa durante el primer trimestre. El uso previo de un DIU no eleva el riesgo de embarazo ectópico posterior y el uso actual del DIU confiere cierta protección frente a la gestación ectópica. La incidencia real de embarazos ectópicos en las usuarias de DIU es excepcional. La protección es mayor con el Tcu-380A y el DIU de levonogestrel, por lo que estos dispositivos son una opción aceptable para mujeres que han tenido algún embarazo ectópico.
- Descenso y expulsión: el cuadro clínico es variable, desde asintomático a dolor y/o metrorragia. Suelen producirse en la mayor parte de los casos durante los 6 primeros meses tras la inserción. La mejor manera de

detectar la expulsión parcial de un DIU consiste en entrenar a la usuaria para que realice una autoexploración mensual de control.

- Alteraciones menstruales: el sangrado intermenstrual es más frecuente en los primeros meses posteriores a la inserción. La hipermenorrea o menorragia es el efecto secundario más frecuente del el DIU de cobre y suele ceder tras los primeros meses de uso. La probabilidad de sangrado es mayor cuanto mayor es la carga de cobre. En el caso de los DIU de levonogestrel, un 20% de las usuarias presentan amenorrea al cabo de los 12 meses de uso.

7.4. Anticoncepción y Lactancia

No existen recomendaciones de anticoncepción específicas para mujeres diabéticas durante la lactancia materna. Se extrapolan a partir de las recomendaciones generales para mujeres no diabéticas: *The 2009 WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. Para escoger un método anticonceptivo durante la lactancia materna además de valorar aspectos como efectividad, preferencia personal, deseo de una nueva gestación y riesgos por diabetes materna, el método escogido no debe interferir con la lactancia materna o tener efectos negativos sobre el hijo. Conviene explicar todas las opciones disponibles a la paciente, y decidir el método anticonceptivo más conveniente antes del parto. Las opciones son:

7.4.1. Método de amenorrea de la lactancia

Método anticonceptivo basado en la supresión de la pulsatilidad de GnRH y consiguiente anovulación, producidas por la lactancia materna. La amenorrea de la lactancia no se considera como método anticonceptivo en la práctica clínica ya que son

muchas las circunstancias que pueden contribuir a aumentar el riesgo de embarazo. El riesgo de embarazo aumenta si aparece la menstruación, si se utilizan suplementos alimenticios, si el tiempo entre tomas es mayor de 4 horas durante el día y de 6 por la noche o tras 6 meses postparto. En una revisión de la Biblioteca Cochrane sobre eficacia del método de amenorrea durante la lactancia se asocia con una tasa de gestaciones a los seis meses fue 0.45- 2.5% (*). Durante la lactancia materna se recomienda utilizar métodos de barrera, ACH con progestágeno o DIU.

7.4.2. Métodos de barrera

Incluyen el uso de preservativo masculino y femenino, diafragma y espermicidas. No tienen efectos negativos sobre la lactancia materna y pueden utilizarse precozmente, excepto el diafragma, que debe retrasarse al menos 6 semanas, para determinar su tamaño tras la involución uterina. El preservativo femenino y el diafragma tienen escasa aceptación entre la población femenina española. Los espermicidas se asocian con una elevada tasa de embarazos y no se consideran un método anticonceptivo recomendable salvo que se utilicen asociados a otro método de barrera. El preservativo masculino es ampliamente utilizado durante la lactancia, aunque su eficacia es inferior a la que se obtiene con la administración de gestágenos solos.

7.4.3. Dispositivos Intrauterinos (DIU)

Los dispositivos intrauterinos, tanto el DIU de cobre como el DIU liberador de progestégeno, no interfieren con la lactancia materna y son métodos muy eficaces, de efecto prolongado y con pocos o ningún efecto metabólico.

Indicación: cualquier mujer diabética que precise anticoncepción prolongada, y en especial las que tengan contraindicaciones a los ACH (factores de riesgo cardiovascular o complicaciones crónicas de la diabetes)

Implantación: 4 semanas postparto el DIU con cobre, o 6 semanas postparto el DIU liberador de progestágenos. Alguna guía propone la implantación a las 48 horas del parto para protección inmediata.

7.4.4. Anticonceptivos Hormonales. (ACH)

Los ACH con progestágenos (inyectables, implantes, DIU y oral) y los ACH combinados con estrógenos y progestágenos (oral, parche, anillo vaginal o inyectable) son métodos anticonceptivos efectivos. Los ACH combinados, aunque existen pocos datos sólidos que sustenten efectos no deseados sobre el metabolismo materno o la lactancia, se desaconsejan en el primer mes post parto. Después pueden utilizarse. Los ACH que únicamente contienen progestágenos no reducen la producción de leche materna y se pueden recomendar a partir de las 6 semanas postparto. En pacientes seleccionadas, los ACH con progestágeno pueden utilizarse incluso antes de las 6 semanas postparto.

En una cohorte de pacientes latinas con DMG previa, aquellas que realizaron lactancia materna y recibieron ACH oral con progestágeno, presentaron un riesgo triple de desarrollar DM2, comparado con el registrado en un grupo de mujeres que no lactaron y que utilizaron ACH combinados de baja dosis o métodos no hormonales. El riesgo iba ligado a la duración de dicho tratamiento. Los autores recomiendan que los ACH orales con progestageno se utilicen con cautela en latinas con DMG previa. A la espera de que existan más datos, se mantiene la indicación general de uso de ACH oral con progestágenos en la lactancia

7.4.5. Esterilización quirúrgica

La vasectomía es una opción segura e irreversible en aquellas parejas en las que el varón acepta el procedimiento. La esterilización tubárica es igualmente un método eficaz e irreversible. Puede ser considerado en aquellas mujeres diabéticas que no deseen tener más hijos o en las un nuevo embarazo puede condicionar un riesgo materno y/o para su descendencia. En caso de cesárea la ligadura tubárica puede realizarse en el mismo tiempo quirúrgico. Si la cesárea se realiza de forma programada es recomendable informar a la gestante diabética de esta posibilidad con el tiempo necesario para que tome una decisión meditada y firme el correspondiente consentimiento.

Lectura recomendada

- Mathiesen ER, Vaz JA. Insulin treatment in diabetic pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 (suppl 2): S3-S20.
- Feig DS, Briggs GG, Koren G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1174-1180.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation* (8th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (suppl); S1-S47.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001;108:776-89.

ANEXO

Tabla 1: Presentaciones y posología de ácido fólico (clase A de la clasificación FDA)

Principio Activo	Nombre Comercial	Presentación	Indicación	PVP
Ác. Levofolínico	Isovorín®	Comp. 5 mg x 30	Dosis altas 1 comp/d	18,16 €
Ác. Levofolínico	Folaxín®	Comp. 2,5 mg x 30	Dosis altas 2 comp/d	9,44 €
Ác. Fólico	Acfol®	Comp. 5 mg x 28	Dosis altas 1 comp/d	3,2 €
Ác. Fólico	Zólico®	Comp. 400 µg x 28	Dosis bajas 1 comp/d	3,39 €
Ác. Fólico Vitamina B ₁₂	Folidoce®	Comp. 400 µg + 2 µg x 28	Dosis bajas 1 comp/d	3,39 €

*La mayoría de los complejos multivitamínicos recomendados en mujeres gestantes, aportan 400 µg de ácido fólico y 1 o 2 µg de vitamina B₁₂. (Femivit-Fólico®, Natalbén®, Vitagest®, Gestagyn-Plus®).

Tabla 2: Presentaciones de hierro (fármaco clase A de la clasificación de la FDA)

Principio activo	Nombre comercial	Presentación	Fe elemento
Lactato ferroso	Cromatonbic hierro®	30 viales (12 ml)	37, 5 mg
Sulfato ferroso	Fero-gradumet®	30 comp filmtab	105 mg
	Tardyferon®	30 grageas	80 mg
Ascorbato ferroso	Ferro Semar®	60-100 caps	37.8 mg
Ferroglicona sulfato	Glutaferro gotas®	Frascos 25 ml	1 ml= 30 mg
	Ferrosanol®	Grageas	100 mg
	Ferbisol®	Grageas	100 mg
Hierro proteinsuccinato	Lactoferrina®	20 viales bebibles (15 ml)	40 mg
	Ferplex®		
	Ferrocure®		
Ferritina	Ferroprotina ampollas bebible®	15-30 ampollas	20 mg
	Ferroprotina sobres®	20 sobres	40 mg
Ferrimanitol ovoalbúmina	Kilor 40 ®	20 sobres	40 mg
	Profer 40®		

Tabla 3: Unión al receptor, potencia metabólica y mitogénica de los análogos de insulina

Insulina/ Análogo	Afinidad al receptor de insulina	Potencia metabólica	Afinidad al receptor IGF-1	Indice de disociación del receptor de insulina	Potencia mitogénica (Saos/cells B10)
Humana	100	100	100	100	100
Asp B10	205 ± 20	207 ± 14	587 ± 50	14 ± 1	975 ± 173
Lispro	84 ± 6	82 ± 3	156 ± 16	100 ± 11	66 ± 10
Aspart	92 ± 6	101 ± 2	81 ± 9	81 ± 8	58 ± 22
Glargina	86	60 ± 3	641 ± 51	152 ± 13	783 ± 13
Detemir	≈ 18 - 46	≈ 27	16 ± 1	204 ± 9	≈ 11

Tabla 4. Comparación de resultados obstétricos en mujeres con DM1

Parámetro	Caason et al ¹	Penney et al ²	Evers et al ³	Jensen et al ⁴	Macintosh et al ⁵	Gallen et al⁶
Nº de embarazos	462	273	323	990	1707	115
% nacidos vivos	76	78	72	-	78	95
% muerte neonatal	2	2	2	2	2,5	0
% abortos	17	15	28	-	-	5
Índice de malformaciones (por 1000)	94	60	88	50	48	28

(1) Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah PO et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997; 315: 275-278. (2) Penney GC, Mair G, Pearson DW, Scottish Diabetes in Pregnancy Group. Outcomes of pregnancies in women with type 1 diabetes in Scotland: a national population-based study. *BJOG* 2003; 110: 315-318. (3) Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004; 328: 915-917. (4) Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2819-2823. (5) Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ* 2006; 333: 177-182. (6) Gallen IW, Jaap A, Roland JM, and Chirayath HH. Survey of glargine use in 115 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 165-169.

Tabla 5. Fármacos tocolíticos y corticoides en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino

Grupo fármaco: principio	Dosis inicial	Dosis mantenimiento	Efectos secundarios más frecuentes	Precauciones en diabetes
Beta-miméticos: Ritodrina	300 µg/min iv	Mínima efectiva iv	Hiperglucemia Cardiopulmonar es	Ajustar glucemia Balance hidroelectrolíti co
Calcioantagonistas: Nifedipina	10 mg /15 min /4 dosis vo	10-20 mg/ 6 horas vo	Vasodilatación	En insuficiencia ventricular o asociación con betabloqueante s
I. S. Prostaglandinas: Indometacina	100 mg v rectal	25 mg/ 6 horas 48 horas vo	Gastrointestinales	Puede enmascarar corioamnioniti s
Antagonistas oxitocina: Atosiban	0,9 ml (6,75 mg/ml) iv	300 - 100 microg/min iv	Escasos	---
Corticoides: Betametasona	12 mg im	2º: 12 mg im a 12-24 horas	Hiperglucemia Edema pulmón	Ajustar glucemia

Tabla 6. Metabolismo placentario y transferencia de varios glucocorticoides

	Metabolizado por 11β hidroxisteroide deshidrogenasa	Transferencia placentaria
Prednisona		10-12%
Hidrocortisona	85	15%
Betametasona		28-33%
Metilprednisolona		44.6%
Dexametasona		67%
Fluticasona	0	

Chi C.C.,Kirtschig G., Aberer W.,Gabbud J.P., Lipozencic J, Karpati S.,Haustein F.C., Zuberbier T., Wojnarowska F.

Tabla 7. Potencia de los glucocorticoides tópicos

Potencia	Glucocorticoides tópicos (%)	
Media a moderada	Aclometasona dipropionato	0.05
	Betametasona valerato	0.025
	Clobetasona butirato	0.05
	Fludrocorticoide (flurandrenolona)	0.0125
	Fluocinolona acetona	0.00625
	Fluocortolona	0.25
	Hidrocortisona	0.1-2.5
Potente a muy potente	Betametasona dipropionato	0.05-0.0624
	Betametasona valerato	0.1- 0.12
	Clobetasol propionato	0.05
	Diflucortolona valerato	0.1-0.3
	Fluocinolona acetona	0.025
	Fluocinonide	0.05
	Fluticasona propionato	0.005-0.05 *
	Hidrocortisona butirato	0.1*
	Mometasona furoato	0.1*
	Metilprednisolona acetona	0.1*
Triamcinolona acetona	0.1	
* Estos fármacos tienen alta potencia basada en su eficacia pero muy bajos efectos adversos		

Chi C.C.,Kirtschig G., Aberer W.,Gabbud J.P., Lipozencic J, Karpati S.,Haustein F.C., Zuberbier T., Wojnarowska F.

Tabla 8. Análisis de la cantidad de corticoides tópicos potentes y riesgo de bajo peso al nacimiento

Cantidad de glucocorticoide potente /muy potente dispensado durante el embarazo (gramos)	RR (95%) De bajo peso al nacimiento	P Valor
1-100	1.01 (0.69- 1.47)	0.96
101-200	1.03 (0.32- 3.32)	0.96
201-300	No disponible	No disponible
>300	7.74 (1.49-40.11)	0.02
Chi C.C., Wand Shui Hui , Mayon White R.,Wojnarowska F.		

Tabla 9. Fármacos y lactancia materna

FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES		
Fármaco	Compatible	Precauciones
Insulina	Si	No hay datos para los análogos de insulina.
Clorpropamida	Si	Vigilar glucemia del lactante. Preferible usar sulfonilureas de vida media mas corta.
Tolbutamida	Si	Vigilar glucemia del lactante. Riesgo de ictericia en el lactante. Preferible usar sulfonilureas de vida media más corta
Glibenclamida	Si	Vigilar glucemia del lactante.
Glipizida	Si	Vigilar glucemia del lactante.
Glimepirida.	No.	No existe información.
Nateglinida.	No.	No existe información.
Repaglinida.	No.	No existe información. En ratas podría alterar el crecimiento del lactante.
Metformina.	Si.	En: neonatos, prematuros y lactantes con alteración de la función renal.
Acarbosa.	Si.	Ninguna.
Miglitol.	Si.	Ninguna.
Rosiglitazona.	No.	No existe información. Supresión del crecimiento posnatal en animales de experimentación.
Pioglitazona.	No.	No existe información.

		Supresión del crecimiento posnatal en animales de experimentación.
FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES.		
Fármaco	Compatible	Precauciones
Estatinas.	No.	No existe información. Pravastatina se excreta a la leche en baja proporción.
Resinas.	Si.	El uso prolongado puede disminuir la absorción materna de vitaminas liposolubles.
Fibratos.	No.	No existe información. En ratas: transferencia del clofibrato a través de la leche materna.
Ezetimiba.	No.	No existe información. En ratas: transferencia a través de la leche materna.
FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA.		
Fármaco	Compatible	Precauciones
Propiltiouracilo.	Si.	Vigilar función tiroidea del lactante.
Metimazol.	Si.	Vigilar función tiroidea del lactante.
Carbimazol.	Si.	Vigilar función tiroidea del lactante.
Levotiroxina.	Si.	Ninguna.
Yodo. (<500 mcg/día)	Si.	Ninguna.
Compuestos radioactivos.	Suspensión temporal.	Para poder proseguir la lactancia la madre debe extraerse la leche y desecharla durante el periodo

		de duración de la radiactividad en la leche.
--	--	--

Tabla 10. Criterios de elegibilidad de los metodos anticonceptios en mujeres diabeticas , con antecedente de DMG o durante la lactancia materna

Adaptado de World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraception use. 4th ed. 2009

1 = No restriccion para el uso de este método

2 = Las ventajas de usar este método superan los riesgos teóricos o probados del mismo,

3 = Los riesgos teóricos o probados superan los beneficios del uso de este método

4 = Riesgo inaceptable para la salud

	ACH combinados	ACH oral Progestageno	Progestageno inyectable	Implante Progestagenos	DIU liberador de Progestageno	DIU cobre
DMG	1	1 *	1	1	1	1
Diabetes sin complicaciones vasculares	2	2	2	2	2	1
Diabetes de más de 20 años de evolucion o con complicaciones **	3/4	2	2	2	2	1
Lactancia < 1 mes	3	2	2	2	2	1 (implantación inmediata) 2
Lactancia 1-6 meses	2	1	1	1	1	1
Lactancia + 6 meses	2	1	1	1	1	1

*En 1 estudio se observa aumento del riesgo de DM2 con el uso de ACH oral con progestageno en latinas

** DM1 o DM2 con nefropatia, neuropatía, retinopatía o complicaciones vasculares

Adaptado de Control and Prevention (CDC), Farr S, Folger SG, Paulen M, et al. US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010

