

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA
5º curso

**DIABETES EN LA MUJER EMBARAZADA:
CONCEPTOS FUNDAMENTALES Y
TRATAMIENTO**

FEBRERO 2021

Facultad de Farmacia UPV/EHU

AUTORA: JONE LEARRETA FRESNO

TUTOR: ÓSCAR CASIS SÁENZ

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Objetivos.....	1
3. Desarrollo	2
3.1. Conceptos generales	2
3.1.1. Epidemiología.....	2
3.1.2. Regulación de la glucosa	2
3.1.3. Patología y clasificación	3
3.1.4. Síntomas.....	4
3.1.5. Complicaciones	4
3.1.6. Diagnóstico.....	4
3.2. Diabetes en la mujer embarazada.....	5
3.2.1. Diabetes gestacional	5
3.2.2. Complicaciones	7
3.3. Tratamiento.....	7
3.3.1. Tratamiento no farmacológico	8
3.3.2. Tratamiento farmacológico	9
3.3.3. Agencias farmacéuticas	15
4. Conclusiones	18
5. Bibliografía	19
6. Anexos.....	23

Resumen

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico que engloba diferentes categorías cuyo nexo en común es la hiperglucemia. Esta situación patológica se desarrolla cuando la disponibilidad de insulina no puede hacer frente a los requerimientos de la misma. El descubrimiento de la insulina constituyó un punto de inflexión en el desarrollo de esta enfermedad, antes mortal. Desde entonces, se han ido desarrollando diferentes terapias para tratar la diabetes. Sin embargo, la incidencia de esta enfermedad ha ido en aumento y sigue siendo imprescindible controlar este trastorno por las complicaciones que pueden aparecer. Además, es fundamental diagnosticar la DM en mujeres embarazadas dada su creciente incidencia y el riesgo que supone ser diabética tanto en el hijo/a como en la madre. En este trabajo, se estudiará la diabetes en las mujeres gestantes y se analizarán los estudios disponibles acerca del tratamiento de esta enfermedad en mujeres embarazadas.

Descriptor: diabetes mellitus, embarazo, tratamiento, insulina, hipoglucemiantes orales.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder that includes different categories with something in common, hyperglycemia. This occurs when insulin availability can't face its own requirements. The discovery of insulin constituted an inflection point in the development of this illness, which was lethal before. New therapies for diabetes treatment have developed ever since. Nevertheless, the incidence of DM has not stopped rising and the control of this disease is still really important in order to avoid the complications that may appear. Moreover, the diagnosis of DM in pregnant women is essential due to the increased incidence and the fact that DM puts a pregnant woman and their baby at risk. This research explores DM during pregnancy and analyzes the available studies about the treatment of this illness in pregnant women.

Keywords: diabetes mellitus, pregnancy, treatment, insulin, oral hypoglycemic agents.

1. Introducción

A lo largo de mi formación, se ha hecho hincapié en que las mujeres embarazadas constituyen un grupo de personas que resultan intrigantes para los farmacéuticos, ya que no se pueden realizar estudios con ellas, ni es tan fácil el asesoramiento en las Oficinas de Farmacia cuando se trata de mujeres en estado de gestación.

La elección de este tema surge como consecuencia de una inquietud personal acerca de la fisiología y la fisiopatología en las mujeres embarazadas. Moviada por la curiosidad sobre las patologías que pueden darse, encontré que la diabetes es una enfermedad de gran incidencia en este grupo de mujeres.

Además, al intentar recopilar los tratamientos a administrar, encontré que la información era escasa y contradictoria en algunas ocasiones. Todo esto me ha impulsado a estudiar con más detenimiento la enfermedad y su implicación en el embarazo.

2. Objetivos

Es bien sabido que la diabetes es una enfermedad a tener muy presente durante el embarazo. Por eso, es importante prevenir la patología, conocerla y controlarla especialmente a lo largo de la gestación, para evitar las posibles complicaciones que pueden aparecer en el feto y en la madre. Para llevar a cabo ese control, en ocasiones, los fármacos resultan ser necesarios y la seguridad de los mismos es una cuestión imprescindible a tener en cuenta. Por eso, el objetivo general del trabajo será entender la enfermedad y conocer su relación con el embarazo, así como analizar la seguridad de los fármacos antidiabéticos.

Para ello, por una parte, deberá contextualizarse la patología utilizando guías y manuales que recojan la información necesaria sobre la diabetes. Por otra parte, y teniendo en cuenta la situación fisiológica del embarazo, será necesario realizar una búsqueda sobre la información disponible de los fármacos hipoglucemiantes y estudiar su posibilidad de administración. Así, quedan definidos los objetivos más específicos de este trabajo:

- 1) Recordar la homeostasis de la glucosa.
- 2) Estudiar las bases de la diabetes durante la gestación y recordar la importancia de que estas mujeres tengan la enfermedad bajo control por los riesgos que puedan aparecer.
- 3) Analizar tanto el tratamiento no farmacológico brevemente (a pesar de ser una base fundamental que ha de estar siempre presente), como el farmacológico durante el embarazo, de manera más exhaustiva.

3. Desarrollo

En este apartado se explica la patología de la DM con el fin de contextualizarla en el marco conceptual que se quiere estudiar a través de este trabajo.

3.1. Conceptos generales

La OMS (1) define la DM como “una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce”. El control de la DM es necesario para evitar que se puedan desarrollar distintas complicaciones. Además, se trata de una enfermedad que constituye un factor de riesgo para otros problemas de salud. Por ello, es importante conocer bien la enfermedad y saber cómo controlarla.

3.1.1. Epidemiología

La diabetes es una enfermedad crónica relacionada con el metabolismo de la glucosa que puede tener diversas complicaciones, y graves, si no se controla el nivel glucémico. Según la Organización Mundial de la Salud, es una enfermedad metabólica que ha ido aumentando de manera significativa su prevalencia a lo largo de los años, habiéndose triplicado en las últimas décadas (1).

Esta organización cifró en 108 millones la cantidad de personas diabéticas en los años 80 (1). A día de hoy, la Fundación Internacional de la Diabetes, estima que el número de personas afectadas en el mundo por esta enfermedad ascienda a 463 millones de personas (2). A pesar de que no todos los países coinciden en los métodos utilizados para diagnosticar la enfermedad, todos se ven influenciados por los distintos factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar diabetes (prevalencia de obesidad, actividad física, tipo de alimentación...). Además, en todos se puede observar un aumento en el número de personas diabéticas y, aún más preocupante es el hecho de que una proporción de aproximadamente el 50% de los diabéticos están sin diagnosticar.

En Europa, más de 59 millones de personas sufren esta enfermedad. Más concretamente, en España, se estima que el número de diabéticos sumen más de 5 millones y que en Euskadi se aproxime a las 200.000 personas (3).

3.1.2. Regulación de la glucosa

Siendo la diabetes una patología en la que la regulación de la glucosa se ve alterada, es importante conocer el funcionamiento fisiológico del cuerpo y de las hormonas que toman parte en ese proceso metabólico.

Las células utilizan la glucosa como uno de los combustibles esenciales para hacer frente a sus requerimientos energéticos. Por eso, el organismo debe mantener los niveles de glucosa entre unos límites estrictos de 80-110 mg/dL, manteniendo la homeostasis y contrarrestando las posibles situaciones fisiopatológicas en las que el nivel glucémico se ve alterado (4).

Esta condición tan rigurosa de la glucosa, está regulada por el hígado y por diferentes hormonas producidas por el páncreas endocrino, de forma que cada una tendrá una acción que ayudará a aumentar o disminuir la concentración de glucosa en sangre. Las principales hormonas que actúan conjuntamente para mantener esta homeostasis son la insulina (hipoglucemiante) y el glucagón (hiperglucemiante) (5).

En situaciones fisiológicas, la insulina liberada tras la ingesta y que recorre el torrente sanguíneo se une a su receptor, y activa una señal que desplaza al transportador de la glucosa (GLUT-4) desde el citosol donde se encuentra inactivo, hacia la membrana plasmática donde el transportador se activa. Así, introduce la glucosa al interior celular disminuyendo sus niveles en sangre y ejerciendo su acción hipoglucemiante. Para conservar los niveles de glucosa entre los límites fisiológicos establecidos también entre comidas y en periodos de ayuno, el glucagón es el encargado de incrementar la glucemia promoviendo la gluconeogénesis y la glucogenolisis, reforzado por la acción de otras hormonas contrarreguladoras (4).

3.1.3. Patología y clasificación

Según la ADA (acrónimo inglés de la Asociación Americana de Diabetes) (5), la diabetes se puede clasificar en 4 categorías: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional y otros tipos de diabetes (6).

La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad caracterizada por la destrucción progresiva específica de las células β pancreáticas que producen insulina. Por lo tanto, está caracterizada por un déficit de insulina que altera la homeostasis de la glucosa (5).

La diabetes tipo 2 (DM2) se caracteriza por grados variables de resistencia a la insulina. En este caso se conserva la masa de las células β , aunque su función puede verse alterada por la resistencia a la insulina, que genera un incremento en la demanda, y esto puede llevar al agotamiento de las células que la producen (5).

En un bajo porcentaje, pueden aparecer otras variedades de diabetes que pueden corresponderse con algunos síndromes (como el síndrome de Cushing), con defectos genéticos (por ejemplo, la diabetes del adulto de inicio juvenil o MODY) o con algunos medicamentos como los glucocorticoides (6).

Estos tres tipos de diabetes constituyen las diabetes que son diagnosticadas fuera de la gestación, y por eso, también son denominadas diabetes pregestacionales. Los distintos tipos

de diabetes pregestacionales se diferencian de la diabetes gestacional (DG) en que la DG es diagnosticada por primera vez durante el embarazo y será la base fundamental del siguiente capítulo.

3.1.4. Síntomas

Los síntomas más típicos de la DM son los correspondientes a “las 3 P”: polidipsia, polifagia y poliuria. La polidipsia se debe a la deshidratación celular en consecuencia de un aumento de la concentración de la glucosa. Además, también está relacionado con la poliuria, síntoma que aparece por el mismo motivo. El aumento de la glucosa hace que los glomérulos filtren más de lo que el túbulo renal puede reabsorber. La polifagia es debida a la utilización de las reservas de grasa y proteínas por la falta de insulina. Esto genera sensación de hambre en el paciente y una posible pérdida de peso involuntaria.

No obstante, pueden darse otros síntomas clásicos que pueden ser fácilmente atribuibles a esta enfermedad. Entre ellos están la fatiga, visión borrosa, infecciones frecuentes, problemas en la cicatrización de heridas, parestesias... En muchas ocasiones, estas afecciones son las que llevan a las personas con DM2 a acudir al médico y es entonces cuando se les detecta la enfermedad (5).

3.1.5. Complicaciones

La diabetes puede tener complicaciones agudas y crónicas que, si no son tratadas, pueden poner en riesgo la vida del paciente. Entre las complicaciones agudas se incluyen la cetoacidosis diabética, el estado hiperosmolar hiperglucémico y las hipoglucemias. Entre las complicaciones crónicas se encuentran diversos trastornos micro y macrovasculares, trastornos en la motilidad gastrointestinal y úlceras en el pie (5).

3.1.6. Diagnóstico

Los criterios que han de cumplirse para el diagnóstico de DM son (7):

- Glucosa plasmática en ayuno ≥ 7.0 mmol/L = ≥ 126 mg/ dL
- Síntomas de diabetes más una glucemia aleatoria ≥ 11.1 mmol/L = ≥ 200 mg/ dL
- Glucosa plasmática en 2 h ≥ 11.1 mmol/L = ≥ 200 mg/ dL en una prueba de tolerancia a la glucosa oral con una dosis de 75 g
- Hemoglobina A_{1c} $>6.5\%$. La A1C se refiere a la glucosa que se ha unido a una molécula de hemoglobina dependiendo de la concentración sanguínea de glucosa. Esta prueba representa los niveles de glucosa en sangre de los últimos tres meses.

3.2. Diabetes en la mujer embarazada

La Federación Internacional de la Diabetes estima que alrededor de 20 millones de mujeres embarazadas (el 16% de los embarazos) han sufrido algún tipo de hiperglucemia. También aproxima que el 84% de esos casos sean debidos a una DG, lo que corresponde a un total de 16,8 millones de embarazos (2). La existencia de diabetes durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo en la aparición de complicaciones, independientemente del tipo de diabetes de la que se trate.

DIABETES PREGESTACIONAL

Por una parte, en la diabetes pregestacional es importante que la mujer sea consciente de que padece la enfermedad y que sepa cómo tratarla. Del mismo modo, si se está planeando un embarazo, será necesario ayudar a los futuros padres a tener un adecuado control preconcepcional, con el fin de reducir al máximo posible los riesgos que puedan aparecer en el bebé y en la madre. El objetivo de informar sobre la importancia de la planificación del embarazo en mujeres que padecen diabetes reside en que los niveles de glucosa puedan mantenerse estables durante todo el embarazo, por la influencia que tiene la diabetes sobre el embarazo, y viceversa (8).

DIABETES GESTACIONAL

La diabetes gestacional engloba distintos niveles de intolerancia a la glucosa siempre que se cumplan los criterios diagnósticos. Se observa por primera vez durante la gestación, independientemente de su abordaje terapéutico y de si persiste tras el parto o no. No es de extrañar que la DG constituya la mayoría de las diabetes que se dan en las mujeres embarazadas ya que los cambios que se dan durante el embarazo son por sí mismos diabetogénicos (9).

3.2.1. Diabetes gestacional

EMBARAZO Y DESARROLLO DE LA DG

Durante el embarazo, la mujer gestante sufre cambios anatómicos y fisiológicos que generan un ambiente diabetógeno y puede resultar en la aparición de una DG, puesto que estos cambios engloban modificaciones en el metabolismo de la glucosa. Los requerimientos de glucosa por parte del feto van cambiando según avanza la gestación, y la mujer embarazada ha de adaptarse a esas necesidades.

Durante la primera fase de la gestación, los requerimientos energéticos del feto son menores que en la segunda parte, fase en la cual el feto necesita de mayores concentraciones de glucosa para crecer. Durante esta segunda mitad, aumenta la concentración de hormonas

hiperglucemiantes producidas por la placenta (cortisol, progesterona, lactógeno placentario humano y prolactina) que aumentan la concentración de glucosa en sangre para cubrir los requerimientos del feto. A pesar de ser una cuestión no del todo esclarecida, parece que estas hormonas son las principales “culpables” de generar una resistencia a la insulina, de forma que los receptores de insulina no son capaces de activarse y, por lo tanto, no permiten la entrada de glucosa al interior celular: la glucosa queda en sangre (8).

DIAGNÓSTICO CONTROVERTIDO

El cribado para identificar y tratar la DG se realiza, en general, entre las semanas 24 y 28 del embarazo mediante la prueba de O’Sullivan (prueba de sobrecarga oral de la glucosa con 50 gramos de glucosa).

Se considera un cribado positivo si la mujer embarazada presenta un nivel de glucemia ≥ 140 mg/dL. En este caso, según la Fundación redGDPS, si el cribado resulta positivo, el diagnóstico se realiza mediante la prueba de sobrecarga oral de glucosa con 100 gramos de glucosa y se establecen diferentes puntos de corte para los niveles de glucosa (en ayunas, 1 hora, 2 horas y 3 horas tras la administración oral de glucosa) (10).

Se considerarán diabéticas a aquellas mujeres que cumplan dos o más de los siguientes criterios:

- Glucosa basal ≥ 105 mg/dL
- Glucosa tras 1 hora desde la administración ≥ 190 mg/dL
- Glucosa tras 2 horas desde la administración ≥ 165 mg/dL
- Glucosa tras 3 horas desde la administración ≥ 145 mg/dL.

No obstante, estos criterios diagnósticos son motivo de controversia, ya que no ha sido establecido un método universal, y diferentes asociaciones (como la Asociación Americana de Diabetes) utilizan valores que varían de los recién indicados (6).

En 2008, se realizó el estudio HAPO (estudio prospectivo y observacional) mediante el cual se pretendía poner de manifiesto que unos niveles más altos de glucosa en sangre pueden suponer riesgos a pesar de que la mujer no llegue a los límites para ser diagnosticada como diabética. En el estudio, se encontró una asociación positiva entre los niveles de glucosa y los resultados que se estudiaban (como el peso del recién nacido/a, la hipoglucemia neonatal, parto prematuro...), de forma que mayores niveles de glucemia se asociaban a una mayor frecuencia de aparición de complicaciones. Además, también se pudo evidenciar la ambigüedad que supone no tener unos criterios diagnósticos comunes que establezcan el límite por debajo del cual las complicaciones se vean sustancialmente reducidas (11).

A raíz de dicho estudio, la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG), propuso unos límites para unificar el criterio diagnóstico de la DG, haciéndolo además en un solo paso. No obstante, el Grupo Español de Diabetes y Embarazo no considera cambiar el criterio diagnóstico utilizado en España (10, 12).

3.2.2. Complicaciones

EFECTO DEL EMBARAZO SOBRE LA DIABETES

Por un lado, siendo el embarazo un estado diabetógeno en sí mismo, se facilita la aparición de DG. Además del riesgo que supone padecer DG *per se*, diversos estudios han asociado la DG al desarrollo de diabetes (sobre todo de tipo 2) desde el momento del parto hasta los 5 años posteriores. Por lo tanto, la DG parece constituir un factor de riesgo para el futuro desarrollo de diabetes (6).

Por otro lado, la paciente puede sufrir una diabetes pre-gestacional. En este caso y teniendo en cuenta también los cambios que ocurren en el embarazo que favorecen la aparición de diabetes, las complicaciones agudas verán aumentada su frecuencia de aparición, siendo la cetoacidosis diabética una complicación aguda grave que puede provocar muerte tanto del feto como de la madre. Las complicaciones crónicas (como las nefropatías y las retinopatías, entre otras) se verán agravadas (12).

EFECTO DE LA DIABETES SOBRE EL EMBARAZO

EN LA MADRE:

No controlar los niveles de glucemia en sangre, puede conllevar a que la madre sufra infecciones (sobre todo del aparato genito-urinario), preeclampsia (presión arterial alta inducida por el embarazo), polihidramnios (excesivo líquido amniótico) y amenaza de parto prematuro (12).

EN EL FUTURO BEBÉ:

En este grupo de complicaciones se engloban tanto las embriopatías diabéticas como las fetopatías diabéticas (12).

3.3. Tratamiento

Con el fin de evitar y controlar la enfermedad, es importante conocer las bases del tratamiento de la diabetes.

3.3.1. Tratamiento no farmacológico

La estrategia fundamental que ha de instaurarse en todos los casos de pacientes con diabetes, comprende la educación diabetológica, la dieta y el ejercicio físico.

EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA

Desde un abordaje multidisciplinar, es importante cerciorarse de que la persona diabética conoce la enfermedad que padece. Aquel paciente que ha adquirido educación diabetológica y que entiende el objetivo del tratamiento, los riesgos que conlleva no controlar la enfermedad, etc... presenta una mayor adherencia al tratamiento, así como un menor desarrollo de complicaciones diabéticas. De hecho, las complicaciones que pueden desarrollarse por no conocer la diabetes y cómo controlarla, multiplican por cuatro su riesgo de aparición (13).

Además, en el caso de mujeres ya diabéticas y fértiles, resulta imprescindible que conozcan la importancia de evitar el embarazo mientras los niveles glucémicos no estén bajo control. Las mujeres deben estar al tanto de las repercusiones de la enfermedad y deben establecer una buena relación con la misma.

DIETA

Según la ADA (6), la dieta de las mujeres con diabetes ha de proporcionar las calorías suficientes para la madre y el feto. No es diferente a la dieta recomendada a mujeres no diabéticas, con un aporte calórico individualizado basado en una dieta equilibrada. No obstante, ha de tenerse en cuenta que la ingesta de carbohidratos en mujeres con diabetes puede alterar los niveles glucémicos postprandiales (6).

EJERCICIO FÍSICO

La actividad física ejecutada de manera moderada y vigilada es considerada un factor que puede ayudar en el control de la diabetes. Varios meta-análisis realizados evidenciaron que el hecho de realizar ejercicio físico durante el embarazo disminuye el riesgo de desarrollar DG (5, 6, 12, 14).

La educación diabetológica y el control de la dieta y del ejercicio físico puede usarse en beneficio de las pacientes no diabéticas y diabéticas con la finalidad de prevenir el desarrollo o empeoramiento de la diabetes, respectivamente. Tanto es así, que los tres resultan ser una base fundamental en el tratamiento de la diabetes.

3.3.2. Tratamiento farmacológico

Si las medidas anteriores resultan no ser suficientes para controlar la enfermedad, se insta el tratamiento farmacológico, sin revocar el tratamiento no farmacológico y haciendo hincapié en la importancia de seguir ambos abordajes terapéuticos.

Dentro de los fármacos antidiabéticos, se encuentran dos tipos de fármacos: las insulinas y los antidiabéticos orales.

INSULINAS:

Los preparados de insulina se utilizan para tratar a los pacientes con diabetes tipo 1 dada la ausencia en la liberación de insulina que padecen. Además, también se utiliza para tratar a un tercio de los diabéticos de tipo 2 y a las mujeres embarazadas (no atraviesan la barrera placentaria (6)). Las insulinas pueden clasificarse según la duración del efecto en insulinas muy rápidas, rápidas, intermedias, lentas y muy lentas (Figura 1) (6).

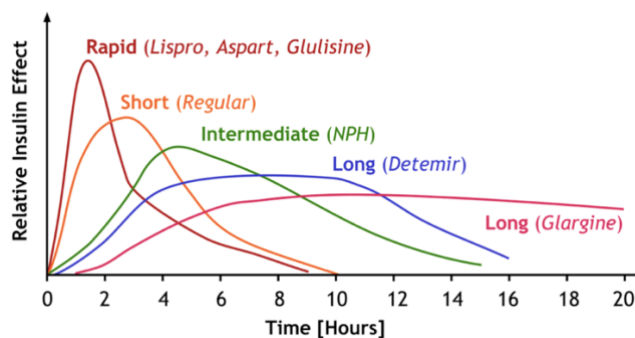


Figura 1: Efecto de las insulinas a lo largo del tiempo

En la imagen se refleja el efecto de las insulinas según su duración a lo largo del tiempo.
Tomado de: <https://www.tldrpharmacy.com/content/diabetes-management-part-1-everything-insulin>

Insulinas muy rápidas

Dentro de las insulinas muy rápidas, se encuentran las insulinas lispro, aspart y glulisina. Las tres son análogas de insulina humana con variaciones en la secuencia aminoacídica de una de sus cadenas. Esas modificaciones suprimen la propensión que tiene la insulina para auto-agregarse, y de esta forma, se consigue una absorción más rápida y un pico de acción máximo antes que con la insulina humana. Por eso, estas insulinas son muy útiles para controlar la glucemia postprandial (15).

La insulina lispro (Humalog ®) se considera segura durante el embarazo. Diversos estudios retrospectivos han demostrado que lispro consigue normalizar los niveles de glucosa durante el embarazo (16). En estos estudios, pese a no utilizar controles, el análisis de la proporción de complicaciones en mujeres medicadas con lispro, realizado con un gran número

de mujeres expuestas al fármaco, no demuestra efectos detectables atribuibles al uso de la medicación.

La **insulina aspart** (NovoLog ®) también es considerada como una insulina segura durante el embarazo. En un ensayo clínico controlado aleatorizado realizado en 2007 a 322 mujeres embarazadas, se demostró que la insulina Aspart resultaba eficaz durante el embarazo y que resultaba tan segura como la insulina humana (17).

La administración de **insulina glulisina** (Apidra ®) cuenta con menos estudios. En un análisis que se llevó a cabo en 2015, donde se recogieron casos de mujeres embarazadas que utilizaban glulisina como tratamiento antidiabético, no se encontraron asociaciones causales entre la administración del fármaco y la aparición de malformaciones (18).

Insulina rápida

La **insulina regular** (Humulin ®) no tiene ninguna modificación con respecto a la insulina humana. Está formada por una disolución de cristales insulina-zinc y se presenta en forma de hexámeros (6). Tras la administración, esos hexámeros tienen que disociarse, y eso hace que tenga un inicio de acción más lento, un pico máximo más bajo y una mayor duración que las insulinas muy rápidas. A pesar de resultar segura, varios estudios demuestran que no es tan adecuada como las anteriores (aunque también esté indicada) para el mantenimiento de la glucemia postprandial por ser más difícil de controlar ya que se absorbe con más lentitud y después acaba produciendo hipoglucemias (17, 19).

Insulinas intermedias

La **insulina NPH** (Neutral Protamine Hagedorn) es una insulina isófana humana obtenida a partir de partículas de insulina combinada con zinc y protamina. La absorción de esta insulina resulta ser más impredecible, pero dada su lenta disolución se absorbe más tardíamente y su concentración en sangre es más mantenida en el tiempo (19). Esto hace que la insulina NPH se utilice para la glucemia basal. Puesto que se trata de insulina humana a la que se le ha agregado una proteína, la insulina NPH es utilizada como control en los estudios para estudiar la eficacia y seguridad de otros tratamientos (20).

Insulinas lentas

Las insulinas glargina, detemir y degludec se utilizan para controlar la glucemia basal permitiendo un buen mantenimiento de la glucemia a lo largo de todo el día y disminuyendo el riesgo de hipoglucemias. Son análogos de insulina que han sufrido modificaciones en sus cadenas con respecto a la insulina humana con la finalidad de cambiar la cinética y retardar su absorción (15).

La **insulina glargina** (Lantus ®) no cuenta con estudios que asocien su administración con efectos adversos durante el embarazo. La glargina también ha demostrado ser eficaz, disminuyendo los picos glucémicos tras las comidas y las hipoglucemias nocturnas, y sin incrementar los riesgos de sufrir complicaciones (21).

El tratamiento con la **insulina detemir** (Levemir ®) se considera una vez evaluado el beneficio frente al riesgo. No obstante, y tras el análisis de los resultados obtenidos a lo largo de los años, se considera una insulina segura y eficaz durante el embarazo. En 2012, se realizó un estudio clínico controlado abierto y aleatorizado con 310 embarazadas diabéticas, que confrontó la eficacia de detemir frente a NPH, concluyendo que eran comparables en eficacia (19). En este estudio, se observó que las mujeres tratadas con detemir tenían valores de glucosa plasmática en ayunas considerablemente más bajos que los valores de aquellas a las que se les administraba NPH, pero no se detectaron diferencias significativas en el número de hipoglucemias. Un estudio aleatorizado realizado con 240 mujeres y publicado en 2020 (comparando también detemir frente a NPH), además de apoyar los resultados del ensayo anterior, concluyó que el número de hipoglucemias en el grupo de detemir fue significativamente más bajo que en el grupo de NPH, ya que con detemir se conseguía controlar el nivel glucémico antes y más eficazmente (20).

La **insulina degludec** (Tresiba ®) no cuenta con ensayos clínicos aleatorizados que hayan estudiado su seguridad. No obstante, existen casos reportados en los que se ha administrado degludec a mujeres diabéticas para controlar la glucemia. En 2017, se analizaron dos casos de mujeres embarazadas que fueron tratadas con degludec durante la embriogénesis (aunque luego se les instauró otro tratamiento) y los bebés de las dos mujeres carecían de malformaciones congénitas (22). En 2018, se reportaron 3 casos de mujeres embarazadas a las que se les administró degludec puesto que terapias con otras insulinas no habían funcionado, y además de controlar la glucemia, no se notificaron complicaciones (23). En noviembre de 2019, se reportó un caso en el que una diabética embarazada sin haberlo planeado, fue tratada con degludec por decisión propia y, aunque se le tuvo que realizar una cesárea de urgencia en la semana 35, el bebé nació sin malformaciones congénitas (24).

HIPOGLUCEMIANTES ORALES:

Los hipoglucemiantes orales o antidiabéticos orales (AO) se utilizan como tratamiento de la diabetes tipo 2 en monoterapia, juntos o en combinación (sin dejar a un lado el tratamiento no farmacológico). Dentro de este grupo de fármacos se engloba a la metformina, biguanida que es considerada como fármaco de elección, y a otros antidiabéticos clasificados según su mecanismo de acción.

Fármacos que reducen la resistencia a la insulina

En este grupo se encuentran las **biguanidas** y las **tiazolidindionas**.

-La metformina es una biguanida que tiene un mecanismo de acción que no está del todo esclarecido. Parece ser un mecanismo extrapancreático debido a que su efecto principal consiste en reducir la gluconeogénesis a nivel hepático. En embarazadas, la decisión de administrar metformina es todavía motivo de controversia.

La mayoría de los investigadores concluyen que la metformina no está asociada a un mayor riesgo de complicaciones en comparación con el tratamiento con insulina (25). Sin embargo, otros detectan un mayor riesgo de sufrir complicaciones con metformina (aunque no se ha elucidado si esas complicaciones se deben al fármaco o al mal control glucémico que sufren las pacientes) (26). En todo caso, el paso de la metformina a través de la placenta (6) y la ausencia de estudios a largo plazo controlando las posibles complicaciones en el/la recién nacido/a hace que todavía, en muchas ocasiones, este tratamiento genere escepticismo.

-La pioglitazona es un sensibilizador a la insulina que forma parte del grupo de las tiazolidindionas. La pioglitazona aumenta el número de transportadores de glucosa GLUT-4 en el tejido muscular y adiposo (19). Esto favorece la captación de glucosa en esos tejidos y la liberación de insulina. Además, reduce la síntesis de glucosa desde el hígado.

No se dispone de estudios en mujeres embarazadas que describan los efectos de la pioglitazona durante el embarazo como tratamiento antidiabético. Sin embargo, la pioglitazona ha sido estudiada como tratamiento de ovarios poliquísticos en nueve mujeres infértiles. Siete de ellas se quedaron embarazadas tras las 11 primeras semanas de administración de pioglitazona. Tres de ellas dieron a luz a niños sanos sin complicaciones, una seguía embarazada al finalizar el estudio y las otras tres sufrieron abortos (27).

Estimulantes de la liberación de insulina

Dentro de este grupo se encuentran las **sulfonilureas**, las **meglitinidas**, los **inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4)** y los **análogos de GLP-1**.

-Las sulfonilureas (SU) incluyen a la glibenclamida, la glipizida, la glimepirida y la gliclazida. Estos fármacos, que atraviesan la barrera placentaria, inhiben los canales de potasio sensibles a ATP al unirse a la subunidad SUR 1 del canal de K⁺ que actúa como receptor de las sulfonilureas (6). Esa unión inhibe el canal de K⁺ y, en última instancia, incrementa la liberación de insulina. Además, reducen la secreción de glucagón como respuesta al aumento de insulina, que inhibe su liberación.

La glibenclamida, también conocida como gliburida, es una sulfonilurea de segunda generación. Un meta-análisis realizado en 2015 concluyó que la gliburida resultaba ser

claramente inferior que la metformina y la insulina durante el embarazo, por aumentar el peso al nacer, la hipoglucemia neonatal y la macrosomía fetal (28). No obstante, en el estudio aleatorizado más recientemente publicado (2020) se cuantificó la relación entre la concentración de fármaco en la sangre del cordón umbilical con el riesgo de padecer hipoglucemias neonatales (una mayor concentración aumentaba el riesgo). Ante tal evidencia, el estudio ha puesto de manifiesto la importancia de suprimir el tratamiento antes del parto con el objetivo de reducir la incidencia de hipoglucemias neonatales. Teniendo esa pauta en consideración, el estudio permite barajar la gliburida con tratamiento antidiabético durante el embarazo después de la metformina (29). Todo esto hace que con este fármaco también exista controversia en cuanto a la administración durante el embarazo, ya que en algunos estudios los efectos adversos se atribuyen al tratamiento con AO y en otros se cree que son debidos al inadecuado control de la glucemia. La glimepirida, la glipizida y la gliclazida (también de segunda generación) no cuentan con estudios controlados realizados en embarazadas.

-Las meglitinidas incluyen la repaglinida y la nateglinida y también son secretagogos de insulina, aunque de efecto más rápido. Estos fármacos estimulan la liberación de insulina a través de la inhibición de los canales de K⁺ sensibles a ATP aunque por un sitio diferente a donde se unen las sulfonilureas. De manera similar a las sulfonilureas, las meglitinidas reducen la glucemia y, como su efecto máximo aparece al de una hora de su administración, son útiles para controlar la glucemia postprandial (19).

Los datos existentes sobre estos fármacos durante el embarazo son limitados. Se han reportado casos de mujeres embarazadas que han sido tratadas con repaglinida durante las primeras semanas de embarazo. A estas mujeres se les cambió el tratamiento por insulina, pero no se observaron complicaciones, malformaciones o casos de macrosomía asociados al uso de la glinida (30).

-Los iDPP-4 son fármacos que inhiben la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP4). Esta enzima es la encargada de degradar la GLP-1 (incretina secretada cuya función consiste en estimular la liberación de insulina e inhibir la de glucagón). Con los fármacos que inhiben la DPP4 se consigue incrementar la concentración de GLP-1 y, consecuentemente, un aumento de insulina. En este grupo están comprendidas la sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina y vildagliptina (19). No existen datos acerca del tratamiento con iDPP-4 en mujeres embarazadas.

-Los análogos de GLP-1 incluyen a la exenatida, lixisenatida, liraglutida y a la dulaglutida. Por sus características farmacocinéticas, las dos primeras se utilizan para controlar la glucemia prandial y las dos siguientes para controlar la glucemia en ayunas (31). El péptido

GLP-1 estimula la liberación de insulina e inhibe la de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico y genera sensación de saciedad. Estos fármacos que actúan como miméticos de esta incretina son resistentes a la acción de DPP-4 (enzima que la degrada) y tienen una semivida mayor que el propio GLP-1 (19). Se han reportado casos en los que la exposición a la exenatida y a la liraglutida durante las primeras semanas de embarazo no se asociaba a malformaciones congénitas (32, 33). Los demás fármacos pertenecientes a este grupo también carecen de evidencias en humanos, aunque en los estudios en animales se observan diversos efectos adversos (paladar hendido, alteraciones en el desarrollo...) cuando se administran sobre todo durante el periodo de organogénesis, incluso a concentraciones terapéuticas (39).

Fármacos que afectan a la absorción o excreción de glucosa

La acarbosa y el miglitol realizan su acción a nivel intestinal. Lo hacen retrasando la absorción de glucosa tras inhibir competitivamente a la α -glucosidasa, encargada de hidrolizar los glúcidos. Este enlentecimiento en la absorción de glucosa tras la ingesta, reduce la hiperglucemia postprandial (19). En cuanto a la acarbosa, un ensayo clínico aleatorizado la comparó frente al efecto y las complicaciones de la insulina y la gliburida durante el embarazo (34). En él se concluyó que la acarbosa podía ser una buena alternativa de tratamiento en los meses de gestación puesto que no se vieron complicaciones con respecto a los tratamientos con los que se le comparaba. A pesar de ello, y de ser eficaz en la mayoría de los pacientes, en muchos casos fue necesario reforzar la terapia o sustituirla por insulina. Aunque el uso de acarbosa se asocia a malestar gastrointestinal, tampoco se observó que el fármaco estuviera asociado a diferencias significativas en la incidencia de complicaciones durante el embarazo (35).

Inhibidores de la recaptación renal de glucosa

Una vez la glucosa se ha filtrado en el glomérulo y está en orina, es reabsorbida al plasma a nivel del túbulo proximal mediante los cotransportadores de sodio-glucosa 1 y 2 (SGLT1 y SGLT2 respectivamente, por sus acrónimos en inglés *sodium-glucose linked transporter*). Por lo tanto, inhibiendo los cotransportadores, se reduce la reabsorción de glucosa, favoreciendo su excreción a través de la orina y consiguiendo reducir la glucemia. En este grupo se incluyen la dapagliflozina, la canagliflozina y la empagliflozina (19).

Se ha reportado un caso de una mujer bajo tratamiento con empagliflozina y otros antidiabéticos durante las primeras semanas de embarazo (36). La gliflozina fue suspendida inmediatamente pero no se observaron malformaciones en su bebé. No obstante, no existen estudios bien diseñados en mujeres embarazadas, por lo que en general se desaconseja su uso.

Resulta patente la falta de evidencias y de datos que confirmen la seguridad de todos estos fármacos durante el embarazo. El tratamiento farmacológico de primera elección en mujeres embarazadas es la insulina, y será administrada cuando el nivel glucémico no se pueda controlar con dieta y ejercicio. Además de las insulinas, los fármacos que cuentan con más experiencia y que parecen no repercutir en el transcurso normal del embarazo son la metformina y la glibenclamida.

La dificultad de realizar estudios en embarazadas resulta evidente por razones éticas y legales recogidas en el artículo 8 del Real Decreto 1090/2015 del 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos (37), y en el artículo 33 del Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo del 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (38).

Dicha dificultad en el diseño de estudios trae consigo una escasez en la cantidad de información que, a su vez, genera una falta de certeza en la seguridad de los medicamentos que hace que se evite la administración de los fármacos en cuestión a mujeres embarazadas. Por eso, en muchos casos la experiencia está basada en casos recopilados o en la información procedente del estudio en animales (que no es siempre extrapolable), y no de ensayos diseñados para su estudio.

En el caso de la diabetes, las mujeres embarazadas son un grupo de riesgo que debe mantener sus niveles glucémicos bajo control incluso antes de la concepción. Por eso, es importante que se siga el tratamiento no farmacológico, e incluso farmacológico si fuera necesario. Dentro de este último, se tratará de prescribir el tratamiento de primera elección cuando la diabetes complique el embarazo. Sin embargo, es importante considerar en cada caso qué fármaco se elegirá dependiendo de cada mujer y su situación pre-gestacional.

En general, es importante ajustar las dosis de los tratamientos a cada mujer y de manera periódica a medida que transcurre la gestación. A pesar de que las hipoglucemias severas durante el embarazo son un riesgo importante y bien asociado a la terapia con insulina, estas se ven como la opción terapéutica favorita para tratar la diabetes durante el embarazo.

3.3.3. Agencias farmacéuticas

En el *Anexo 1* se puede observar lo que las diferentes agencias establecen para cada fármaco comparando su categorización según la FDA, la TGA, drugs.com, CIMA y BotPlus (39, 40, 41, 42, 43). Teniendo en cuenta la clasificación de la FDA y de la TGA (Tablas 1 y 2), los fármacos pueden estar clasificados, respectivamente, como:

Tabla 1: Categorías de la FDA y su definición

Categorías FDA	Definición
A	Estudios controlados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo fetal a lo largo del embarazo.
B	Estudios realizados en animales no han demostrado riesgo fetal, pero no existen estudios controlados en mujeres, Y los beneficios resultan aceptables a pesar del riesgo potencial. O estudios en animales han demostrado efectos adversos que no se han observado en estudios en mujeres.
C	Estudios de reproducción animal han mostrado efectos adversos en el feto, no hay estudios controlados en mujeres, Y los beneficios resultan aceptables a pesar del riesgo potencial. O no existen estudios en animales ni en mujeres.
D	Existen estudios que evidencian riesgo fetal basado en la experiencia, PERO el beneficio es mayor que el riesgo.
X	Estudios en animales o en mujeres han demostrado anomalías fetales. O existen estudios que evidencian riesgo fetal basado en la experiencia, Y el riesgo es mayor que el posible beneficio.

Tabla 2: Categorías de la TGA y su definición

Categorías TGA	Definición
A	Fármacos administrados a un gran número de mujeres embarazadas, sin un aumento en la frecuencia de malformaciones o efectos perjudiciales en el feto.
B1	Fármacos administrados a un número limitado de mujeres embarazadas, sin un aumento en la frecuencia de malformaciones o efectos perjudiciales en el feto. Estudios en animales no han evidenciado una mayor frecuencia de daño fetal.
B2	Fármacos administrados a un número limitado de mujeres embarazadas, sin un aumento en la frecuencia de malformaciones o efectos perjudiciales en el feto. Los estudios en animales son inadecuados o escasos, pero los datos disponibles no demuestran una mayor frecuencia de daño fetal.
B3	Fármacos administrados a un número limitado de mujeres embarazadas, sin un aumento en la frecuencia de malformaciones o efectos perjudiciales en el feto. Estudios en animales han demostrado una mayor frecuencia de daño fetal, aunque su significado resulta incierto en humanos.
C	Fármacos que han causado o se sospecha que causen efectos perjudiciales en humanos, sin llegar a causar malformaciones. Pueden ser efectos reversibles.
D	Fármacos que han causado o se sospecha que hayan causado o puedan causar una mayor incidencia de malformaciones fetales o daño irreversible.
X	Fármacos que, debido al elevado riesgo de causar daño fetal, no deberían usarse durante el embarazo.

La falta de datos y estudios existentes con los fármacos durante el embarazo genera una falta de unanimidad evidente en algunos casos.

La primera incongruencia encontrada aparece en el caso de la insulina detemir. En este caso, la FDA la considera de la categoría B y la TGA de la categoría A. A pesar de ello, de manera contradictoria y en el intento de recoger esta información, drugs.com informa de que detemir corresponde con una categoría B3 según la TGA. Además, resulta interesante que las referencias en AEMPS sobre esta insulina apunten a considerar su uso cuando el beneficio sea mayor que el riesgo ($B > R$). Mientras tanto, en otras insulinas de categorías inferiores según la FDA y la TGA (como la glargina), no se hace esa mención a iniciar el tratamiento cuando $B > R$. Esto también ocurre con la metformina. A pesar de ser un fármaco de categoría inferior *a priori*, en la ficha técnica consultada en la AEMPS, no se especifica que tenga que usarse una vez considerado el beneficio frente al riesgo.

En segundo lugar, la glibenclamida que, perteneciente a la categoría B según la FDA, en drugs.com se presenta como C. Según la FDA, está comprendida en una categoría superior que la glipizida, por ejemplo. Y, sin embargo, las advertencias de AEMPS y BotPlus son más estrictas en el caso de la glibenclamida que en el de la glipizida. Además, para un

mismo fármaco (glibenclamida) las recomendaciones son distintas según la fuente consultada. En este caso, según drugs.com puede administrarse si B>R, según la AEMPS no debe administrarse y según BotPlus debe evitarse su uso durante el embarazo.

Este último suceso también ocurre con los fármacos pertenecientes al grupo de los iDPP-4. Además de que drugs.com no recoge la categoría de la FDA a la que la sitagliptina está asignada, en el caso de este antidiabético, también es relevante destacar que las recomendaciones de drugs.com, AEMPS y Botplus son distintas.

En el caso de las advertencias manifestadas en las fichas técnicas (AEMPS) de la dulaglutida y la lixisenatida, en ambos casos se menciona que “los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción”. Teniendo esta frase en común, la ficha técnica de la dulaglutida concluye que “no se recomienda el uso de dulaglutida durante el embarazo”, mientras que en la de la lixisenatida se establece que “no debe utilizarse durante el embarazo”. En el sentido más estricto de estas oraciones, no recomendar un fármaco no es igual que ordenar que no se utilice.

Algo parecido ocurre en el caso de tres fármacos pertenecientes al grupo de las SU: glipizida, glimepirida y gliclazida. A pesar de no constar con estudios en mujeres y de no hacerse referencia a ningún ensayo en las fichas técnicas de la AEMPS, cada uno cuenta con una recomendación. Según esta agencia, la glipizida debe utilizarse cuando “el potencial beneficio justifique el riesgo para el feto”, la glimepirida “no debe utilizarse” y sobre la gliclazida dice que “como medida de precaución, es preferible evitar el uso de gliclazida durante el embarazo”.

La acarbosa también cuenta con información ambigua en cuanto a su administración durante el embarazo. La AEMPS ha propuesto que la falta de información en humanos hace que la acarbosa no deba ser administrada. Sin embargo, esa misma falta de información en la AEMPS en lo relativo a otros fármacos como la alogliptina hace que simplemente se advierta sobre la precaución de su uso durante el embarazo y se evite su administración.

Por último, resulta confusa la información acerca de la dapagliflozina, especialmente en el caso de la advertencia en Botplus. Según esta plataforma, se consideraría el uso de dapagliflozina siempre que el B>R. Sin embargo, las demás fuentes de información apuntan a que su utilización no está recomendada durante el embarazo.

Las diferentes agencias y bases de datos, no siguen los mismos criterios para clasificar los fármacos y, en ocasiones, el razonamiento para hacerlo dentro de una misma organización resulta inextricable. Todas las contradicciones que pueden observarse ilustran de alguna manera la falta de información relativa a la administración de estos fármacos durante el embarazo. Por eso, sería interesante que existiese un criterio aceptado que regulara la clasificación de los fármacos y su riesgo durante el embarazo. Mientras tanto, es necesario

informar a las pacientes de los riesgos y considerar la posible laxitud del tratamiento en cada caso y según cada mujer.

4. Conclusiones

1) La diabetes es una enfermedad con una importante incidencia y prevalencia a nivel mundial que requiere que los pacientes afectados por ella conozcan la enfermedad y la mantengan bajo control. Para conseguirlo, el tratamiento no farmacológico es un eslabón importante que debe estar presente y que en ocasiones deberá ser reforzado con tratamiento farmacológico.

2) Esta enfermedad también ocurre en embarazadas, pero por su idiosincrasia, la gestación impide el diseño de estudios que puedan esclarecer la seguridad de los tratamientos farmacológicos. En la elaboración de este trabajo se ha tratado de analizar la realidad de padecer diabetes durante el embarazo haciendo hincapié en la importancia de mantener esta patología bajo control; para ello, a veces resulta inevitable recurrir al uso de fármacos por lo que se han examinado los estudios de los diferentes antidiabéticos en este grupo poblacional. De esta forma se ve cumplido el objetivo general propuesto al inicio del trabajo.

3) La recopilación de esta información demuestra que existe una indudable falta de información sobre los fármacos que, a su vez, es la responsable de las limitaciones que existen a la hora de administrarlos. En general, los fármacos antidiabéticos de primera línea para mujeres en gestación son aquellos con más experiencia clínica y que han demostrado no atravesar la barrera placentaria: las insulinas.

4) En cualquier caso, todos los pacientes que se interesen por su enfermedad pueden consultar gran cantidad de información en bases de datos y plataformas web que en ocasiones puede resultar confusa. Por eso, es imprescindible acudir a los profesionales sanitarios a fin de poder estudiar, interpretar y aplicar de manera individualizada en cada mujer aquello que necesite.

Este trabajo me ha permitido investigar sobre la diabetes y sobre los fármacos utilizados para su tratamiento durante el embarazo y, a través de su realización, he reforzado la importancia de individualizar los tratamientos. Además, haber tenido que interpretar los resultados obtenidos, las conclusiones recogidas en cada fuente y la escasez de información, me ha otorgado la posibilidad de acentuar mi pensamiento crítico.

5. Bibliografía

- (1) Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2020 [consulta, 10/10/2020]. Notas descriptivas: diabetes. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/diabetes>
- (2) International Diabetes Federation. [Internet]. Bruselas, Bélgica: 2020 [consulta, 10/10/2020]. IDF Europe members: Spain. Disponible en: <https://www.idf.org/our-network/regions-members/europe/members/159-spain.html>
- (3) Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@betes study. Sci Rep. 2020; 10 (2765): 1-9.
- (4) Feduchi E, Romero C, Yáñez E, Blasco I, García-Hoz C. Bioquímica: conceptos generales. 2ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015.
- (5) Sally Gerard. Diabetes mellitus y el síndrome metabólico. En: Grossman S., Porth C. Porth Fisiopatología: alteraciones de la salud, conceptos básicos. 9ª edición. Barcelona: Wolters Kluwer Health España, Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 1303-1332.
- (6) Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J, Jameson J, editores. Harrison Manual de Medicina. 18ª edición. México: McGraw-Hill; 2013.
- (7) Riddle M, Bakris G, Blonde L, Boulton A, D'Alessio D, DiMeglio L, et al., American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. ADA. 2020; 43 (1): 1-212.
- (8) American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2003; 26 (1): 103-105.
- (9) Cabero L, González N, Cerqueira M, Doménech E, Jañez M, Mozas J, et al. Diabetes y Embarazo. En: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Documentos de Consenso. Madrid; 2004. p. 125-162.
- (10) Alemán J, Artola S, Ávila L, Barrot J, Barutell L, Benito B, et al., Fundación redGDPS. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la redGDPS. España: 2018.
- (11) The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome. N Engl J Med. 2008; 358 (19): 1991-2002.
- (12) Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Cabero L., director. Tratado de Ginecología y Obstetricia. Medicina materno-fetal. 2º tomo. 2ª edición. España: Editorial Médica Panamericana; 2013.
- (13) Sil K, Kumar B, Pal S, Mandal L. A Study on Impact of Education on Diabetic Control and Complications. NJMR. 2020; 10 (1): 26-29.
- (14) Russo L, Nobles C, Ertel K, Chasan-Taber L, Whitcomb B. Physical Activity Interventions in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2015; 125 (3): 576-582.

- (15) Tibaldi J. Evolution of Insulin: From Human to Analog. *Am J Med.* 2014; 127 (10): 25-38.
- (16) Garg S, Frias J, Anil S, Gottlieb P, MacKenzie T, Jackson W. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes: glycemic control and maternal and fetal outcomes. *Endocr Pract.* 2003; 9 (3): 187-93.
- (17) Mathiensen E, Kinsley B, Amiel S, Hellen S, McCance D, Duras S, et al. Maternal Glycemic 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 (4): 771-776.
- (18) Dodez Z, Vanechanos D, Oster M, Landgraf W, Lin S. Insulin Glulisine in pregnancy- Experience from Clinical Trials and Post-marketing Surveillance. *Eur Endocrinol.* 2015; 11 (1): 17-20.
- (19) Brenner G, Stevens C. *Farmacología Básica.* 5ª edición. Barcelona: Elsevier; 2019.
- (20) Ji J, He Z, Yang Z, Mi Y, Guo N, Zhao H, et al. Comparing the efficacy and safety of insulin detemir versus neutral protamine Hagedorn insulin in treatment of diabetes during pregnancy: a randomized, controlled study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; 8 (1): 1-6.
- (21) Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 292 (1): 749-756.
- (22) Milluzzo A, Tumminia A, Scalisi N, Frittitta L, Vigneri R, Sciacca L. Insulin degludec in the first trimester of pregnancy: Report of two cases. *J Diabetes Investig.* 2018; 9 (3): 629-631.
- (23) Hiranput S, Ahmed S, Macaulay D, Azmi S. Successful Outcomes with Insulin Degludec in Pregnancy: A Case Series. *Biabetes Ther.* 2019; 10 (1): 283-289.
- (24) Roman A, Builes C, Aristazabal A. Exposure to Degludec During Pregnancy: A Case Report. *Cureus.* 2019; 11 (7): 1-4.
- (25) Lin S, Chang S, Kuo C, Lin W, Chiou M, Huang Y. Association of pregnancy outcomes in women with type 2 diabetes treated with metformin versus insulin when becoming pregnant. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020; 20 (1): 2-8.
- (26) Panchaud A, Rousson V, Vial T, Bernard N, Baud D, Amar E, et al. Pregnancy outcomes in women on metformin for diabetes or other indications among those seeking teratology information services. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84 (3): 568-578.
- (27) 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): 709-713.

- (28) Balsells M, García A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015; 350 (1): 1-89.
- (29) Bouchghoul H, Alvarez J, Verstuyft C, Bouyer J, Senat M. Transplacental transfer of glyburide in women with gestational diabetes and neonatal hypoglycemia risk. *PloS One*. 2020; 15 (5): 1-12.
- (30) Napoli A, Ciampa F, Colatrella A, Fallucca F. Use of Repaglinide During the First Weeks of Pregnancy in Two Type 2 Diabetic Women. *Diabetes Care*. 2006; 29 (10): 2326-2327.
- (31) Aylwin C. Nuevos fármacos en Diabetes Mellitus. *Rev Med Clin Condes*. 2016; 27 (2): 235-256.
- (32) Greco D. Normal pregnancy outcome after first-trimester exposure to liraglutide in a woman with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2015; 32 (10): 29-30.
- (33) Williams J, Pomeroy N, Pop-Busul R, Lash R, Douyon L, Chames M, et al. Case report: Exenatide Use During Pregnancy. *Endocrinologist*. 2009; 19 (3): 119-121.
- (34) Bertini A, Silva J, Taborda W, Becker F, Lemos F, Zucco J, et al. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J Perinat Med*. 2005; 33 (6): 519-523.
- (35) Villarreal J, Adame L, Maldonado J, Guzman A, Trevino O, Gonzalez J, et al. A randomized controlled trial comparing acarbose vs. insulin therapy for gestational diabetes in individuals with inadequate glycemic control by diet alone. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2020; 47 (4): 552-555.
- (36) Formoso G, Ginestra F, Di Dalmazi G, Consoli A. Empaglifozin, metformin and insulin degludec, during pregnancy: a case report. *Acta Diabetol*. 2018; 55 (1): 759-761.
- (37) Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. *Boletín Oficial del Estado*, N. 307 (24 de diciembre de 2015).
- (38) Reglamento (UE) nº536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. *Official Journal of the European Union*, N. 536/2014 (14 de abril 2014).
- (39) FDA. U.S. Food & Drug Administration [Internet]. Washington: U.S. Department of Health and Human Services; 1979- [consulta, 15/12/2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs>
- (40) TGA. Therapeutic Goods Administration [Internet]. Australia: Australian Government; 1989- [consulta, 16/12/2020]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database#searchname>

- (41) Drugs.com [Internet]. Texas; 2000- [consulta, 18/12/2020]. Disponible en: <https://www.drugs.com/#>
- (42) CIMA AEMPS [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Gobierno de España; 1997- [consulta, 19/12/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- (43) BotPlus [Internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2020- [consulta, 20/12/2020]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>

6. Anexos

Anexo nº1: INFORMACIÓN RELATIVA A LA ADMINISTRACIÓN DE LOS ANTIDIABÉTICOS SEGÚN DIFERENTES FUENTES

	FCO	FDA	TGA	Drugs.com	FT AEMPS	Bot+	¿COHERENTE?
INSULINAS							
<i>Muy rápido</i>	Lispro	B	A	Aceptable (TGA:A/ FDA:?)	OK	Autorizado	
	Humalog						
	Aspart	B	A	Aceptable (TGA:A/ FDA:?)	OK	Autorizado	
	NovoLog, Fiasp						
	Glulisina	C	B3	B>R (TGA:B3/ FDA:C)	Advierte de que los estudios no muestran riesgo	B>R	
	Apidra						
<i>Rápido</i>	Ins. Regular	B	-	(TGA:?:/ FDA:?)	OK	Autorizado	
	Humulin R, Actrapid						
<i>Medio</i>	NPH	B	-	(TGA:?:/ FDA:B)	OK	Autorizado	
	NPH es la que más se utiliza. Humulin N						
<i>Lentas</i>	Glargina	C	B3	B>R (TGA:B3/ FDA:?)	Advierte de que los estudios no muestran riesgo	B>R	
	Lantus						
	Detemir	B	A	B>R (TGA:B3/ FDA:B)	B>R	B>R	
	Levemir						
	Degludec	C	B3	B>R (TGA:B3/ FDA:?)	Sin experiencia clínica	B>R	
	Tresiba						

		FDA	TGA	Drugs.com	FT AEMPS	Bot+	¿COHERENTE?
HO							
<i>Menos resis.</i>							
	Metformina	B	C	B>R (TGA:C/ FDA:?)	Advierte de que los estudios no muestran riesgo	Evitar	
	Glucophage						
	Pioglitazona	C	B3	B>R (TGA:B3/ FDA:?)	No administrar	Evitar	
	Actos						

		FDA	TGA	Drugs.com	FT AEMPS	Bot+	¿COHERENTE?
Más secr.							
<i>SU</i>	Glibenclamida	B	C	CI o B>R (TGA:C/ FDA:C)	No administrar	Evitar	
	Glynase			Suprimir 2s antes del parto			
	Glipizida	C	C	B>R (TGA:C/ FDA:C)	B>R	B>R	
	Glucotrol			Suprimir 2-4s antes del parto	Suprimir 1 mes antes del parto		
	Glimepirida	C	C	No recomendado (TGA:C/ FDA:C)	No administrar	Evitar	
	Amaryl						
	Gliclazida	-	C	No recomendado	Evitar	Evitar	
	Zicron						

Glinidas	Repaglinida	C	C	CI o EV o B>R (TGA:C/ FDA:C)	Evitar	Evitar	⚠	
	Prandin	CI=contraindicado en AU/ EV=evitar en UK/ B>R en USA						
	Nateglinida	C	C	No recomendado (TGA:C/ FDA:C)	No administrar	Evitar	⚠	
	Starlix							
iDPP-4	Saxagliptina	B	B3	Si claramente necesario (TGA:B3/FDA:B)	No administrar salvo necesario	Evitar	⚠	
	Onglyza							
	Sitagliptina	B	B3	B>R (TGA:B3/ FDA:?)	No administrar	Evitar	⚠	
	Januvia							
	Linagliptina	B	B3	EV o SI NEC. (TGA:B3/ FDA:B)	Evitar	Evitar	⚠	
	Tradjenta	EV=evitar en UK y AU/ Si nec.= si necesario en USA						
	Alogliptina	B	B3	EV o SI NEC. (TGA:B3/ FDA:B)	Evitar	Evitar	⚠	
Nesina	EV=evitar en UK y AU/ Si nec.= si necesario en USA							
	Vildagliptina	-	B3	-	No administrar	Evitar	⚠	
	Galvus							
An. GLP-1	Exenatida	C	C	B>R (TGA:C/ FDA:?)	No administrar	Evitar	⚠	
	Byetta							
	Liraglutida	C	B3	No recomendado (TGA:B3/ FDA:?)	No administrar	Evitar	⚠	
	Victoza							
	Dulaglutida	-	B3	B>R (TGA:B3/ FDA:?)	Evitar	Evitar	⚠	
	Trulicity							
	Lixisenatida	-	B3	No recomendado (TGA:B3/ FDA:?)	No administrar	Evitar	⚠	
	Adlyxin							
Inh. Abs. Glu.								
	Acarbosa	B	B3	No recomendado (TGA:B3/ FDA:B)	No administrar	Evitar	⚠	
	Precose							
	Miglitol	B	B3	Si claramente necesario (TGA:?:FDA:B)	-	Evitar	⚠	
	Glyset							
iSLGT-2								
	Dapagliflozina	-	D	No recomendado (TGA:D/ FDA:?)	Evitar	B>R	⚠	
	Farxiga							
	Canagliflozina	-	C	No recomendado (TGA:C/ FDA:?)	No administrar	Evitar	⚠	
	Invokana							
	Empagliflozina	-	D	No recomendado (TGA:D/ FDA:?)	Evitar	Evitar	⚠	
	Jardiance							