

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Diabetes tipo I y Embarazo

Dr. Pablo Enríquez Jiménez, Dr. Daniel Martín,
Dr. Juan Guillermo Rodríguez, Dra. Susana
Aguilera
Universidad de Chile

Hoja de ruta



- Epidemiología
- Diagnóstico
- Control preconcepcional
- Retinopatía diabética y nefropatía diabética
- Malformaciones en DMPG
- Fisiopatología
- Cardiopatías y DMPG
- DMPG y otras complicaciones obstétricas
- Cetoacidosis diabética en el embarazo
- Manejo general de la DMPG
- Tipos de insulina

Epidemiología



- La diabetes (en todas sus formas) está presente en el 10-14% de los embarazos ⁽¹⁾
 - La diabetes mellitus pregestacional DMPG (tipo 1 o 2) se encuentra en 1-2% de los embarazos
- 13-21% de los casos es por DMPG, el resto corresponde a diabetes gestacional (DG) ⁽²⁾
- Prevalencia DMPG tipo 1 → 4/1000 embarazos ⁽³⁾
- Prevalencia DMPG tipo 2 → 11/1000 embarazos ⁽³⁾

1) A. Pérez Sánchez. Obstetricia, 4ta ed, 2011. Pág 1019-1040.

2) Emma B Morton-Eggleston, MPH Ellen W Seely, Pregestational diabetes: Preconception counseling, evaluation, and management. UpToDate. 2018

3) Coton SJ, Nazareth I, Petersen I A cohort study of trends in the prevalence of pregestational diabetes in pregnancy recorded in UK general practice between 1995 and 2012 *BMJ Open* 2016;**6**:e009494. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009494

Diagnóstico



- Primer trimestre (diagnóstico de DMPG):
 - Síntomas clásicos de diabetes (polidipsia, poliuria, polifagia y baja de peso) y una glicemia en cualquier momento del día mayor o igual a 200 mg/dl
 - Glicemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl. Confirmar con una segunda medición, en un día diferente
 - Glicemia mayor o igual a 200 mg/dl dos horas después de una carga de 75 g de glucosa durante una PTGO.
- La mayoría de las mujeres en edad reproductiva tuvieron el debut de DM tipo 1 previamente
- Puede debutar en embarazo con cetoacidosis.

Control preconcepcional



- Control metabólico óptimo
 - Hemoglobina glicosilada < 7%. (al menos 6 meses previo embarazo)
 - Reduce tasas de aborto y malformaciones congénitas
- Ácido fólico 5mg al día al momento de exponerse a embarazo
 - Reduce anomalías congénitas. Especialmente del tubo neural
- Buscar y tratar complicaciones crónicas de la enfermedad
 - Nefropatía diabética
 - Retinopatía diabética

• Pérez Sánchez. Obstetricia, 4ta ed, 2011. Pág 1019-1040.

• Emma B Morton-Eggleston, MPHEllen W Seely, Pregestational diabetes: Preconception counseling, evaluation, and management. UpToDate. 2018

Control preconcepcional: Hemoglobina glicosilada y riesgo de malformaciones



Metaanálisis con 1977 embarazos con DMPG (1 y 2).

- 5.9% de malformaciones
 - 20% neurológicas
 - 37% cardíacas
 - 9% intestinales
 - 13% musculoesqueléticas
 - 14% urogenitales
 - 2% faciales

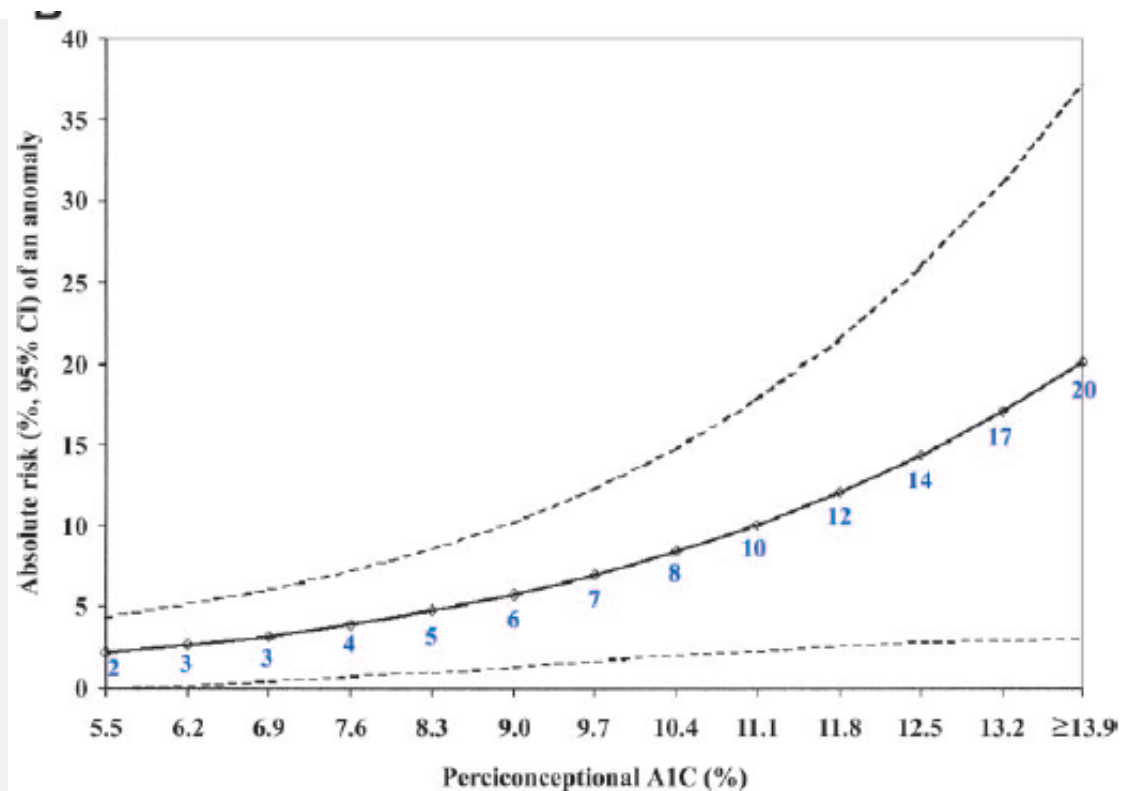


Figure 1—A: Risk of a major or minor congenital anomaly according to the number of SDs of GHb above normal, measured periconceptually. Data are presented as an absolute risk (solid line and blue values) \pm lower and upper 95% CIs (dashed lines). B: Risk of a major or minor anomaly according to periconceptual A1C. *Data are presented as an absolute risk (solid line and blue values) \pm 95% CIs (dashed lines).

Control preconcepcional – retinopatía diabética (RDM)



- RDM principal causa de discapacidad visual entre los 25 y 74 años.
- El embarazo: factor agravante
- Prevención primaria: control glicémico, manejo de HTA, hiperlipidemia y nefropatía diabética
- RDM no proliferativa:
 - Edema o isquemia macular
 - Tto: anti-VEGF intra vítreo o laser
- RDM proliferativa:
 - Se asocia a hemorragia vítrea y desprendimiento de retina
 - Tto: panfotocoagulación retiniana o anti-VEGF o vitrectomía
- Diabetes gestacional no desarrolla RDM

Control preconcepcional – Retinopatía diabética (RDM)



RDM y embarazo:

- Toda diabética (en especial tipo 1) que desee embarazo debe realizarse un fondo de ojo previo.
- Debe estar al tanto de los riesgos de desarrollo o progresión.
- Existe progresión entre el 16 al 85% en el embarazo. Se relaciona con control glicémico.
- En el seguimiento a largo plazo embarazo no aumenta la progresión directamente.
- El tratamiento es igual a no embarazadas tanto para Cx vitrea y fotocoagulación.
- En una serie de casos el Anti-VEGF se relacionó con pérdida reproductiva precoz, otras series informan seguridad durante el embarazo.

- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes Care. 2000;23(8):1084.
- Claire E Fraser y cols. Diabetic retinopathy: Prevention and treatment. UpToDate, Dec, 2018
- Tarantola RM, Intravitreal bevacizumab during pregnancy. Retina. 2010 Oct;30(9):1405-11.

Control preconcepcional – Nefropatía diabética



- El embarazo no aumenta el riesgo de desarrollarla
- Durante el embarazo se puede presentar progresión y disfunción permanente
- Factores de riesgo de pérdida de función permanente
 - Hipertensión con controlada
 - Creatinina basal > 1.5 mg/dl
 - Proteinuria en 24 hrs > 3 gramos.
- IECA y ARA 2 preservan la función renal pero están contraindicados en embarazo

- Kitzmiller JL et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*. 2008 May;31(5):1060-79.
- Emma B Morton-Eggleston, MPH Ellen W Seely, *Pregestational diabetes: Preconception counseling, evaluation, and management*. UpToDate. 2018

Efectos de DMPG en embarazo – Malformaciones congénitas



- La incidencia es 2-10 veces mayor que en embarazos sin DMPG (Eriksson y cols, 1999)
- El riesgo relativo aportado por la DMPG es de 3.3 veces para malformaciones congénitas
 - Más riesgo a mayor hiperglicemia
 - 2% malformación con HbA1C de 5.5%
 - 20% malformación con HbA1C de 14%
 - El riesgo disminuye 30% por cada punto porcentual que baje la HbA1C.

- Guerin A, et al. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30(7):1920-5. Epub 2007 Apr 19
- Bell R, et al. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012 Feb

Malformaciones en DMPG



- Se han informado riesgos relativos de 3.6 a 5.5. Al subdividirlos, hasta de 8.7 para malformaciones mayores)
- El 35-40% corresponden a defectos cardiacos
- Síndrome de regresión caudal
 - Ausencia de sacro y extremidades inferiores subdesarrolladas
 - Se relaciona a diabetes hasta en 25%

Fisiopatología de las malformaciones



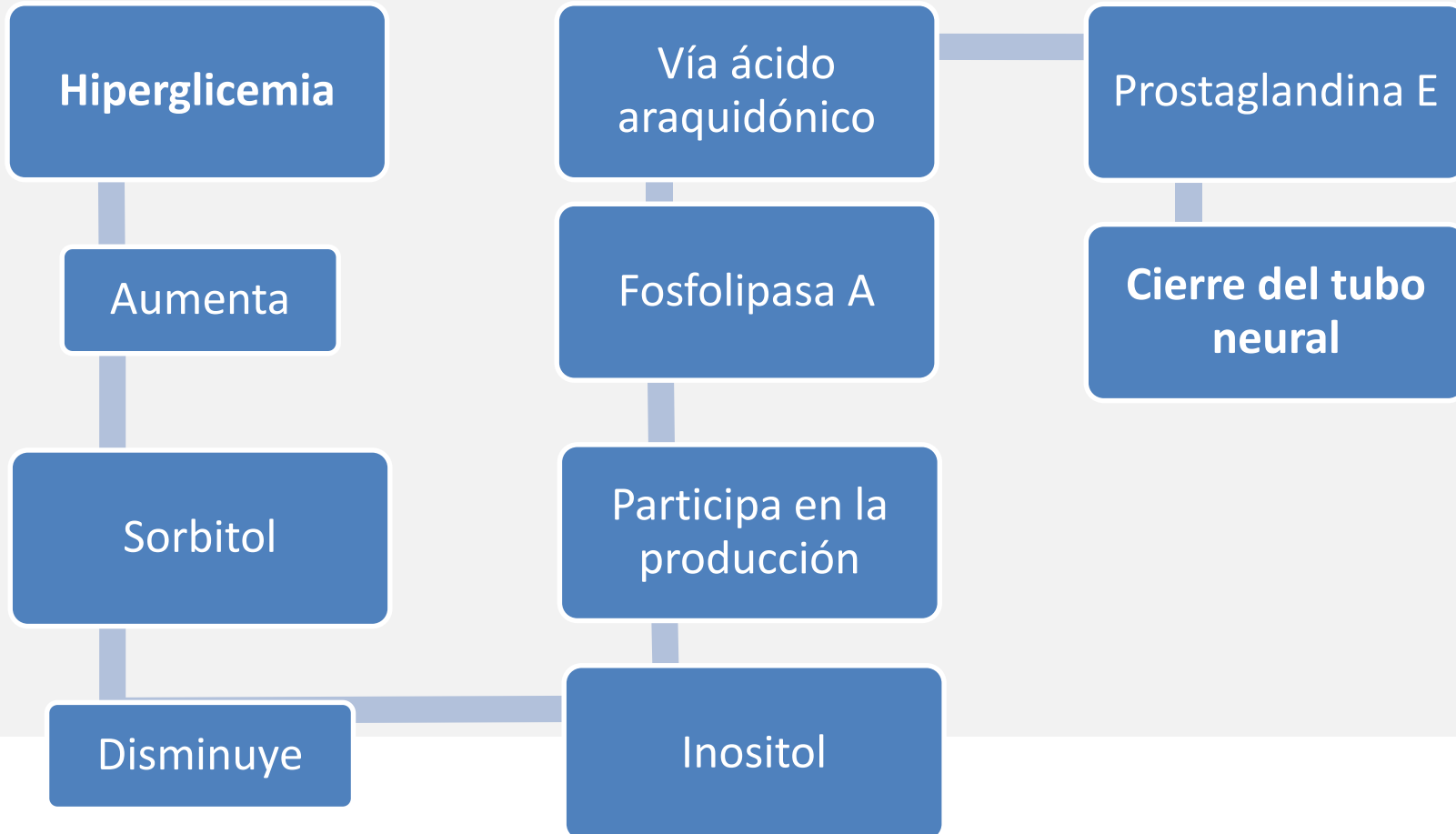
- La hiperglicemia materna conlleva:
 - Aumento de la ketonemia
 - Efecto teratogénico *in vivo e in vitro*
 - Cpos ketónicos reducen producción de NADPH alterando la regeneración del glutatión y pentosas necesarios para producción de ácidos nucleicos
 - Aumento de aminoácidos ramificados
 - Especialmente el alfa-ketoisocaproato que es teratogénico.
 - Parte de la glucosa circula como ketoaldehído que va a formar la glicoproteína llamada base de Schiff. Si la hiperglicemia persiste se forma el producto de Amadori que genera radicales libres oxidativos.

Fisiopatología de las malformaciones



- Ante hiperglicemia se produce autooxidación de glucosa, liberando agua oxigenada, hidróxilo e ión superóxido.
- Disminución de anti-oxidantes de la vía del glutatión
- Todo lo anterior causa teratogénesis por daño estructural del ADN y mitocondrias del embrión.
- La adición de antioxidantes como la superóxido-dismutasa, N-Aceticisteína y alfa tocoferol, pueden disminuir estos efectos

Fisiopatología de las malformaciones



Cardiopatías y DMPG



- Estrés oxidativo afecta las células cardiacas de la cresta neural (xej, inhibiendo *Pax 3*)
 - Defecto en el desarrollo del septo del tronco arterioso
- Además existe alteración de la función cardiaca (aun en ausencia de defecto estructural)
 - Hasta el 40% de los hijos de madre diabética presentan miocardiopatía hipertrófica
 - Auto limitado, se resuelve durante los primeros meses de vida
 - Causa: hiperinsulinemia fetal y expresión de IGF-1.
- Análisis de una base de datos poblacional y metaanálisis:
 - 48,249 casos en 10 años de seguimiento
 - Prevalencia de cardiopatía en DMPG ajustado para edad y otros factores aumenta en 1.48 a 5.28 veces comparado con no diabéticas.
- Asoglu MR, Et al. Exposure of the developing heart to diabetic environment and early cardiac assessment: A review. *Echocardiography*. 2018;00:1–14.
- Zielinsky P. Role of prenatal echocardiography in the study of hypertrophic cardiomyopathy in the fetus. *Echocardiography*. 1991;8:661–668.
- Hoang TT. Original Findings and Updated Meta-Analysis for the Association Between Maternal Diabetes and Risk for Congenital Heart Disease Phenotypes. *Am J Epidemiol*. 2017;186(1):118–128

Cardiopatías y DMPG



Table 4. Odds Ratios for the Association Between Maternal Diabetes and Congenital Heart Defects, Using Malformed Controls to Assess Recall Bias, Texas, 1999–2009

	Any Diabetes (1999–2009)				Pregestational Diabetes ^a (2005–2009)				Gestational Diabetes ^a (2005–2009)			
	Crude		Adjusted ^b		Crude		Adjusted ^c		Crude		Adjusted ^d	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Controls	1.00	Referent	1.00	Referent	1.00	Referent	1.00	Referent	1.00	Referent	1.00	Referent
Any CHD	1.80	1.71, 1.89	1.70	1.62, 1.79	2.79	2.44, 3.19	<u>2.41</u>	2.09, 2.77	1.43	1.34, 1.54	1.30	1.21, 1.40
Atrial septal defect	1.72	1.61, 1.84	1.65	1.54, 1.76	2.56	2.16, 3.04	2.24	1.88, 2.68	1.36	1.23, 1.49	1.26	1.14, 1.39
Complete AVCD	2.31	1.75, 3.05	2.16	1.61, 2.89	5.39	3.06, 9.49	<u>4.32</u>	2.36, 7.91	1.60	1.01, 2.52	1.41	0.87, 2.27
Conotruncal heart defect												
Tetralogy of Fallot	1.43	1.10, 1.85	1.34	1.02, 1.76	2.14	1.10, 4.18	1.92	0.97, 3.78	1.33	0.91, 1.94	1.15	0.77, 1.73
<u>Truncus arteriosus</u>	4.87	3.30, 7.18	4.64	3.08, 6.99	9.77	4.22, 22.63	<u>10.06</u>	4.19, 24.14	2.83	1.41, 5.66	2.50	1.18, 5.33
LVOT	1.88	1.63, 2.16	1.94	1.67, 2.25	3.43	2.44, 4.82	3.55	2.51, 5.03	1.69	1.37, 2.09	1.69	1.36, 2.11
Aortic stenosis	2.09	1.63, 2.67	2.08	1.61, 2.68	3.81	2.13, 6.84	3.86	2.12, 7.00	1.72	1.17, 2.53	1.60	1.06, 2.42
Coarctation of the aorta	2.00	1.67, 2.39	2.06	1.72, 2.48	3.41	2.20, 5.28	3.37	2.16, 5.26	2.03	1.58, 2.62	2.02	1.55, 2.62
HLHS	1.18	0.85, 1.64	1.31	0.94, 1.84	2.64	1.30, 5.35	3.15	1.53, 6.46	0.70	0.38, 1.28	0.77	0.41, 1.45
RVOT	1.79	1.57, 2.03	1.73	1.51, 1.98	3.54	2.65, 4.73	3.12	2.31, 4.21	1.34	1.10, 1.64	1.26	1.02, 1.56
Ebstein malformation	1.57	0.96, 2.57	1.55	0.93, 2.60	4.56	1.67, 12.44	<u>4.77</u>	1.70, 13.36	1.54	0.71, 3.31	1.35	0.58, 3.15
Pulmonary valve atresia	2.55	1.97, 3.31	2.52	1.92, 3.31	3.40	1.67, 6.92	3.24	1.57, 6.69	2.29	1.55, 3.39	2.17	1.43, 3.30
Pulmonary valve stenosis	1.66	1.42, 1.95	1.57	1.33, 1.85	3.54	2.54, 4.93	2.95	2.08, 4.17	1.16	0.90, 1.49	1.05	0.81, 1.37
TVA	2.04	1.52, 2.74	2.12	1.56, 2.87	4.68	2.54, 8.62	<u>5.11</u>	2.73, 9.56	1.64	1.04, 2.59	1.79	1.11, 2.90
Single ventricle	2.95	2.11, 4.12	3.01	2.13, 4.26	3.24	1.19, 8.79	3.08	1.12, 8.53	1.25	0.61, 2.55	1.25	0.61, 2.60
TAVPR	1.85	1.36, 2.51	1.85	1.34, 2.55	2.35	1.04, 5.30	2.49	1.09, 5.71	1.96	1.31, 2.93	2.10	1.37, 3.21
Ventricular septal defect	1.72	1.61, 1.84	1.62	1.52, 1.74	2.96	2.51, 3.48	2.65	2.24, 3.14	1.30	1.18, 1.44	1.20	1.09, 1.33

Abbreviations: AVCD, atrioventricular canal defect; CHD, congenital heart defect; CI, confidence interval; HLHS, hypoplastic left heart syndrome; LVOT, left ventricular outflow tract; OR, odds ratio; RVOT, right ventricular outflow tract; TAPVR, total anomalous pulmonary venous return; TVA, tricuspid atresia and stenosis valve.

Cardiopatías y DMPG



- Metaanálisis que incluyó 12 estudios poblacionales
 - El riesgo relativo combinado para cardiopatía es de 3.6 veces
 - En este estudio, la asociación más fuerte fue con el tronco arterioso RR:14

Table 5. Results From Combined Meta-Analysis of Relative Risks for the Association Between Maternal Pregestational Diabetes and Congenital Heart Defects, 1975–2015

	Combined RR ^a	95% CI
Any CHD	3.59 ^b	3.03, 4.25
Atrial septal defect	2.75 ^b	1.66, 4.54
AVCD	5.78	3.69, 9.06
Conotruncal heart defect		
Tetralogy of Fallot	4.14 ^b	2.09, 8.20
Truncus arteriosus	14.49	8.29, 25.34
LVOT	3.51	2.63, 4.70
Aortic stenosis	3.83	2.27, 6.45
Coarctation of the aorta	3.38	2.34, 4.87
HLHS	3.26	1.98, 5.39
RVOT	3.33	2.55, 4.34
Pulmonary valve atresia	3.91	2.16, 7.07
Pulmonary valve stenosis	2.75	2.00, 3.76
TAPVR	3.66	1.90, 7.06
Ventricular septal defect	2.76 ^b	2.20, 3.47

Abbreviations: AVCD, atrioventricular canal defect; CHD, congenital heart defect; CI, confidence interval; HLHS, hypoplastic left heart syndrome; LVOT, left ventricular outflow tract; RR, relative risk; RVOT, right ventricular outflow tract; TAPVR, total anomalous pulmonary venous return.

^a RR from a fixed-effects model unless otherwise specified.

^b RR from a random-effects model.

Cardiopatías y DMPG



- 3-5% de los hijos de madres diabéticas pregestacionales tienen coartación de aorta
- Cardiopatías demostradas en modelos animales
 - Heterotaxia visceró-atrinal
 - VDDS
 - Canal AV
 - TGA
 - Estenosis aórtica
 - CIV

- Lydia M. Coarctation of the aorta; in Drose J (ed): Fetal Echocardiography, ed 2. St. Louis, Saunders Elsevier, 2010, pp 184-196
- Morishima M, et al. Influence of genetic and maternal diabetes in the pathogenesis of viscerotaxial heterotaxy in mice. Teratology 1996;**54**:183-90

Cardiopatías y DMPG



TABLE 2. Risk of specific cardiovascular defects in offspring of women with overt diabetes

Cardiac diagnosis	N	Overt maternal diabetes	
		N (%)	OR (99.5% CI)
I. Significant associations			
Doublet outlet right ventricle	31	3 (9.7)	21.33 (3.34, 136.26)
Truncus arteriosus	33	2 (6.1)	12.81 (1.43, 114.64)
Tetralogy of Fallot	166	5 (3.0)	6.17 (1.39,27.37)
Ventricular septal defect	588	10 (1.7)	3.46 (1.06,11.25)
II. Association not significant			
Heterotaxies	70	2 (2.9)	5.87 (0.67,51.10)
Hypoplastic left heart	111	2 (1.8)	3.67 (0.43,32.05)
Tricuspid/pulmonary atresia	61	1 (1.6)	3.32 (0.18,61.71)
D-transposition of the great arteries	131	2 (1.5)	3.10 (0.37,26.20)
Coarctation of aorta	136	2 (1.5)	2.97 (0.35,25.17)
Aortic stenosis	70	1 (1.4)	2.89 (0.16,53.65)
Atrial septal defect	186	2 (1.1)	2.16 (0.26,18.28)
Endocardial cushion defect	202	2 (1.0)	1.99 (0.24,16.87)
Pulmonary stenosis	195	1 (0.5)	1.03 (0.06,19.15)
III. No overt maternal diabetes			
Patent ductus arteriosus	54	0 (0.0)	
L-transposition of the great arteries	25	0 (0.0)	
Ebstein's anomaly	21	0 (0.0)	
Total anomalous pulmonary venous return	36	0 (0.0)	
Bicuspid aortic valve	44	0 (0.0)	
Miscellaneous defects	99	0 (0.0)	
Total	2,259	35 (1.5)	

- Primeros reportes: caso-control poblacional extenso:
- Base de datos de 2259 cardiopatías. (grupo control 2.801)
- 5.8% de diabetes y 1.5% de diabetes pregestacional (OR 3.17)

DMPG y otras complicaciones



- Macrosomía:
 - Presente en el 40-60% de las DMPG (vs 6-10% en las no diabéticas)
 - Aumento del riesgo de distocia de hombros y trauma del canal del parto
 - Composición corporal es distinta a macrosómicos hijos de madres no diabéticas
 - Control glicémico preconcepcional tiene más impacto que control durante el embarazo
 - Efecto deletéreo precoz de la hiperinsulinemia fetal

DMPG y otras complicaciones



- RCIU:
 - DMPG se relaciona a incapacidad de alcanzar el potencial genético
 - DMPG tipo 1 con alteraciones microvasculares o HTA tienen 6-10 veces más riesgo de RCIU
- Parto prematuro
 - Mayor riesgo tanto de PP iatrogénico (22 vs 3%) como espontáneo (16 vs 11).

- Haeri S, Et. Al. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):278.e1.
- Sibai BM. Et al. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National institute of Child health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(6):1520.

DMPG y otras complicaciones



- Mortalidad perinatal
 - Aumenta a medida que aumenta la HbA1C.
 - Tasas similares para DMPG 1 y 2 (3-4%)
 - Tipo 1 : malformaciones y parto prematuro
 - Tipo 2: óbito fetal, asfixia e infección intraamniótica.
 - El buen control glicémico logra disminuir el riesgo pero no lo iguala a las no diabéticas
- Aborto:
 - Riesgo aumentado en 2-3 veces
 - Anomalías congénitas, toxicidad de hiperglicemia y alteraciones vasculares con insuficiencia placentaria.
 - Sin aumento de aneuploidías

- Tennant PW, Et al Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. Diabetologia. 2014 Feb;57(2):285-94. Epub 2013 Nov 29.
- Cundy T, Et al Differing causes of pregnancy loss in type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007 Oct;30(10):2603-7. Epub 2007 Jun 22
- Tennant PW, Et al. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. Diabetologia. 2014 Feb;57(2):285-94. Epub 2013 Nov 29..

DMPG y otras complicaciones



- Preeclampsia e hipertensión gestacional
 - 3-4 veces mayor riesgo en DMPG
 - Mayor riesgo en tipo 1 por la vasculopatía
 - Hay mayor riesgo de preeclampsia si
 - HTA crónica, vasculopatía previa, insuficiencia renal (50% pacientes)
- Cesárea
 - Depende de las indicaciones obstétricas habituales
 - Diabetes tipo 1 tiene mayor riesgo que tipo 2
 - ACOG recomienda cesárea cuando la EPF es mayor de 4500gr.

- Howarth Cet al . Associations of Type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. Diabet Med. 2007;24(11):1229
- Balsells M, García-Patterson A El al Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Nov;94(11):4284-9

Cetoacidosis diabética (CAD) en el embarazo



- Entidad de baja ocurrencia (0.5 a 3% de las diabéticas embarazadas) pero grave.
- Se produce por una deficiencia relativa de insulina asociado a un aumento de los contrareguladores (glucagón, glucocorticoides, catecolaminas y hormona del crecimiento)
- El embarazo es un estado de insulino-resistencia que puede responder peor a una infección o mal manejo de la terapia con insulina.
 - Segundo o tercer trimestre tiene más riesgo
 - Aumento de requerimiento de insulina en aprox 50% por cambios fisiológicos.
- Alcalosis respiratoria fisiológica del embarazo se asocia a menores niveles de bicarbonato → menor respuesta buffer *per sé*

Sibai BM, Viteri OA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):167.

Chico M, Normoglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Perinatol* 2008;28(4):310–2.

Chin Meng Khoo . Endocrine emergencies in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 27 (2013) 885–891



CAD en el embarazo

- Clínica: similar a no embarazadas
 - Nauseas, vómitos, sed, polidipsia, poliuria, dolor abdominal, alteración de conciencia.
- Laboratorio:
 - Hiperglicemia (>250mg/dl)
 - Acidemia: (pH < 7.30)
 - Anion gap elevado: (>12 mEq/L)
 - Cetonemia
 - Bicarbonato bajo: (< 15 mEq/L)
 - Aumento del déficit de base: (>4 mEq/L).

Table 2 – Laboratory findings in DKA.

Hyperglycemia*	> 300 mg/dL
Arterial pH acidosis	<7.3
Serum HCO ₃	<15 mEq/L
Serum acetones	positive
Anion gap	> 12 mEq/L
Osmolality*	> 280 mOsm/kg

$$\text{Anion gap} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

Serum osmolality

$$= 2(\text{Na}^+ + \text{K}^+) \text{mEq/L} + \frac{\text{Glucose mg/dL}}{18} + \frac{\text{BUN mg/dL}}{2.8}$$

Na⁺, sodium; Cl⁻, chloride; K⁺, potassium; HCO₃⁻, bicarbonate; BUN, blood urea nitrogen.

* These values may vary.

CAD en el embarazo



- En embarazo el cuadro se puede presentar glicemias menores
- Diuresis osmótica causa depleción de volumen y reducción de la perfusión uterina, sumado a acidosis → hipoxia y acidosis fetal grave
- Alteraciones electrolíticas (potasio)
 - Arritmias maternas y/o fetales
- Mortalidad materna: menor al 1%
- Mortalidad fetal 9 a 36%
 - Aumento riesgo PP

CAD en el embarazo



- Establecido el cuadro
 - Es una emergencia obstétrica
 - El monitoreo fetal puede presentar: variabilidad disminuida, ausencia de aceleraciones y desaceleraciones repetidas.
 - La estabilización materna mejora el registro fetal.
 - Normalización completa puede tardar días
 - Manejo multidisciplinario para la corrección metabólica e hidroelectrolítica

Sibai BM, Viteri OA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):167.

Chico M, Normoglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Perinatol* 2008;28(4):310–2.

Chin Meng Khoo . Endocrine emergencies in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 27 (2013) 885–891

Manejo de la CAD en el embarazo



Monitorización fetal

Restitución de volumen

Insulina

Manejo del potasio

Evaluación materna

CAD en embarazo



- **Restitución de volumen:**
 - Balance hídrico – sonda foley
 - Mantener débito urinario $> 50\text{cc/hr}$
 - Bolo cloruro sodio 0.9% $\rightarrow 1000\text{cc/h}$ en 1-2 horas (1-2 litros)
 - Luego de 2 horas pasar a cloruro sodio 0.45% a 250 cc/hr
 - Cuando la glicemia sea $< 250\text{mg/dL}$
 - Pasar a glucosalino (Dextrosa 5% + NaCl 0.45% a 250 cc/hr.
 - Mantener hidratación por 48-72hrs.

CAD en embarazo



- **Manejo con insulina**

- Bolo IV de 10-15 unidades
- Infusión por BIC de 0.1UI/kg/hr para descenso de glicemia entre 50-75mg/hr
- Si glicemia no baja más de 50mg/dL en primera hora doblar la velocidad de infusión y recontrolar
- Si glicemia < 200mg/dL bajar infusión a 0.05UI/Kg/hr.
- Objetivo glicemia: 100-150 mg/dL

CAD en embarazo



- **Manejo del potasio**

- Depende del valor sérico inicial y el débito urinario
- Si $K < 3.3$ mEq/L → detener insulina
 - Administrar 40 mEq a cada Lt de solución salina para mantenerlo en 4-5 mEq/L:
- Si $K > 5.3$ mEq/L → controlar K en 2 horas
- Si K entre 3.3 y 5.3 mEq/L
 - Administrar 20-30mEq a cada Lt de solución salina para mantenerlo en 4-5 mEq/L

- **Manejo con Bicarbonato**

- No usar si $pH > 7.0$
- Si $pH < 7.0$, administrar 1amp $NaHCO_3$ (50mEq = 100 mmol) en 500 cc 0.45% NaCl con 20 mEq de K^+ en 2 hrs. Repetir cada 2 hrs hasta $pH > 7.0$

CAD en embarazo



- **Vigilancia fetal**
 - Decúbito lateral izquierdo, Oxigenoterapia, Monitor fetal
- **Vigilancia materna:**
 - Búsqueda del **desencadenante** (cultivos), evaluar amniocentesis, Rx tórax, Exámenes sangre y orina
- El deterioro del **registro fetal** no debe precipitar la interrupción
 - La rápida estabilización materna a menudo normaliza el registro fetal
 - No se recomienda la cesárea de urgencia en contexto de un registro no tranquilizador con una paciente no compensada
 - Anestesia, cirugía mayor y pérdida sanguínea en paciente con alteraciones metabólicas y electrolíticas agravarían la morbimortalidad del cuadro
 - **La compensación materna está primero.**

- Margarita deVeciana. Diabetes ketoacidosis in pregnancy. Seminars in perinatology . 37(2013)267–273
- Carroll MA, Yeomans ER. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. Crit Care Med. 2005;33(10 Suppl):S347.
- Chin Meng Khoo . Endocrine emergencies in pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 27 (2013) 885–891
- Emma B Morton-Eggleston, MPHEllen W Seely, Pregestational diabetes: Preconception counseling, evaluation, and management. UpToDate. 2018

CAD y parto prematuro



- Cuadro clínico muy complejo
- Evaluar primero estado materno, luego viabilidad fetal y estado fetal
- Amenaza de parto prematuro puede ceder a hidratación
- Si se necesita tocolíticos considerar
 - Betamiméticos: Evitarlos. Aumentan la glicemia y la cetosis.
 - Indometacina: Uso con cautela por falla renal
 - Nifedipino: puede agravar hipotensión
 - Sulfato de magnesio: de elección (**) pero con cautela por falla renal
- Corticoides: No usarlos durante el manejo agudo de la CAD



Manejo de la DMPG

- Manejo en nivel secundario
 - Obstetra, internista y diabetólogo
- Evaluación de órgano blanco
 - Fondo de ojo
 - Proteinuria 24hr, creatinina basal
- Tamizaje de aneuploidias y preeclampsia
 - Eco 11-14 semanas y 22-24 semanas
- Ecocardiografía fetal y búsqueda dirigida de DTN
- Auto monitoreo glicémico
- Objetivo metabólico: HbA1C entre 6 y 6.5mg/dL.
Control mensual

- ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol. 2018;132(6):e228
- Nielsen GL, Et al . HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2006 Dec;29(12):2612-6

Tipos de insulina



- El uso de insulina con baja inmunicidad minimizará el traspaso placentario con metabolitos activos .
- La Insulina Humana (Regular o cristalina) es la menos inmunogénica
- Se pueden dividir según su farmacocinética en
 - Rápidas
 - Intermedia
 - De larga acción

Insulina rápida



- Lispro, Asparta y Glulisina con comparables en inmunogenicidad a la insulina cristalina
- Sólo lispro y asparta tienen estudios en embarazadas con perfil de seguridad adecuado, sin evidencia de teratogenia
 - Disminuyen el riesgo de excursión glicémica postprandial e hipoglicemia postprandial comparada con insulina cristalina.
 - Mejor satisfacción usuaria en lispro.

- Wyatt JW, Et al. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med.* 2005;22(6):803
- Hod M, 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(2):186.e1
- Mathiesen ER, Et al, Insulin Aspart Pregnancy Study Group. 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 Apr;30(4):771-6

Insulina intermedia y acción prolongada



- NPH (Neutral Protamine Hagedorn)
 - Acción intermedia
 - Seguridad y eficacia demostrada durante décadas en estudios observacionales
- Los análogos Determir y glargina tienen escasos estudios randomizados en embarazo
- Determir
 - Análogo de acción prolongada
 - Es categoría B. estudio comparativo con NPH mostró seguridad en hipoglicemias y adecuado control de HbA1C.
 - No se publicaron resultados comparativos de embarazo o neonatales.
- Glargina:
 - Meta análisis para exposición en embarazo sin aumento de resultados adversos . Pocos expuestos en primer trimestre, no se puede asegurar seguridad.

Greene, F, Et al. Pregestational diabetes mellitus: Glycemic control during pregnancy. UpToDate, Jan 2019

Mathiesen ER, Et al, Insulin Aspart Pregnancy Study Group. 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 Apr;30(4):771-6

Lepercq J, Et al. 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



© 2019 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Pharmacokinetics of the most commonly used insulin preparations

Insulin type	Approximate onset of action	Peak effect	Approximate duration of action*
Lispro, aspart, faster aspart, glulisine	3 to 15 minutes	45 to 75 minutes	2 to 4 hours
Regular	30 minutes	2 to 4 hours	5 to 8 hours
NPH	2 hours	4 to 12 hours	8 to 18 hours, with usual duration of action around 12 hours
Insulin glargine	2 hours	No peak	20 to >24 hours
Insulin detemir	2 hours	3 to 9 hours	6 to 24 hours [¶]
NPL	2 hours	6 hours	15 hours
Insulin degludec	2 hours	No peak	>40 hours

NPH: neutral protamine hagedorn; NPL: neutral protamine lispro.

* Glucose-lowering action may vary considerably in different individuals or within the same individual.

¶ Duration of action is dose dependent. At higher doses (≥ 0.8 units/kg), mean duration of action is longer and less variable (22 to 23 hours).

GRACIAS

