

# Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 51 • Volumen 51 • N° 4 • Diciembre de 2017

ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)



- EDITORIAL  
**Diabetes MODY: cuando la prevalencia es proporcional a la sospecha**
- MAESTROS DE LA DIABETOLOGÍA  
**Perfil de la Dra. Carmen Mazza**
- TRABAJO ORIGINAL  
**Presentaciones poco frecuentes de diabetes tipo MODY:  
el ejemplo de MODY tipo 5 y las formas *de novo* de MODY tipo 2**
- REVISIÓN  
**Transportadores celulares de drogas.  
El viaje de los antidiabéticos orales por el organismo**
- RECOMENDACIONES  
**Recomendaciones para el manejo de las pacientes con diabetes gestacional**



Unidos por la diabetes



# Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 51 • Volumen 51 • N° 4 • Diciembre de 2017 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

## COMITÉ EDITORIAL

### Directores:

**Dr. Pablo Arias.** Médico Especialista en Endocrinología; Doctor en Medicina (Universidad de Ulm, R.F. de Alemania); Profesor Titular Ordinario de Fisiología Humana, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina.

**Dr. Julio César Bragagnolo.** Médico Especialista en Medicina Interna y Nutrición; Jefe de la Unidad de Nutrición y Diabetes del Hospital J.M. Ramos Mejía; Docente Adscripto y Asociado de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Profesor de Clínica de la Diabetes y Farmacología, Maestría de Diabetes, Universidad del Salvador (USAL), Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.

**Dr. Gustavo Frechtel.** Médico Especialista en Nutrición, Doctorado en la UBA; Profesor Asociado de la Cátedra de Nutrición, Departamento de Medicina (UBA); Jefe de División Genética del Hospital de Clínicas (UBA); Jefe del Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital Sirio Libanés, CABA, Argentina.

### Secretaría:

**Dra. Gabriela Krochik.** Médica, Facultad de Medicina (UBA); Especialista en Pediatría; Especialista en Nutrición Pediátrica; Docente adscripta, Facultad de Medicina (UBA), Cátedra de Pediatría; Subdirectora de la Carrera de Médico Especialista en Nutrición Pediátrica (UBA), Sede Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P Garrahan; Jefa de Clínica del Servicio de Nutrición del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, CABA, Argentina.

### Integrantes:

**Dr. Claudio González.** Profesor Titular de Farmacología de las Universidades Austral y Favaloro, y del Instituto Universitario CEMIC; Profesor de Metodología de la Investigación y Bioestadística de la Universidad Católica; Coordinador de la Carrera de Médicos Especialistas en Farmacología de la UBA, CABA, Argentina.

**Dr. Fabio Zambon.** Médico especialista en Nutrición; Gerente de Economía de la Salud, Novo Nordisk Pharma Argentina; Jefe del Servicio Nutrición y Diabetes, Sanatorio de la Trinidad Mitre; Coordinador académico, Universidad ISALUD; Subdirector Centro Médico Medeos, CABA, Argentina.

**Dra. Velia Lobbe.** Médica Especialista en Nutrición; Jefa de la Unidad de Nutrición del Hospital de Gastroenterología Dr. C. Bonorino Udaondo; Profesora Titular de Fisiopatología I-II (Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación H. A. Barceló), CABA, Argentina.

**Dra. Laura Pomares.** Médica Clínica; Especialista en Nutrición (UBA), Especializada en Diabetología (Sociedad Argentina de Diabetes, SAD); Médica de Planta del Servicio de Endocrinología y Diabetes del Hospital Juan Pablo II, Corrientes Capital, Coordinadora el Comité de Graduados en Diabetes de la SAD, Argentina.

**Dra. Estrella Menéndez.** Médica Especialista en Nutrición; Médica de planta del Servicio de Diabetes y Nutrición CEMIC, CABA, Argentina.

**Dr. Luis Grosembacher.** Jefe de la Sección Diabetes del Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

**Dra. Marianela Ackermann.** Médica Especialista en Medicina Interna; Especialista en Nutrición; Magister en Diabetes; Docente e Investigadora de la Cátedra III de Medicina Interna de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE); Directora Asociada del Curso de Postgrado Obesidad Universidad Favaloro-Nutrinfo; Directora Asociada del Curso de Postgrado Nutrición Bariátrica (Sociedad Argentina de Nutrición, SAN), CABA, Argentina.

**Dra. Graciela Fuente.** Médica Especialista en Nutrición, Especializada en Diabetes; Jefa de la Unidad de Nutrición del Hospital Carlos Durand; encargada de enseñanza de la materia Nutrición, Unidad Docente Hospitalaria Durand, UBA; Asesora del Comité de Neuropatía Diabética, SAD, CABA, Argentina.

**Dr. Pablo René Costanzo.** Médico Especialista en Endocrinología; Investigador; Asistente en la Carrera de Investigador del Hospital Italiano; Especialista en Andrología acreditado por la Sociedad Argentina de Andrología; Jefe de Trabajos Prácticos del Departamento Académico de Medicina del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

### Propietaria:

Sociedad Argentina de Diabetes Asociación Civil

### Domicilio Legal de la Revista:

Paraguay 1307, piso 8° ofic. 74 (C1057AAU), CABA, Argentina

Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor: Exp. N° 5333129. Registro de la marca "Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes - Asociación Civil" N° de concesión 2.605.405 y N° de disposición 1.404/13, Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

La Revista de la SAD está indizada en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), en el Catálogo de Latindex, Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal; y en Core Journals de la Red Informática de Medicina Avanzada (RIMA). Periodicidad: cuatrimestral.

ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

### Edita:

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.

Socio Gerente: Facundo Lugones. Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti. Diseño gráfico: Marisa Kantor.

Av. Acoyte 25, 4° piso, ofic. E (C1405BFA), CABA, Argentina. Tel.: (011) 4903-1090/2210. E-mail: publicidad@lugones.com.ar

www.lugoneseditorial.com.ar



Año 51 • Volumen 51 • N° 4 • Diciembre de 2017 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

Imprenta: Gráfica Offset S.R.L. Domicilio: Santa Elena 328, CABA, Argentina

La presente Edición está impresa en papel libre de cloro

## COMISIÓN DIRECTIVA

**Presidente:**

Dr. Victor Commendatore

**Vicepresidente:**

Dra. Graciela Fuente

**Secretario:**

Dr. Alejandro de Dios

**Tesorero:**

Dr. Guillermo Alzueta

**Prosecretaria:**

Dra. Miriam Tonietti

**Vocales Titulares:**

Dr. Martín Rodríguez

Dra. Adriana Roussos

Dr. Carlos Buso

Dr. Adrián Proietti

**Vocales Suplentes:**

Dra. Fabiana Vázquez

Dr. Gabriel Minuchin

Dr. Osvaldo Fretes

**Revisores de Cuentas Titulares:**

Dr. Isaac Sinay

Dr. Jorge Alvariñas

**Revisor de Cuentas Suplente:**

Dr. Guillermo Burlando

## Sociedad Argentina de Diabetes

Paraguay 1307, piso 8° ofic. 74, (C1057AAU), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.  
Tel./fax: (5411) 4816-2838/4815-1379. E-mail: sad@fibertel.com.ar. Sitio web: www.diabetes.org.ar

# Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 51 • Volumen 51 • Nº 2 • Junio de 2017 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

## TABLA DE CONTENIDOS

## TABLE OF CONTENTS

<p><b>EDITORIAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diabetes MODY: cuando la prevalencia es proporcional a la sospecha</b> Gabriela Krochik 123</li> </ul> <p><b>MAESTROS DE LA DIABETOLOGÍA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Perfil de la Dra. Carmen Mazza</b> 126</li> </ul> <p><b>TRABAJO ORIGINAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Presentaciones poco frecuentes de diabetes tipo MODY: el ejemplo de MODY tipo 5 y las formas de novo de MODY tipo 2</b> Alejandro de Dios, Sofía Irene Trobo, María Silvia Pérez, Ignacio Chiesa, Gustavo Daniel Frechtel, Ariel Pablo López 129</li> </ul> <p><b>REVISIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Transportadores celulares de drogas. El viaje de los antidiabéticos orales por el organismo</b> Héctor Alejandro Serra, Cristian Suárez Cordo, Jorge Alvariñas, Julio César Bragagnolo, Gustavo Frechtel, Pilar Cean, Claudia Folino, Analía Dagum, Susana Salzberg 137</li> </ul> <p><b>RECOMENDACIONES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Recomendaciones para el manejo de las pacientes con diabetes gestacional</b> María Gabriela Rovira, Alicia Jawerbaum, Liliana Glatstein, Stella Sucani, Celina Bertona, Inés Argerich, Carolina Gómez Martí, María Vivona, Verónica Kojdamanian, Silvina Guaitas, Eugenia Capobianco, Beatriz Villarroel Parra, Eugenia Rivas, María Elena Rodríguez <b>Asesores:</b> Jorge Alvariñas, Susana Salzberg, María Cristina Faingold, Silvia Lapertosa, Natalia Basualdo 153</li> </ul>	<p><b>EDITORIAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diabetes MODY: when the prevalence is proportional to suspicion</b> Gabriela Krochik 123</li> </ul> <p><b>MASTERS OF DIABETOLOGY</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Profile of Dr. Carmen Mazza</b> 126</li> </ul> <p><b>ORIGINAL ARTICLE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Infrequent presentations of MODY diabetes: the example of MODY type 5 and de novo forms of MODY type 2</b> Alejandro de Dios, Sofía Irene Trobo, María Silvia Pérez, Ignacio Chiesa, Gustavo Daniel Frechtel, Ariel Pablo López 129</li> </ul> <p><b>REVIEW</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cellular drugs transporters. The journey of oral antidiabetics agents through the organism</b> Héctor Alejandro Serra, Cristian Suárez Cordo, Jorge Alvariñas, Julio César Bragagnolo, Gustavo Frechtel, Pilar Cean, Claudia Folino, Analía Dagum, Susana Salzberg 137</li> </ul> <p><b>RECOMMENDATIONS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Recommendations for the management of patients with pregestational diabetes</b> María Gabriela Rovira, Alicia Jawerbaum, Liliana Glatstein, Stella Sucani, Celina Bertona, Inés Argerich, Carolina Gómez Martí, María Vivona, Verónica Kojdamanian, Silvina Guaitas, Eugenia Capobianco, Beatriz Villarroel Parra, Eugenia Rivas, María Elena Rodríguez <b>Advisers:</b> Jorge Alvariñas, Susana Salzberg, María Cristina Faingold, Silvia Lapertosa, Natalia Basualdo 153</li> </ul>
--	--

## INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

La Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes publica artículos originales de investigación clínica o experimental, presentaciones de casos, comunicaciones breves, actualizaciones, guías y consensos, entre otros, sobre temas relacionados con la salud de los pacientes con diabetes, con el fin de brindar información científicamente comprobable sobre esta patología y ramas afines, para la población médica. Todos los trabajos enviados a los Editores serán evaluados primero por el Comité Editor y luego por dos o más árbitros independientes o externos a la entidad editora de la Revista, a fin de ser aceptada o rechazada su publicación, de acuerdo al "Procedimiento de selección de trabajos" que figura más abajo. Las opiniones expresadas en los textos publicados corresponderán a sus autores y no necesariamente serán compartidas por los Editores. Las comunicaciones referidas a pedidos de publicación, suscripciones, correspondencia al Editor, recepción de libros, etc., deberán enviarse a los Editores de la Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes, Paraguay 1307 8° Ofic. 74 (C1057AAU), Buenos Aires, Argentina (tel./fax: 5411-4816-2838/ 4815-1379). E-mail: [sad@fibertel.com.ar](mailto:sad@fibertel.com.ar).

**PRESENTACIÓN DE ORIGINALES.** Los trabajos enviados a la revista serán aceptados para su publicación luego de su correspondiente evaluación por dos o más revisores independientes o externos. Los mismos deberán ser inéditos y en caso de que hayan sido presentados en Congresos u otras reuniones científicas o enviados para su consideración a otra revista, corresponderá mencionarlo. Los trabajos deberán presentarse escritos en tipografía Arial 12, a doble espacio, en hoja A4 con márgenes de por lo menos 25 mm. El trabajo, cuyas páginas estarán enumeradas en forma consecutiva comenzando por la portada, deberá ser acompañado de una carta de solicitud de publicación dirigida al Comité Editor. Cuando se reproduzca material previamente publicado o se presenten fotografías que puedan identificar a personas, se acompañarán de la debida autorización. El archivo se enviará por e-mail a: [sad@fibertel.com.ar](mailto:sad@fibertel.com.ar).

### ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

**1. Portada.** En la portada deberá constar: **a)** el título del artículo, que deberá ser conciso e informativo; en español e inglés. **b)** nombre y apellido de cada autor, con su(s) rango(s) académico(s) y cargo(s) institucional(es). **c)** nombre del (los) Departamento(s) e Institución(es) donde el trabajo fue realizado. **d)** nombre, dirección, teléfono y fax del autor responsable. **e)** fecha de envío.

**2. Resumen y palabras-clave.** En la segunda página deberán figurar los resúmenes (*abstract*), en español y en inglés. En el resumen se mencionarán:

- Los objetivos del estudio o la investigación.
- Los procedimientos básicos: selección de sujetos experimentales o animales de laboratorio, métodos observacionales o analíticos.
- Los principales descubrimientos (si es posible, habrá que proporcionar datos específicos y su correspondiente significación estadística).
- Las primeras conclusiones.

Se deberán destacar los aspectos más novedosos e importantes del estudio o las observaciones. Los resúmenes no excederán las 250 palabras. A continuación del resumen habrá que proporcionar (e identificar como tales) entre 3 y 5 palabras-clave (*key words*), en español e inglés que ayudarán en la clasificación del artículo en un índice de referencia sistemático. Deberán utilizarse términos aceptados en la lista de los "Medical Subject Headings" (MeSH) de Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Se sugiere validar a las palabras clave por el índice de descriptores de Ciencias de la Salud coordinado por BIREME (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>).

**3. Texto propiamente dicho.** El texto deberá dividirse en: introducción, métodos, resultados, discusión y conclusiones. Si se trata de artículos extensos, se podrán colocar subtítulos dentro de alguna de estas partes con el fin de organizar más claramente su contenido.

**Introducción.** Deberá figurar el objetivo del artículo y una síntesis de los resultados y conclusiones previas sobre el tema.

**Métodos.** Se describirán los criterios según los cuales se ha efectuado la selección de los sujetos de observación o experimentales. Se identificarán los métodos, las técnicas y los procedimientos previos utilizados con suficiente detalle como para que otros puedan reproducir los resultados. Se especificarán las referencias a los métodos ya establecidos y se darán referencias y descripciones breves cuando se trate de métodos que, a pesar de haber sido publicados, no resulten suficientemente conocidos. Habrá que describir los métodos nuevos o aquellos que hayan sufrido modificaciones importantes, aclarando por qué se los emplea y evaluando sus alcances. Deberán identificarse en forma precisa todas las drogas y sustancias químicas usadas, incluyendo: nombre genérico, dosis y vía de administración. Deberá incluirse la metodología estadística.

**Resultados.** Deberán presentarse siguiendo una secuencia lógica, tanto en el texto como en tablas e ilustraciones. Las tablas y los gráficos deberán estar titulados y con los contenidos detallados. El texto no deberá repetir datos que aparezcan en tablas e ilustraciones.

**Discusión.** Se destacarán los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que se siguen de ellos. No se repetirán en detalle datos que hayan aparecido en la introducción, métodos o resultados. Se incluirán en la discusión los alcances y limitaciones de los descubrimientos realizados, indicando su interés para investigaciones futuras. Se establecerán nuevas hipótesis sólo cuando estén garantizadas. Será posible incluir aquellas recomendaciones que se consideren apropiadas.

Todas las mediciones hematológicas y de química clínica deberán comunicarse según lo establece el Sistema Internacional de Unidades. Deberán usarse solamente las abreviaturas estándares. El término completo deberá proceder al primer empleo de cada abreviatura, a menos que se trate de unidades estándar de medida.

**4. Referencias.** Deberán estar numeradas en forma consecutiva siguiendo el orden en que aparecen en el texto, las tablas y las leyendas. Las referencias se identificarán con números arábigos.

Se empleará la modalidad de los ejemplos que se ofrecen a continuación, basada en los diseños que se usan en el Index Medicus. Los nombres de publicaciones periódicas deberán abreviarse de acuerdo con lo que establece el Index Medicus.

El autor deberá confrontar todas las referencias con los documentos originales.

Ejemplos: **1)** Artículo de revista típico (se indicarán los autores, si hubiera más de tres, sólo se mencionarán los tres primeros y se agregará et al.): Goate AM, Haynes AR, Oweri MJ, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease on chromosome 21. *Lancet* 1988; 1:352-5. **2)** Libro: Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment, 2nd Rev. Ed. London: S. Paul, 1986. **3)** Capítulo de libro: Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al (Editores). Harrison Principios de Medicina Interna. Vol 2. 18va Ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 3145-3161. **4)** Trabajo presentado en un congreso o reunión académica: Rivarola JE, Llamblas M. La cirugía infantil en la Argentina. Actas del 1 Congreso Argentino de Cirugía Infantil, Buenos Aires, 22 nov 1960.

Para resolver casos particulares se consultarán los "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

**5. Tablas.** Las tablas se presentarán en hojas separadas y escritas a doble espacio, numeradas en forma consecutiva en el orden que determina la primera referencia dentro del texto; cada una deberá ir acompañada de un pequeño título. Cada columna tendrá un encabezamiento corto. El material explicativo irá en notas al pie. En las notas al pie, además, habrá que explicar las abreviaturas no convencionales que aparezcan en cada tabla.

**6. Ilustraciones.** Las figuras serán dibujos profesionales o fotografías. Las fotografías deberán ser nítidas y preferentemente en diapositiva original (en alta resolución, pegadas en el Word y enviadas por separado en formato JPG). Las letras, los números y los símbolos deberán ser claros y de tamaño suficiente como para que al reducirlos para su publicación, resulten legibles. Los títulos y las explicaciones detalladas irán en las leyendas de las ilustraciones y no sobre las ilustraciones mismas. Cada figura deberá llevar pegada en su reverso una etiqueta donde se indique su número, el nombre del autor y una flecha que señale la parte superior. Las fotomicrografías deberán tener marcadores de escala incluidos. Los símbolos, flechas o letras usados en las fotomicrografías tendrán que contrastar con el fondo. Las ilustraciones irán numeradas en orden consecutivo de acuerdo con el orden en que se las cita por primera vez en el texto. Si se trata de una fotografía que ya ha sido publicada, se agradecerá a la fuente original y se adjuntará un permiso escrito del poseedor del *copyright* autorizando la reproducción del material. Las leyendas para las ilustraciones deberán estar escritas a doble espacio, en página separada, con los números arábigos correspondientes a las ilustraciones. Cuando se usen símbolos, flechas, números o letras para señalar partes de las ilustraciones, habrá que identificarlos y explicarlos con claridad en la leyenda, así como aclarar la escala y el método de tinción en las fotomicrografías.

**Envío de trabajos.** El envío deberá realizarse en forma electrónica con la carta de solicitud al Comité Editor. Todo esto irá acompañado de una carta firmada por todos los coautores, en la que se incluirá: **a)** información acerca de si el trabajo ha sido previamente presentado en Congresos, Reuniones de Investigación, etc., o enviado para su consideración a otra revista. **b)** aclaración de que el trabajo ha sido leído y aprobado por todos los autores. **c)** nombre, dirección y número telefónico del autor responsable de comunicarse con los otros para la revisión de las pruebas.

**Aspectos éticos-regulatorios.** Tal como se establece en la Declaración de Helsinki (punto 23, <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>), todos los estudios de investigación médica en seres humanos, sin importar su carácter experimental u observacional, incluyendo la investigación del material humano y de información identificable, deberán presentarse para su consideración, comentario, consejo y aprobación al Comité de Ética pertinente antes de iniciar el estudio. En la presentación de casos clínicos se deberá solicitar el consentimiento informado para la publicación de información personal. Si se trata de un estudio relacionado con el uso de fármacos, dispositivos, insumos o cualquier otro elemento con valor económico o el estudio recibió algún tipo de subvención parcial o total de un tercero (Universidad, Fundación, industria farmacéutica u otro) en los últimos tres años deberá incluirse la carta correspondiente de conflicto de interés.

También se deberá presentar una carta de conflicto de interés en caso de haber recibido becas, honorarios de consultoría, disertación o entrenamiento de disertantes o de haber recibido apoyo no monetario como inscripción a congresos o viajes, libros, fotocopias, equipamiento, apoyo administrativo o cualquier otro elemento de soporte personal o institucional en los últimos tres años y tenga relación directa o indirecta con la potencial publicación. Estos requisitos son indispensables para comenzar el proceso de revisión de un artículo enviado a la Revista de la SAD. Los estudios realizados con animales de experimentación deberán contar con la aprobación del Comité de Bioética institucional correspondiente.

**Procedimiento de selección.** Todos los artículos presentados serán sometidos a una revisión preliminar en la que se determinará si el artículo se enmarca en los objetivos, la política editorial y las normas de la revista. Si el artículo es aceptado en la instancia de preevaluación, los autores serán notificados y se enviarán los originales a dos o más revisores externos y/o revisores *ad hoc* para su evaluación externa. Este envío se realizará con el resguardo de confidencialidad correspondiente, para lo cual tanto los evaluadores como los autores desconocerán sus respectivas identidades. Sobre la base de las opiniones emitidas por los revisores externos, los artículos podrán ser aceptados para su publicación, rechazados, o bien su publicación puede quedar supeditada al cumplimiento por parte de los autores de las modificaciones solicitadas por los evaluadores. Cuando se soliciten modificaciones, los autores deberán reevaluar sus trabajos y presentarlos en el plazo indicado para ser evaluados nuevamente.

**Corrección de pruebas.** En caso de que el trabajo sea aprobado, se remitirá nuevamente al autor para que ajuste el texto a las eventuales observaciones sugeridas. El autor devolverá el trabajo de acuerdo con las especificaciones de este reglamento, antes de los 10 días de su recepción. La Redacción se reserva el derecho de la corrección sintáctica y ortográfica de los trabajos.

## DIABETES MODY: CUANDO LA PREVALENCIA ES PROPORCIONAL A LA SOSPECHA

### *DIABETES MODY: WHEN THE PREVALENCE IS PROPORTIONAL TO SUSPICION*

Comúnmente se divide a la diabetes mellitus en dos grandes grupos: tipo 1 y tipo 2, ambas con etiologías complejas en las que existe una interacción entre múltiples factores genéticos y ambientales.

En el caso particular de la Pediatría y nuestra región, la gran mayoría de los casos se diagnostica como diabetes tipo 1, aunque en los últimos 20 años la transición nutricional y los cambios epidemiológicos secundarios a la misma han dificultado el proceso diagnóstico de algunos pacientes pediátricos. Entre los principales factores confundidores se encuentran: el aumento del índice de masa corporal presente en los niños con ambos tipos de diabetes, el diagnóstico temprano sin cetosis y con función de célula beta preservada en adolescentes con tipo 1 y sobrepeso, la posibilidad de debut en cetosis o cetoacidosis de los pacientes pediátricos con diabetes tipo 2 y la frecuencia aumentada de antecedentes familiares de diabetes 2 en ambos casos.

A lo anteriormente descripto, debemos agregar que un porcentaje variable de estos pacientes, en los que la clínica suele ser atípica, presenta en realidad diabetes MODY.

La diabetes MODY es una de las formas más conocidas de diabetes monogénicas y en la actualidad existen 14 variantes genéticas descriptas. Cerca del 80% de todos los casos de MODY conocidos se atribuye a mutaciones heterocigotas de alta penetrancia en uno de tres genes: los correspondientes a factores de transcripción del factor nuclear del hepatocito (HNF1A y HNF4A) y a la enzima que cataliza la fosforilación de la glucosa, la glucoquinasa (GCK)<sup>1</sup>. Menos frecuentemente, las mutaciones en otros genes como el de otro factor de transcripción, el HNF1B se asocia con casos en los que además de diabetes los pacien-

tes presentan enfermedad renal que puede progresar a insuficiencia del órgano.

Clásicamente se sospecha diabetes MODY ante un paciente con hiperglucemia, menor de 25 años de edad, con evidencia de herencia autosómica dominante. En algunas descripciones, además, se agregan como datos importantes que no requiera insulina, ausencia de autoanticuerpos u obesidad que descartarían los diagnósticos de diabetes 1 y 2. Sin embargo, estos factores por sí solos no permiten hacer diagnóstico por lo cual se precisan estudios genéticos.

En este número de la Revista de la Sociedad de Diabetes, los Dres. Alejandro de Dios, Sofía Irene Trobo, María Silvia Pérez, Ignacio Chiesa, Gustavo Frechtel y Ariel Pablo López presentan la tipificación genética de siete pacientes, con características clínicas de MODY2 (GCK) y MODY5 (HNF1B), seis de los cuales no presentaban antecedentes familiares de diabetes. El principal aporte del trabajo es la confirmación diagnóstica en cinco de ellos, resaltando la importancia de la genotipificación en búsqueda de mutaciones *de novo* cuando la clínica del paciente es compatible con diabetes MODY aún en ausencia de la típica herencia autosómica dominante descripta clásicamente.

Diferentes estudios epidemiológicos demostraron la dificultad de conocer la prevalencia real de este tipo de diabetes. Las variaciones geográficas en este sentido pueden deberse en gran medida a los diferentes métodos utilizados, tanto de sospecha clínica como de reclutamiento de pacientes. Por ejemplo, en países como España, Italia o Francia, donde la medición de una glucemia de ayuno es una práctica de rutina en los niños, la hiperglucemia moderada por MODY2 es más frecuentemente detectada y resulta en reportes de

alta prevalencia de este tipo<sup>2,3,4</sup>. En contraste, en países como Reino Unido, donde las glucemias no suelen medirse en pacientes asintomáticos sino en el contexto de un diagnóstico de diabetes, el más frecuente resulta ser el MODY3 (HNF1A)<sup>5</sup>. Según algunos autores, los estudios que utilizan los clásicos criterios de edad temprana de comienzo, historia familiar positiva, secreción endógena de insulina, ausencia de obesidad y de autoanticuerpos no resultan suficientemente sensibles y específicos porque sólo un 50% de los casos con diagnóstico de MODY satisface dichos criterios<sup>6</sup>, lo que significa que una gran proporción de casos permanece sin diagnóstico.

Por este motivo, en los últimos años se crearon diferentes guías, algoritmos y recomendaciones para el diagnóstico de este tipo de diabetes. Mientras la Asociación Americana de Diabetes sugiere la sospecha en niños con todas las características descritas<sup>7</sup>, la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica sugiere la sospecha de MODY3 en niños con hiperglucemia sin cetoacidosis, con buen control metabólico y bajos requerimientos de insulina más allá del tiempo de duración de remisión y con historia familiar de diabetes, y la sospecha de MODY2 en niños con hiperglucemia moderada en ayunas, con HbA1c entre 5,5 y 5,7%, con incrementos glucémicos pequeños durante una prueba de tolerancia a la glucosa con o sin antecedentes familiares de diabetes<sup>8</sup>. Se proponen además algunos marcadores en sangre para definir mejor qué pacientes obtendrán un mayor beneficio de las pruebas de diagnóstico genético. Probablemente se requieran estudios epidemiológicos de mayor escala que aporten los datos necesarios para la construcción de algoritmos de estudio más sensibles y precisos.

Independientemente de las dificultades en el diagnóstico de diabetes MODY, y aún teniendo en cuenta que constituye una pequeña proporción de casos dentro de la población total de pacientes con diabetes, su tipificación genética resulta de vital importancia terapéutica y pronóstica. Los pacientes con diabetes MODY sin diagnóstico frecuentemente siguen tratamientos para diabetes tipo 1 ó tipo 2 que incluyen insulina exógena o metformina, muchas veces inapropiados o innecesarios.

Los pacientes con diagnóstico de MODY2 (GCK) frecuentemente presentan hiperglucemias moderadas asintomáticas desde el nacimiento y respuesta insulínica adecuada con mayores niveles glucémicos. Las complicaciones micro y macrovasculares son raras y en general no requieren tratamiento farmacológico. Estos niños pueden presentar alto peso de nacimiento por hiperinsulinismo materno o bajo peso de nacimiento si heredan el alelo paterno o manifiestan mutaciones *de novo*, con disminuciones medias de 500 g del peso al nacer<sup>9</sup>. En el otro extremo, los individuos con diagnóstico de MODY3 (HNF1A) y MODY1 (HNF4A) responden adecuadamente a dosis bajas de sulfonilureas pudiendo suspender totalmente el tratamiento con insulina. Estos pacientes presentan complicaciones micro y macrovasculares similares a las que desarrollan aquellos con diabetes tipo 1 y tipo 2. Al nacimiento suelen ser macrosómicos, con aproximadamente 800 g de incremento del peso al nacer. Los últimos pueden presentar, además, síndrome de Fanconi atípico<sup>10</sup>.

A pesar de su importancia, existen importantes barreras para la implementación de estudios genéticos que permitan el diagnóstico de diabetes MODY. La primera es la falta de sospecha del equipo médico dada la heterogeneidad clínica y la superposición de características presentadas por estos pacientes. La conformación de equipos de trabajo interdisciplinarios que incluyan a médicos clínicos y genetistas seguramente resulte en enormes beneficios en cuanto a resultados terapéuticos. En segundo lugar, y no menos importante como factor limitante, resulta ser el costo de estos estudios y la falta de cobertura de los mismos tanto pública como privada. En este sentido, somos los médicos quienes debemos hacer visible el valor que el diagnóstico genético puede tener para nuestros pacientes en términos de calidad de vida.

**Dra. Gabriela Krochik**

*Médica Pediatra*

*Jefa de Clínica del Servicio de Nutrición  
del Hospital de Pediatría*

*"Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan"*

## REFERENCIAS

1. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, Greenbaum CJ, Imperatore G, Lawrence JM, Marcovina SM, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in *HF1A*, *HNF4A* and *glucokinase*: results from the SEARCH for diabetes in youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(10): 4055-4062.
2. Costa A, Bescos M, Velho G, Chvre J, Vidal J, Sesmilo G, et al. Genetic and clinical characterization of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol* 2000; 142(4): 380-386.
3. Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G, Massa O, Minuto N, et al. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. *Diabetes Care* 2009; 32(10): 1864-1866.
4. Colclough K, Saint-Martin C, Timsit J, Ellard S, Bellané-Chantelot C. Clinical utility gene card for maturity diabetes of the young. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(9): E1-E6.
5. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ* 2011; 343: d6044.
6. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia* 2010; 53(12): 2504-2508.
7. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl): S8-S16.
8. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12): 33-42
9. Spiegel P, Ekholm E, Tuomi T, et al. Metabolite profiling reveals normal metabolic control in carriers of mutations in the glucokinase gene (*MODY2*). *Diabetes* 2013; 62(2): 653-61
10. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the *HNF4A* gene. *PLoS Med* 2007; 4(4): e118



---

**MAESTROS DE LA DIABETOLOGÍA**

## **PERFIL DE LA DRA. CARMEN MAZZA**

### **PROFILE OF DR. CARMEN MAZZA**

Agradezco al Comité Editor de la Revista la invitación a escribir para esta sección. Me obliga a una introspección y hacerme algunas preguntas para encontrar respuestas que hasta ahora no me había planteado. Por ejemplo, por qué soy médica. Me aparece la figura de mi padre, Contador Público por mandato familiar, hijo de una familia de inmigrantes del sur de Italia, sus hermanos trabajaban para que él pudiera estudiar y forjara su futuro. Fue el único profesional de la familia y se graduó en el Colegio Carlos Pellegrini y Facultad con medalla de oro. Pero a él no le gustaba su profesión. Era un intelectual inquieto, un lector insaciable, escribía poemas y, en ese planeta de múltiples intereses, hubiera querido ser médico. Decía que la Medicina estaba cerca del arte. En mi casa estaban los tomos de Testut que mi padre leía con interés como leía a Chejov, casi como si fuera una obra literaria. Y yo también los leía. Pero cuando anuncié que estudiaría Medicina sorprendí a todos, incluido mi padre, y me parece que esa sorpresa fue casi un desafío, como muchos de los hitos de mi carrera determinados por las sorpresas y los desafíos.

Me recibí en 1964, embarazada de 38 semanas, mi última materia fue Obstetricia; la rendí en la Maternidad Sardá y el examen oral me lo tomó el Prof. Uranga Imaz, muy sorprendido por la situación (y algo incómodo), me puso un 10. Pero no me regaló la nota, me hizo preguntas muy comprometidas para una mujer en mi estado. A las dos semanas nació mi primera hija, Irina.

Con una beba de 1 año me presenté al concurso para hacer la residencia de pediatría en el Hospital Ricardo Gutiérrez. Hace 52 años era muy difícil acceder a un cargo, especialmente siendo mujer y con una hija de un año. La residencia implicaba dos guardias por semana, más domingos, con un trabajo extenuante de 92 horas semanales. En la entrevista personal estaba el Dr. Carlos Arturo Giannantonio entre los entrevistadores, quien después fue mi mentor. Me plantearon dilemas tales

como ponerme en la disyuntiva de si tenía que cuidar a un paciente en la guardia y me llamaban para atender a mi hija enferma cómo resolvería la situación. Entré e hice la residencia con el absoluto e incondicional apoyo de mi compañero de vida, Silvio Kovalskys, y debo contar que efectivamente en alguna oportunidad, estando yo de guardia, tuve que mandar a buscar a Irina con la ambulancia y traerla al Hospital por una bronquiolitis. No tuve ningún dilema porque conté con la absoluta solidaridad de mis compañeros. En el tercer año de residencia nació mi segundo hijo, Guido, tampoco era una situación común. Teníamos tres meses de licencia, pero debíamos tomar obligatoriamente los 45 días antes del parto razón por la cual me reintegré a hacer guardias con un bebé de 45 días.

Tengo más claro cómo decidí mi especialidad. Hay hechos que ocurren y debido a su significancia e impacto en nuestras vidas recordamos vívidamente. Así rememoro los dos primeros artículos que leí sobre obesidad infantil y que fueron determinantes en la dirección de mi carrera profesional. En el año 1970, terminando mi residencia, leía ávidamente en la biblioteca del Hospital (no había Internet) en la búsqueda de temas para empezar mi especialización. Los residentes contábamos con referentes indiscutidos que nos asesoraban con la mirada puesta en nosotros, pero también en los temas que necesitaban desarrollo en el Hospital. Allí estaban disponibles para ayudarnos el Dr. Gianantonio y la Dra. Margarita Vitacco, entre otros, ejerciendo un natural rol de tutoría para los residentes.

Así llegaron a mis manos dos artículos del *Journal of Pediatrics*: un editorial sobre "Obesidad infantil" de W.H. Dietz y un trabajo de Adalberto Parra sobre "Metabolismo hidrocarbonado en niños obesos"; en el que se empezaba a postular la presencia temprana de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina secundarias a la obesidad. Cuando consulté al Dr. Giannantonio la respuesta fue que elaborara un proyecto de investigación so-

bre ese tema. Vislumbraba que la obesidad infantil se convertiría en un problema de enorme importancia con implicancias en la salud pública. En el país había pocos investigadores que se dedicaban al estudio de la obesidad. Fueron referentes, entre otros, los Dres. Miguel Domínguez y Jorge Braguinsky. Así comencé mi especialización a través de una beca, con la dirección del Dr. Giannantonio, estudiando el metabolismo hidrocarbonado en niños obesos. Montamos en el Hospital el dosaje radioinmunológico de insulina con la ayuda del Dr. Juan Basabe desde la Cátedra de Fisiología, pusimos a punto otros métodos y comenzamos la búsqueda de pacientes obesos para incluir en el estudio; costaba encontrarlos, no existía la demanda actual y debía hacerse un trabajo de concientización entre los pediatras sobre la importancia de la obesidad a la cual casi no se daba, hasta entonces, significación patológica.

¿Por qué describo esta etapa desde mi experiencia? Vista en perspectiva, la obesidad infantil iba a convertirse en una de las epidemias más importantes de las últimas décadas del siglo XX y comienzos del siglo XXI.

A partir de esos años la investigación y las publicaciones crecieron de manera exponencial. Los estudios epidemiológicos mostraban que la prevalencia de obesidad se había triplicado en la mayoría de los países en esas décadas convirtiéndose en una epidemia universal -para algunos con categoría de pandemia-, con particular impacto en los grupos más vulnerables: niños, adolescentes y mujeres en edad fértil.

De esa etapa de mi formación rescato el paradigma médico con el que se trabajaba en el Hospital Ricardo Gutiérrez, que unía el riguroso pensamiento científico, la responsabilidad médica permanente junto al paciente y un enfoque integral del niño en sus aspectos biológicos, emocionales y sociales. Considero que esta concepción fue determinante en mi carrera profesional.

El año 1976 me encontré como instructora de la residencia de Clínica Pediátrica y becaria del CONICET haciendo investigación en obesidad infantil. La dictadura militar mediante un decreto ley dejó cesante a un número importante de profesionales. Particularmente me aplicaron la Ley de Seguridad del Estado, por la cual fui separada de mi grupo de trabajo, me prohibieron el ingreso al Hospital y ejercer la Medicina en instituciones públicas. Fue un punto de inflexión en mi carrera profesional. Sin

embargo, a pesar de las limitaciones impuestas, pude integrarme y trabajar en el Sanatorio Güemes que, en esa etapa, había creado un centro de excelencia con profesionales de gran prestigio, entre los que se encontraban los Dres. Alberto Agrest, Reinaldo Chacon, Julio César Sánchez Avalos y la Dra. Vitacco, así pude continuar mi trabajo. En lo profesional lejos de ser una etapa de aislamiento fue un período muy enriquecedor por la oportunidad de interactuar con los profesionales que provenían de diferentes centros y especialmente con el mundo de la medicina de adultos. Incorporé una perspectiva de la enfermedad crónica de la que yo carecía. Como pediatra conocía el comienzo de la enfermedad, pero no su devenir.

Cuando recuperamos la democracia, después del oscuro período de la dictadura, me reintegraron al sistema público y, con la inauguración del Hospital de Pediatría JP Garrahan en el año 1987, me incorporé como médica de planta al Servicio de Nutrición y Diabetes del que ejercí la Jefatura desde el año 2000 hasta 2012. En el Hospital Garrahan comenzó la segunda etapa de mi carrera profesional.

Me ocupé de organizar la atención de los niños y adolescentes con diabetes. Los principios básicos de la creación del Hospital rigieron la organización del Servicio: el Hospital tiene carácter nacional y actúa como centro de referencia y derivación para patologías de alta complejidad de todo el país, con la atención basada en la interdisciplina y con foco en la transferencia del conocimiento. Tuve la fortuna de constituir un equipo virtuoso de médicos, enfermeras -varias de las cuales cursaron en la Sociedad, la escuela de educadores- Lic. en Alimentación, profesionales de salud mental y profesores de educación física. Y todos adquirimos un lenguaje común alrededor del paciente. Con ellos organizamos la atención ambulatoria en forma de "clínica de diabetes," desarrollamos programas de educación diabetológica estructurados individuales y grupales, con diferentes objetivos: la educación al debut, talleres de educación para el tratamiento intensivo, grupos de pacientes de alto riesgo, reforzamiento para la transición. Nos conectamos con diferentes centros para proyectos de avanzada: en el Centro Houssay hicimos nuestro entrenamiento para implementar el tratamiento intensificado en niños cuando todavía se veía como una audacia, hoy es la norma del Servicio y se implementa desde el debut. Las líneas de estudio incluyeron la caracterización inmunogenética de pacientes con

diabetes tipo 1 conformando equipo con los Dres. Edgardo Poskus y Gustavo Frechtel, la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 1, el impacto de la epidemia de obesidad en la forma de debut de la diabetes 1, obesidad infantil multifactorial y monogénica, y las alteraciones metabólicas tempranas en niños con retardo de crecimiento intrauterino. En la unidad metabólica con enfermería especializada se realizaban estudios funcionales, calorimetría y estudios de composición corporal.

Cuando se creó la Carrera de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad ingresé como investigadora independiente y pude coordinar estudios fuera del Hospital como el trabajo multicéntrico de factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes que incluyó centros de ocho provincias.

Siempre sentí que era parte fundamental de la actividad profesional el trabajo en sociedades científicas; lo considero un compromiso con los colegas y también con la salud y la sociedad. Para los pediatras nuestra sociedad madre es la Sociedad Argentina de Pediatría, de la que participé en diferentes actividades como Secretaria del Comité de Nutrición, organizando el 1° Congreso Argentino de Nutrición Pediátrica, elaborando normas y recomendaciones. También fui Secretaria de la Sociedad Latinoamericana de Investigación Pediátrica, una sociedad pequeña de investigadores con los que discutíamos resultados de trabajos, pero también proyectos y se delineaban las prioridades de la investigación para Latinoamérica. Lo que no había estado en mi horizonte fue la presidencia de la Sociedad Argentina de Diabetes. La propuesta vino de parte del Dr. Manuel Martí, quien en ese momento desempeñaba ese cargo. Nunca había tenido experiencia en cargos directivos de la Sociedad, mi actividad se limitaba a coordinar el Comité Pediátrico pero el Dr. Martí consideró que podía darle una mirada renovadora a la Sociedad. Este hito de mi profesión fue una sorpresa tanto para mí como para la comunidad de diabetólogos: una pediatra mujer. Asumí el desafío desde mi inexperiencia, pero con un fuerte y único compromiso hacia la institución. Me rodeé de un grupo de compañeros a los que apenas conocía, pero terminaron siendo mis amigos. Al Dr. Martí le debo haber confiado en mí, también haber sido mi interlocutor y mi soporte con su experiencia, permitiendo que llevara la nave a buen puerto. Fue para mí un enorme honor haber sido Presidenta de la prestigiosa Sociedad Argentina de Diabetes.

Transitando mi tercera etapa profesional aún me sorprende con el avance en el conocimiento de la diabetes tipo 1. Cuando me jubilé en el año 2012 mantuve múltiples actividades en el Hospital: consultora del Servicio, codirectora de la Revista Medicina Infantil y miembro en el Consejo de Administración de la Fundación; asimismo mantengo una intensa actividad docente. Como este escrito habla de mi trayectoria de manera personal, me parece importante decir que para mí el trabajo siempre fue muy sanador, así que esta etapa constituía en sí misma un reto. Pero la fortuna me premió y en el momento que dejaba la Jefatura del Servicio me invitaron a formar parte del Comité Coordinador del Estudio TEENs, un estudio internacional auspiciado por Sanofi y diseñado con el objetivo de describir el tratamiento, las complicaciones agudas y crónicas, y el control glucémico en niños, adolescentes y jóvenes adultos con diabetes tipo 1, e identificar factores asociados al control glucémico. Es el estudio contemporáneo más abarcativo; incluye 6 mil pacientes de 8 a 25 años, de 20 países de seis continentes. Con los resultados se están elaborando propuestas en el estudio que le continúa: Beyond TEENs. En el año 2014, por invitación del Dr. Tomas Danne que ejerce la dirección del Proyecto Sweet, me invitaron a incorporar el Servicio del Hospital Garrahan a este registro internacional. Dos proyectos internacionales que me abren un nuevo panorama.

Si miro mi carrera en perspectiva, resalto el hecho de que mis condiciones -ser mujer y tener una familia- nunca fueron aspectos limitantes, al contrario, creo que estos planos se potenciaron y crecieron en paralelo. Me miro al lado de mis maestros y creo que fui muy afortunada al encontrarlos y muy determinada al elegirlos; con el crecimiento los fui incorporando a mi asamblea interna y continuando el diálogo. Aprendí mucho de mis colegas pediatras, de los acuerdos y desacuerdos, y considero que en torno a la Sociedad Argentina de Diabetes se fue desarrollando una muy sólida escuela de diabetes infantil. Espero haber dejado en la gente joven que se formó a mi lado, el compromiso con el paciente, privilegiando la capacitación y los valores de ética y equidad. Nuestros pacientes todavía están expuestos a la desigualdad social para acceder a los mejores tratamientos. Me siento parte del problema y lo considero una asignatura pendiente de mi carrera profesional.

## PRESENTACIONES POCO FRECUENTES DE DIABETES TIPO MODY: EL EJEMPLO DE MODY TIPO 5 Y LAS FORMAS *DE NOVO* DE MODY TIPO 2

### INFREQUENT PRESENTATIONS OF MODY DIABETES: THE EXAMPLE OF MODY TYPE 5 AND *DE NOVO* FORMS OF MODY TYPE 2

Alejandro de Dios<sup>1</sup>, Sofía Irene Trobo<sup>2</sup>, María Silvia Pérez<sup>3</sup>, Ignacio Chiesa<sup>3</sup>, Gustavo Daniel Frechtel<sup>1,2</sup>, Ariel Pablo López<sup>1,2</sup>

#### RESUMEN

La diabetes tipo MODY se produce por alteraciones en genes relacionados con el metabolismo de la célula beta pancreática. El tipo 2 es uno de los más frecuentes y se produce por alteraciones en el gen GCK (glucoquinasa) y el tipo 5 es mucho menos frecuente y se produce por alteraciones en el gen HNF1B (factor nuclear hepático 1B). Se presentan con herencia autosómica dominante, aunque se ha descrito la presencia de mutaciones *de novo*.

El objetivo del trabajo fue buscar mutaciones en el gen GCK en pacientes sin antecedentes familiares pero con características clínicas de MODY2 y mutaciones en el gen HNF1B en pacientes con características clínicas de MODY5 con y sin antecedentes familiares. Para ello a partir de ADN se realizó la secuenciación de cada gen por el método de Sanger o por secuenciación de nueva generación. Como resultado, se hallaron mutaciones en el gen GCK en cuatro pacientes sin antecedentes familiares y mutaciones en el gen del HNF1B en dos pacientes, uno de ellos sin antecedentes familiares.

Como conclusión puede afirmarse que las mutaciones *de novo* en el gen de la GCK son más frecuentes de lo descrito, por lo cual se recomienda el estudio del gen en pacientes con características compatibles aún sin antecedentes familiares. También es importante el estudio del gen HNF1B en pacientes con características típicas ya que deben tratarse no sólo por sus alteraciones renales sino por la diabetes presente; de esta manera se logra un correcto diagnóstico para instaurar el tratamiento más adecuado.

**Palabras clave:** MODY, diabetes monogénica, GCK, HNF1B.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (129-136)

#### ABSTRACT

*MODY is produced by alterations in genes related to pancreatic beta cell metabolism. Type 2 is produced by alterations in the GCK gene (glucokinase) being one of the most frequent and type 5 by alterations in the HNF1B gene (nuclear hepatic factor 1B) being less frequent. Both present autosomal dominant inheritance, although the presence of de novo mutations has been described. The aim of the present study was to search for mutations in the GCK gene in patients with no family history but with clinical features of MODY2 and search for mutations in the HNF1B gene in patients with clinical characteristics of MODY5, with and without family history. Sequencing of each gene, from the DNA of each patient, was performed by the Sanger method or by next generation sequencing. As a result, we found mutations in the GCK gene in four patients with no family history and mutations in the HNF1B gene in two patients, one of whom had no family history. In conclusion, we can say that patients with de novo mutations in the GCK gene are more frequent than described, which is why it is recommended to study the gene in patients with compatible characteristics without a family history. It is also important to study the HNF1B gene in patients with typical characteristics since they should be treated not only for their renal alterations but for the present Diabetes. Thus, a correct diagnosis is achieved and the most appropriate treatment could be established.*

**Key words:** MODY, monogenic diabetes, GCK, HNF1B.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (129-136)

<sup>1</sup> Cátedra de Genética Molecular, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, CABA, Argentina

<sup>2</sup> División Genética, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA, CABA, Argentina

<sup>3</sup> Medicina Genómica, Laboratorio Manlab, CABA, Argentina

Contacto del autor: Ariel Pablo López

E-mail: aplopez@ffybu.uba.ar

Correspondencia: Av. Córdoba 2351, piso 4, sala 5 (C1120AAF), CABA, Argentina

Tel.: (011) 5950-8805

Fecha de trabajo recibido: 20/09/17

Fecha de trabajo aceptado: 18/12/17

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés

## INTRODUCCIÓN

La diabetes del adulto de comienzo en jóvenes o MODY (por sus siglas en inglés: *Maturity Onset Diabetes of the Young*) es una forma de diabetes monogénica que tiene una presentación heterogénea desde el punto de vista genético y clínico, pero que puede agruparse como un conjunto y definirse separadamente de los demás tipos de diabetes más frecuentes como la diabetes tipo 1 y 2 (DM1 y DM2) por una serie de características comunes<sup>1,2</sup>.

Típicamente estos pacientes presentan una temprana edad de debut y es habitualmente antes de los 25 años, incluso durante la adolescencia o la infancia, y por otro lado, otras características asociadas como un grado de disfunción de la célula beta pancreática, la ausencia de autoanticuerpos anticélulas beta, la carencia de resistencia periférica a la insulina, la independencia de insulina al debut (excepto el MODY3 que puede tener un comienzo clínico que se confunde con diabetes tipo 1) y un tipo de herencia autosómica dominante<sup>1,2</sup>.

Con respecto al metabolismo en estos pacientes se observan defectos en la secreción de insulina mediada por estimulación de la glucosa a nivel pancreático y desde el punto de vista genético, al presentarse con herencia autosómica dominante, se describen individuos afectados en por lo menos dos generaciones de una misma familia.

La ausencia de autoanticuerpos en los pacientes MODY permite diferenciar estas formas de la DM1 en la cual existe una destrucción de las células beta pancreáticas por parte del sistema inmune celular debido a una pérdida de la tolerancia a lo propio. En los individuos con MODY no se encuentran en la enorme mayoría de los casos autoanticuerpos anticélulas beta.

La diabetes tipo MODY se presenta con esta característica heterogénea por su etiología particular en la cual se producen alteraciones en distintos genes que dan lugar así a diferentes subtipos. Por lo cual se considera que son formas monogénicas a diferencia de las formas de DM1 y DM2 que tienen un contexto poligénico<sup>3</sup>. En ese sentido, actualmente se han descrito 14 formas diferentes que determinan así los distintos subtipos de MODY como consecuencia de alteraciones en genes específicos<sup>1</sup>. Estos 14 subtipos corresponden aproximadamente al 80% de todos los casos de MODY genéticamente diagnosticados, siendo el 20% restante de causa genética desconocida y denominado genéricamente como MODY X, aunque clínicamente hayan sido ca-

racterizados como MODY. Otro dato importante por considerar en el estudio de este tipo de pacientes es que a pesar de tener las características clínicas típicas de alguno de los tipos de MODY, aproximadamente a la mitad de los pacientes no se le encuentra mutaciones en los genes que con mayor frecuencia definen la enfermedad; es decir, tienen la caracterización clínica típica pero no presentan mutaciones en los genes descritos implicados<sup>2</sup>.

Dentro de estos subtipos dos son los más frecuentes según los diversos trabajos publicados. Éstos son los subtipos 2 y 3 que se caracterizan por originarse por mutaciones en el gen de la glucoquinasa, enzima relacionada con el metabolismo de la glucosa (GCK/MODY2) y en el gen del factor nuclear hepático 1 alfa que codifica para un factor de transcripción que estimula, entre otros, efectos la síntesis de insulina (HNF1A/MODY3) respectivamente<sup>4</sup>. Por otro lado, el subtipo 5 es mucho menos frecuente y se caracteriza por la presencia de mutaciones en el gen del factor nuclear hepático 1 beta que también es un factor de transcripción que, entre otras funciones, regula la síntesis de insulina (HNF1B/MODY5).

La diabetes tipo MODY2 representa entre el 8 y el 63% de todos los MODY genéticamente diagnosticados según distintos trabajos, con una gran dispersión debido a las variaciones en las poblaciones estudiadas<sup>5,6</sup>. Mientras que en nuestro caso para la población Argentina, de un total de 107 pacientes con características clínicas de MODY, se hallaron mutaciones en 39 pacientes en el gen de la glucoquinasa lo que dio una relación de 36,45% con respecto al total de pacientes estudiados (datos no publicados).

Este tipo de MODY se produce por alteraciones a nivel molecular en el gen de la glucoquinasa que juega un rol fundamental en la regulación de la secreción de insulina en la célula beta del páncreas, mientras que su actividad enzimática permite un manejo adecuado de la metabolización de la glucosa en el hígado.

El patrón de expresión de la glucoquinasa en los distintos tejidos es variable siendo una enzima relativamente ubicua, aunque lo hace mayoritariamente en páncreas, hígado y cerebro.

Las distintas mutaciones en el gen de la glucoquinasa afectarán de manera diferente el aspecto funcional de la enzima dado que pueden alterar su actividad catalítica por distorsión de su estructura según el tipo y la ubicación<sup>7</sup>.

Se identificaron una gran cantidad y diversos tipos de mutaciones en el gen de la GCK que incluyen mutaciones con pérdida de sentido, sin sentido, en regiones consenso de *splicing*, inserciones, duplicaciones, deleciones pequeñas y en las regiones reguladoras. Incluso recientemente se reportaron deleciones más amplias y hasta completas<sup>78</sup>. Estas mutaciones son en principio responsables del desarrollo de la enfermedad en los individuos que las portan.

Estos pacientes desarrollan la enfermedad antes de la pubertad y presentan una alteración metabólica leve y estable que es generalmente revertida con dieta o excepcionalmente con antidiabéticos orales. Además, en general, no desarrollan complicaciones crónicas ni micro o macrovasculares<sup>2</sup>. Este último dato se refleja en los valores de HbA1c que se mantienen dentro del rango normal o levemente por encima del mismo. Es común que estos pacientes sean diagnosticados como diabéticos tipo 2 y sean tratados de tal manera<sup>9</sup>.

El gen del factor nuclear hepático 1B (HNF1B) codifica una proteína con una estructura que se caracteriza por un dominio de unión al ADN altamente conservado. Forma un homodímero de dos moléculas o un heterodímero con la proteína HNF1A con la cual está estructuralmente relacionada<sup>10</sup>. Esta proteína es conocida por su rol en la regulación de la expresión de genes específicos en distintos órganos, incluyendo el hígado, el riñón, los islotes pancreáticos y el tracto genital<sup>10,11</sup>. Se encontró que el factor HNF1B está ampliamente distribuido en los tejidos de ciertos embriones y es esencial para su desarrollo y supervivencia. La expresión temprana de HNF1B se ha observado en el riñón, el hígado, los conductos biliares, el timo, el tracto genital, el páncreas, el pulmón y los tejidos embrionarios del intestino<sup>12,13</sup>.

La primera mutación de HNF1B fue descrita por Horikawa et al. en 1997, pero a pesar de su identificación inicial como un gen relacionado a la diabetes, las mutaciones en HNF1B/MODY5 son una causa infrecuente de MODY y representan <2% de los casos de MODY en comparación con aproximadamente el 40% atribuido a GCK/MODY2<sup>14,15</sup>. En nuestro estudio para la población Argentina, de un total de 107 pacientes con características clínicas de MODY se encontraron mutaciones en dos pacientes en el gen del HNF1B que dieron una relación de 1,87% con respecto al total de pacientes estudiados.

Existe un amplio espectro de fenotipos relacionados con las mutaciones en el gen HNF1B, incluso con una marcada variabilidad en los individuos afectados dentro de las familias portadoras. Las características clínicas observadas en personas con mutaciones HNF1B están estrechamente relacionadas con el perfil de expresión del gen HNF1B<sup>16</sup>. Los pacientes con alteraciones en ese gen presentan un amplio espectro clínico que puede comprender tanto diabetes por atrofia pancreática con deficiencia subclínica exocrina como nefropatía no diabética progresiva, malformaciones renales y genitales, y anomalías del hígado<sup>17,18,19</sup>. En consonancia con el importante papel de HNF1B en el desarrollo pancreático, se han descrito malformaciones pancreáticas en los portadores de mutaciones<sup>20,21</sup>.

La enfermedad renal es muy heterogénea pero siempre por el desarrollo renal aberrante e incluye: quistes renales, enfermedad renal glomerulocística hipoplásica familiar (GCKD), malformaciones renales (por ejemplo, riñón único y en herradura) y nefropatía hiperuricémica familiar atípica<sup>19,20,21,22</sup>.

El espectro de gravedad puede variar desde solamente MODY o afectación renal hasta enfermedad multiorgánica; es a menudo de inicio temprano y el tratamiento con insulina es habitual en personas con estas características<sup>22,23</sup>. Aquellas con mutaciones en HNF1B tienen una secreción de insulina alterada como respuesta a la carga o estímulo de la glucosa y los secretagogos pero también muestran una pérdida progresiva en la secreción basal de insulina<sup>24,25</sup>.

Aunque las mutaciones de HNF1B no suelen asociarse con diabetes en la infancia se han descrito casos únicos con aparición tan temprana como la edad neonatal<sup>21,26</sup>. Sin embargo, el MODY5 típicamente se manifiesta en la tercera o cuarta década de vida y se observa en aproximadamente la mitad de los adultos con mutaciones en el gen HNF1B<sup>24</sup>.

Las mutaciones en el gen HNF1B se heredan con un patrón autosómico dominante, sin embargo hasta el 50% de las mutaciones ocurre *de novo*. Las alteraciones más predominantes incluyen cambio de sentido/sin sentido, pequeñas deleciones y deleciones macroscópicas, siendo esta última responsable de aproximadamente una cuarta parte de las mutaciones<sup>27,28,29</sup>. Los estudios funcionales demostraron que algunas mutaciones producen pérdida de función mientras que otras derivan en una ganancia de función<sup>21</sup>.

Frecuentemente estos pacientes principalmente se diagnostican por sus fallas renales o urinarias y se tratan según esa patología, previo al desarrollo de diabetes, mientras que el control clínico de la glucemia se produce en forma secundaria y posterior.

En base a las recomendaciones de las distintas organizaciones mundiales, se considera que al ser estas patologías de herencia autosómica dominante para su estudio genético se requiere la presencia de por lo menos dos generaciones familiares con antecedentes de la patología. Por lo tanto, cuando ello no se cumple los pacientes no son estudiados, lo cual -según nuestra experiencia y según se desprende de diversas publicaciones recientes- es un error dado que existe una gran cantidad de pacientes con mutaciones *de novo*.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Los estudios genéticos en el gen de la glucoquinasa se realizaron sobre una muestra de 59 pacientes no relacionados, clínicamente caracterizados como MODY2 en base al criterio recomendado por la Asociación Americana de Diabetes<sup>1</sup>. Según ese criterio los pacientes debían cumplir con las siguientes premisas: diagnóstico clínico de diabetes mellitus, historial familiar de diabetes con herencia autosómica dominante, ausencia de autoanticuerpos contra células beta del páncreas y una temprana edad de debut<sup>30</sup>. Dentro de ese grupo se seleccionaron cuatro que cumplían con todas las premisas excepto no tener antecedentes familiares, pero se incluyeron por sospecha de presentar mutaciones *de novo* debido a una presentación clínica estrictamente compatible con MODY2 (pacientes 1 a 4). Las familias de esos pacientes se analizaron para determinar la correcta filiación de los pacientes y descartar falsas paternidades.

Considerando la totalidad de los pacientes MODY analizados, la edad de debut varió en un rango de 1 a 45 años con un promedio de  $19,92 \pm 12,55$  años.

La metodología de los estudios genéticos para MODY2 consistió básicamente en la purificación del ADN genómico a partir de sangre periférica, la cuantificación por medio de un equipo de espectrofotometría DeNovix DS-11 FX + (DeNovix Inc., Wilmington, EE.UU.) y la amplificación por PCR de los fragmentos codificantes y las regiones adyacentes de los genes 1a y del 2 al 10 de gen de la glucoquinasa<sup>31</sup>. Posteriormente se realizó la

secuenciación de los fragmentos de amplificación para determinar la presencia de mutaciones en las regiones analizadas. Los estudios de filiación se efectuaron con el sistema AmpFLSTR Identifier PCR Amplification Kit. Se utilizaron como herramientas bioinformáticas el software Chromas-Lite (Technelysium Pty Ltd) y el servicio BLASTn (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov>) para las secuencias y el servicio Mutation taster (<http://www.mutationtaster.org/>) para el análisis de las mutaciones.

Respecto del estudio para MODY5, se seleccionaron tres pacientes de acuerdo con sus características clínicas para someterse a las pruebas genéticas (pacientes 5 a 7). Los criterios de inclusión fueron: diabetes o disglucemia diagnosticada antes de los 40 años, presencia de malformaciones genitourinarias, niveles detectables de péptido C, ausencia de autoinmunidad de células beta y antecedentes familiares de diabetes o enfermedad renal. Sin embargo, la ausencia de antecedentes familiares no fue un criterio de exclusión con el objeto de incluir a un paciente que pudiera presentar mutaciones *de novo*. Los pacientes 5 y 7 tenían antecedentes familiares de diabetes y/o de enfermedad renal en sólo uno de sus padres, mientras que el paciente 6 no tenía antecedentes familiares de diabetes.

Se purificó ADN genómico de las personas seleccionadas con el sistema MagNA Pure (Roche, Basilea, Suiza), seguido de la cuantificación utilizando un espectrofotómetro DeNovix DS-11 FX + (DeNovix Inc., Wilmington, EE.UU.).

Las regiones codificantes y las zonas adyacentes del gen HNF1B se capturaron y secuenciaron con la metodología de secuenciación de nueva generación con un equipo Illumina HiSeq2000 (Illumina, California, EE.UU.) como se describe en Gao et al.<sup>33</sup> Todas las regiones codificantes se cubrieron con una profundidad media mínima de 20X. Las lecturas calificadas se alinearon con el genoma humano de referencia (UCSC hg19) con la herramienta de alineación de Burrows-Wheeler (<http://bio-bwa.sourceforge.net>) y se identificaron SNPs e indels mediante GATK (<https://www.broadinstitute.org/Gatk/>).

Las variantes seleccionadas se compararon con las bases de datos de polimorfismos y SNPs (dbSNP: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>; 1000G: <http://browser-1000genomes.org>; EXAC: <http://exac.broadinstitute.org>) y además se analizó la funcionalidad utilizando el programa de predicción Condel ([www.bg.upf.edu](http://www.bg.upf.edu)).

A todos los pacientes incluidos en el trabajo se les hicieron las determinaciones de los autoanticuerpos, GADA (*glutamic acid decarboxilase auto antibodies*), IAA (*insulin auto antibodies*), IA2A (*anti phosphatase auto antibodies*) y ZnT8 (zinc T8 auto antibodies) siendo en todos los casos el resultado negativo. Los estudios bioquímicos se efectuaron en el mismo laboratorio y según los procedimientos estandarizados de referencia para cada determinación.

Todos los pacientes fueron reclutados en las unidades de diabetes de distintos hospitales de Argentina, los cuales informaron los datos clínicos y metabólicos respectivos. Los estudios de niveles de glucosa y de hemoglobina A1c se realizaron por los procedimientos bioquímicos estandarizados usuales mientras que los ensayos de autoanticuerpos por la metodología de radioligandos.

## RESULTADOS

Los cuatro pacientes con características clínicas de MODY2 analizados presentaron mutaciones en el gen de la glucoquinasa mientras que dos de los tres con características de MODY5 analizados presentaron mutaciones en el gen HNF1B<sup>32</sup> (Tablas 1 y 2).

Ambos padres de los cuatro pacientes con mutaciones en el gen de la glucoquinasa, todos sin diagnóstico de diabetes de ninguna clase, se estudiaron y no manifestaron la mutación presente en el paciente. Por otro lado, de los estudios de filiación, se confirmó el vínculo entre ellos. Por lo cual, se trató de pacientes con diagnóstico genético de MODY2 sin antecedentes familiares, es decir, casos de mutaciones *de novo*.

Respecto de los pacientes con características de MODY5, el paciente 6 presentó una mutación en el gen respectivo, pero dado que no tenía antecedentes podría considerarse que se trató de una mutación *de novo*, pero al no disponer de muestras de los padres no existe posibilidad de corroborar la filiación o desechar un caso de adopción. De todas formas, y a pesar que no puede determinarse el alcance de la delección encontrada por las limitaciones propias de la metodología utilizada, sí puede afirmarse que se trató de una delección dentro del cromosoma en esa región que involucró, por lo menos, el gen HNF1B completo.

Todas las mutaciones resultaron ser deletéreas según las predicciones de los análisis bioinformáticos utilizados. La confirmación final debería ha-

cerse por metodologías de análisis funcional o por seguimiento de la cosegregación de genotipo y fenotipo dentro de las familias disponibles.

MODY2		
Paciente	Mutación	Estado
1	Heterocigota para c.782G>A	Descrita
2	Heterocigota para c.880_891 delinsCATGGCGAGCTGGTGT	Nueva
3	Heterocigota para c.895G>C	Descrita
4	Heterocigota para c.1145G>A	Nueva

**Tabla 1:** Listado de mutaciones encontradas en los pacientes analizados con características clínicas de MODY2 sin antecedentes familiares de diabetes.

MODY5		
Paciente	Mutación	Estado
5	Heterocigota para c.1021G>A	Descrita
6	Delección heterocigota para el gen entero	Nueva
7	No se encontraron mutaciones	No se encontraron mutaciones

**Tabla 2:** Listado de mutaciones encontradas en los pacientes analizados con características clínicas de MODY5 con y sin antecedentes familiares de diabetes.

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo se informa el resultado que surge a partir de la decisión de estudiar la presencia de mutaciones en pacientes con características distintivas que los hacen poco frecuentes, pero no por eso menos importantes. Pacientes con características clínicas de MODY2, pero sin antecedentes familiares y pacientes con características clínicas de MODY5 y/o de enfermedad renal, con y sin antecedentes familiares.

Considerando que los cuatro pacientes analizados en el presente trabajo con características de MODY2 presentaban mutaciones en el gen respectivo, se indica claramente que es importante el estudio de pacientes sin antecedentes familiares dada la alta proporción encontrada no sólo en el presente trabajo sino en otros recientemente publicados.

El número de mutaciones en GCK/MODY2 está indudablemente subestimado dado que uno de los criterios aceptados para la realización de



pruebas genéticas consiste en tener antecedentes familiares de la patología.

Estos casos ilustran la importancia de analizar el gen GCK en pacientes con características clínicas de MODY2, incluso en ausencia de antecedentes familiares porque es esencial para establecer un correcto diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes con características clínicas de MODY y con anomalías pancreáticas, renales o genitourinarias localizadas son candidatos para el estudio genético del gen HNF1B. Sin embargo, el estudio genético no sólo debe restringirse a estos pacientes, sino que también debe considerarse en personas con malformaciones genitourinarias (por ejemplo, quistes renales, agenesia renal, malformaciones del sistema excretor urinario, anomalías uterinas) aunque no tengan DM ya que esta última se produce en sólo el 50% de los portadores de la mutación.

Desde que se conoce la relación entre mutaciones en el gen HNF1B y el desarrollo de MODY se describieron más de 170 mutaciones, que si bien se ubican dentro del mismo gen, los individuos que las portan presentan características fenotípicas de amplio espectro. Sin embargo, las manifestaciones renales parecen ser las más frecuentes, seguidas de las anomalías pancreáticas y genitales. Las complicaciones neurológicas parecen estar restringidas a las personas con deleciones acotadas a la región donde se ubica el gen en el genoma<sup>28</sup>.

En este trabajo se presentan los resultados del estudio de tres personas con diferentes características personales y familiares, incluyendo una sin antecedentes familiares de diabetes o enfermedad renal. El paciente 5 tenía antecedentes familiares de diabetes, con enfermedad hepática y renal, y presentaba una mutación con muy alta probabilidad de ser la causa de sus alteraciones. Esta variante se encuentra en el dominio de unión a ADN de la proteína y se informó en un trabajo previo que cosegrega con la sintomatología dentro de una familia. Por lo tanto, suponemos que es la mutación causal. Los síntomas reportados anteriormente para el paciente con la misma mutación son similares pero no iguales a los síntomas presentados en este estudio. Nuestro paciente presentó diagnóstico de DM, estaba tratado con insulina desde la segunda década de la vida con enfermedad renal progresiva, actualmente en estadio 3b. Su madre tuvo diagnóstico de DM y

enfermedad renal a la misma edad que su hijo, y requirió tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis alrededor de los 40 años y falleció posteriormente por complicaciones relacionadas con su enfermedad. Por lo tanto, nuestros hallazgos indican que la misma mutación puede causar diversas anomalías en diferentes individuos<sup>21</sup>.

El paciente 6 tenía una deleción completa de un alelo del gen HNF1B. Por lo tanto, tal como se ha publicado anteriormente, esta deleción puede afirmarse como causal de la diabetes y otros síntomas. Además no tenía antecedentes familiares de diabetes o enfermedad renal, por lo que es factible especular que la alteración encontrada representa una mutación *de novo*<sup>29</sup>.

Finalmente el paciente 7 tenía una historia personal de diabetes y anomalías renales y un historial familiar de diabetes solamente, pero no se encontró ninguna mutación relacionada con MODY5. Este hallazgo sugiere que dentro de esta familia hay una alteración que provoca diabetes a todos los individuos, pero existe una anomalía renal extra en el probando no relacionada con una mutación en el gen HNF1B.

Cada persona muestra un fenotipo particular lo que dificulta la comprobación de asociación o sospecha de MODY5. Además hay pocos datos sobre complicaciones, prevención o tratamiento<sup>28</sup>.

La morfogénesis anormal del páncreas es probablemente una de las causas de la diabetes en individuos con MODY5, pero existe otro mecanismo molecular sugerido relacionado con la expresión alterada de GLUT2 que se produce principalmente en hepatocitos, células renales tubulares proximales y células beta pancreáticas<sup>24</sup>. MODY5 se ha asociado con mutaciones dentro del gen HNF1B o deleción alélica del cromosoma 17q12 incluyendo el locus HNF1B. Deleciones en el locus donde se encuentra ubicado HNF1B se detectaron en aproximadamente el 30% de los casos de adultos HNF1B/MODY5, y parece ser mucho más frecuente en los casos que se diagnostican durante la infancia<sup>33,34</sup>. Además, según Chen et al., las anomalías estructurales renales son relativamente menos frecuentes cuando se producen mutaciones por cambio de sentido en comparación con otros tipos de mutaciones, mientras que el porcentaje de DM y la frecuencia del tratamiento con insulina tienden a ser mayores<sup>35</sup>. En estudios previos se estableció que el 70% de las personas que presenta un fenotipo clínico consistente con

MODY5, asociado con anomalías en la morfología renal o alteración de la función renal, es portador de alteraciones moleculares de HNF1B<sup>29</sup>.

## CONCLUSIONES

Existe una heterogeneidad en cuanto a la presentación clínica de ambos tipos de MODY y a las complicaciones crónicas, incluso dentro del mismo tipo y con la misma mutación dentro de la misma u otras familias en el caso de MODY5, lo cual se debe indudablemente a la dispersión de la localización de las mutaciones causales en los genes respectivos. Ambas proteínas tienen dominios conservados con funciones clave en sus respectivas actividades, por lo tanto la aparición de mutaciones en estas regiones o en las regiones adyacentes en forma heterogénea produce este efecto de variabilidad en las características clínicas de estos pacientes<sup>34,35</sup>.

De esta manera, en el presente trabajo, también se corrobora la importancia de la genotipificación de los pacientes clínicamente caracterizados como MODY y su impacto en la definición de la terapéutica a instituir.

Cada uno de los subtipos de MODY son entidades dentro de la diabetes con particularidades clínicas y genéticas únicas; su manejo requiere un correcto diagnóstico que no puede hacerse solamente en base a las características clínicas. El repertorio clínico es incompleto para estos casos; la caracterización clínica según parámetros preestablecidos no permite el diagnóstico diferencial de subtipo. El apoyo de las metodologías de biología molecular a este respecto es fundamental y es así como se logra en estos pacientes una completa tipificación de subtipo y un diagnóstico concluyente y preciso.

El desarrollo y la aplicación de las técnicas que permiten lograr el diagnóstico son, en definitiva, totalmente necesarios para estos fines. Son el vehículo para la instauración del más efectivo tratamiento en el paciente, para una eventual reorientación del tratamiento, para la predicción de la evolución y además para brindar el consejo genético a sus familiares.

En conclusión, puede afirmarse que se han identificado tres mutaciones nuevas en el grupo de pacientes en estudio y se generó un aporte a la posibilidad de instaurar un tratamiento más efectivo en función de su alteración genética específica. Y, por otro lado, según estos resultados se

confirma la indicación de estudiar pacientes con las características clínicas adecuadas, aún sin antecedentes familiares de MODY. Estos resultados contribuyen al mejor entendimiento de una patología que se destaca por su compleja etiología.

## REFERENCIAS

1. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1): S55-S60.
2. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. European Molecular Genetics Quality Network (EMQN). Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. MODY group. *Diabetologia* 2008 Apr; 51(4): 546-53.
3. Hattersley AT. Maturity onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabetic Med* 1998; 15: 15-24.
4. Ellard S, Colclough K. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1A) and 4 alpha (HNF4A) in maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mutat* 2006; 27:854-869.
5. Toaima D, Näge A, Wendenburg J, et al. Identification of novel GCK and HNF1A/TCF1 mutations and polymorphisms in German families with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Hum Mutat* 2005 May; 25(5):503-4.
6. Thomson KL, Gloyn AL, Colclough K, et al. Identification of 21 novel glucokinase (GCK) mutations in UK and European Caucasians with maturity onset diabetes of the young (MODY). *Hum Mutat* 2003 Nov; 22(5): 417.
7. Gloyn AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat* 2003; 22:353-362.
8. Ellard S, Thomas K, Edghill EL, et al. Partial and whole gene deletion mutations of the GCK and HNF1A genes in maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2007; 50: 2313-2317.
9. Gill-Carey O, Shields B, Colclough K, et al. Finding a glucokinase mutation alters patient treatment. *Diabet Med* 2007; 24 (Suppl 1): 6.
10. Mendel DB, Hansen LP, Graves MK, Conley PB, Crabtree GR. HNF-1 alpha and HNF-1 beta (vHNF-1) share dimerization and homeo domains, but not activation domains, and form heterodimers in vitro. *Genes Dev* 1991; 5:1042-1056.
11. Servitja JM, Ferrer J. Transcriptional networks controlling pancreatic development and beta cell function. *Diabetologia* 2004; 47:597-613.
12. Coffinier C, Barra J, Babinet C, Yaniv M. Expression of the vHNF1/HNF1beta homeoprotein gene during mouse organogenesis. *Mech Dev* 1999; 89(1-2):211-3.
13. Reber M, Cereghini S. Variant hepatocyte nuclear factor 1 expression in the mouse genital tract. *Mech Dev* 2001;100(1):75-8.
14. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997; 17: 384-385.
15. Ryffel GU. Mutations in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF)1 and HNF4 families: functional and pathological consequences. *J Mol Endocrinol* 2001; 27:11-29.

16. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, Dubois-Laforgue D, Clauin S, Beauvils S, Wilhelm JM, Boitard C, Noel LH, Velho G, Timsit J. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004; 140:510-517.
17. Haldorsen IS, Vesterhus M, Raeder H, Jensen DK, Sovik O, Molven A, Njolstad PR. Lack of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers. *Diabet Med* 2008; 25:782-787.
18. Body-Bechou D, Loget P, D'Herve D, Le Fiblec B, Grebille AG, Le Guern H, Labarthe C, Redpath M, Cabaret-Dufour AS, Sylvie O, Fievet A, Antignac C, Heidet L, Taque S, Patrice P. TCF2/HNF-1beta mutations: 3 cases of fetal severe pancreatic agenesis or hypoplasia and multicystic renal dysplasia. *Prenat Diagn* 2014; 34:90-93.
19. Carbone I, Cotellessa M, Barella C, Minetti C, Ghiggeri GM, Caridi G, Perfumo F, Lorini R. A novel hepatocyte nuclear factor-1beta (MODY-5) gene mutation in an Italian family with renal dysfunctions and early-onset diabetes. *Diabetologia* 2002; 45(1):153-4.
20. Bingham C, Ellard S, van't Hoff WG, Simmonds HA, Marinaki AM, Badman MK, Winocour PH, Stride A, Lockwood CR, Nicholls AJ, Owen KR, Spyer G, Pearson ER, Hattersley AT. A typical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1beta gene mutation. *Kidney Int* 2003; 63(5):1645-51.
21. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet* 2006; 43:84-90.
22. Adalat S, Bockenbauer D, Ledermann SE, Hennekam RC, Woolf AS. Renal malformations associated with mutations of developmental genes: messages from the clinic. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2247-2255.
23. Ryffel GU. Mutations in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF)1 and HNF4 families: functional and pathological consequences. *J Mol Endocrinol* 2001; 27:11-29.
24. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR, Clark PM, Ellard S, Bingham C, Hattersley AT. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1102-7.
25. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, Ellard S, Bingham C. HNF1B-associated renal and extra-renal disease-an expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11:102-112.
26. Yorifuji T, Kurokawa K, Mamada M, Imai T, Kawai M, Nishi Y, Shishido S, Hasegawa Y, Nakahata T. Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys: Phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene due to germline mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2905-2908.
27. Kim EK, Lee JS, Cheong H, Chung SS, Kwak SH, Park KS. Identification and functional characterization of P159L mutation in HNF1B in a family with maturity-onset diabetes of the young 5 (MODY5). *Genomics Inform* 2014;12(4):240-246.
28. Bockenbauer D, Jaureguiberry G. HNF1B-associated clinical phenotypes: the kidney and beyond. *Pediatr Nephrol* 2016. doi: 10.1007/s00467-015-3142-2.
29. Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1 (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes* 2005 nov; 54, 3126-3132.
30. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. European Molecular Genetics Quality Network (EMQN). Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. MODY group. *Diabetologia* 2008 Apr; 51(4): 546-53.
31. Stoffel M, Froguel PH, Takeda J, et al. Human glucokinase gene: isolation, characterization and identification of two missense mutations linked to early-onset non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA Genetics* 1992; 89: 7698-7702.
32. López AP, de Dios A, Chiesa I, Pérez MS, Frechtel GD. Analysis of mutations in the glucokinase gene in people clinically characterized as MODY2 without a family history of diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2016; 118, 38-43.
33. Gao R, Liu Y, Gjesing AP, Hollensted M, Wan X, He S, Pedersen O, Yi X, Wang J, Hansen T. Evaluation of a target region capture sequencing platform using monogenic diabetes as a study-model. *BMC Genet* 2014 Jan; 29, 15:13. doi: 10.1186/1471-2156-15-13.
34. Raile K, Klopocki E, Holder M, Wessel T, Galler A, Deiss D, et al. Expanded clinical spectrum in hepatocyte nuclear factor 1b-maturity-onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2658-2664.
35. Chen YZ, Gao Q, Zhao XZ, Bennett CL, Xiong XS, Mei CL, et al. Systematic review of TCF2 anomalies in renal cysts and diabetes syndrome/maturity onset diabetes of the young type 5. *Chin Med J Engl* 2010; 123:3326-3333.

## TRANSPORTADORES CELULARES DE DROGAS. EL VIAJE DE LOS ANTIDIABÉTICOS ORALES POR EL ORGANISMO

### CELLULAR DRUGS TRANSPORTERS. THE JOURNEY OF THE ORAL ANTIDIABETICS AGENTS THROUGH THE ORGANISM

Héctor Alejandro Serra<sup>1</sup>, Cristian Suárez Cordo<sup>1</sup>, Jorge Alvariñas<sup>1</sup>, Julio César Bragagnolo<sup>1</sup>, Gustavo Frechtel<sup>1</sup>, Pilar Cean<sup>1</sup>, Claudia Folino<sup>1</sup>, Analía Dagum<sup>1</sup>, Susana Salzberg<sup>1</sup>

#### RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 requiere tratamiento farmacológico múltiple para lograr los objetivos establecidos y el control de las comorbilidades. Por lo tanto, dicho tratamiento propende a la interacción medicamentosa. Se entiende por tal a los efectos observados, sean terapéuticos o adversos, resultantes de la administración concomitante de dos o más fármacos a un paciente, concepto que debería extenderse a los alimentos, cosméticos y sustancias ambientales.

Durante años las interacciones entre drogas se estudiaron en forma descriptivo-empírica y recién en las últimas décadas se dio jerarquía a los mecanismos participantes. Las interacciones farmacocinéticas involucran los procesos absorptivos, distributivos y de eliminación donde intervienen enzimas y moléculas de transporte, y en la actualidad se aprecia un interés aún mayor por estas últimas como fuente de interacciones.

El objetivo de este trabajo es describir los transportadores intervinientes en la farmacocinética de los antidiabéticos orales y, de esta manera, discernir si potencialmente pudiera existir alguna interferencia al momento de indicar un nuevo fármaco agregado.

**Palabras clave:** transporte celular de drogas, farmacocinética, antidiabéticos orales.

#### ABSTRACT

*Type 2 diabetes mellitus requires multiple pharmacological treatment in order to achieve therapeutic goals and control comorbidities. Therefore, treatment leads to drug interaction. It means that the observed effects, whether therapeutic or adverse, are the result of the concomitant administration of two or more drugs given to a patient. This concept should be extended to foods, cosmetics and environmental substances. For many years, drug interactions were studied in a descriptive-empirical way, but in the last decades the participating mechanisms were hierarchized.*

*Pharmacokinetic interactions involve absorptive, distributive and elimination processes in which enzymes and transport molecules are involved. Nowadays there is an even greater interest in the latter as a source of interactions.*

*The purpose of this paper is to describe the transporters involved in the pharmacokinetics of oral antidiabetic agents, and in this way to realize if there could potentially be any interference when another drug is added.*

**Key words:** cellular drug transport, pharmacokinetics, oral antidiabetic agents.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (137-152)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (137-152)

<sup>1</sup> Comité de Farmacología de la Sociedad Argentina de Diabetes

Contacto del autor: Cristian Suárez Cordo

E-mail: csuarezcordo@gmail.com

Correspondencia: Paraguay 1307, piso 8° ofic. 74 (C1057AAU), CABA, Argentina

Fecha de trabajo recibido: 05/11/17

Fecha de trabajo aceptado: 21/11/17

Tel.: (011) 11-5938-9511

#### Conflictos de interés:

Héctor Alejandro Serra: asesor médico en Química Montpellier.

Cristián Suárez Cordo: participación en disertaciones para Eli Lilly y Boehringer Ingelheim.

Jorge Alvariñas: recibió honorarios por conferencias, asesoramiento, consultoría, cursos de los laboratorios Sanofi, AstraZeneca, Merck, Novo Nordisk, Craveri, Roche.

Julio César Bragagnolo: recibió en los últimos tres años honorarios de consultoría, disertación o entrenamiento de disertantes o apoyo por asistencia a congresos o equipamiento institucional por AstraZeneca, Denver Farma, Investi Farma, Janssen, Montpellier, Novartis, Novo Nordisk, Roche y Sanofi.

Gustavo Frechtel: recibió honorarios por conferencias, consultoría, investigación, asesoramiento a Sanofi Aventis, Eli Lilly, Merck, Novo Nordisk, AstraZeneca.

Pilar Cean: recibió honorarios de AstraZeneca y actualmente de Boehringer Ingelheim.

Claudia Folino: asesoró a Boehringer Ingelheim, Gador y Genzyme.

Analía Dagum: sin conflictos de interés.

Susana Salzberg: participación en disertaciones para Pfizer, AstraZeneca, Novo Nordisk; investigación: Eli Lilly, Sanofi, Merck.

## ABREVIATURAS

**ABC:** ATP binding cassette (cassette de unión al ATP).

**BCRP:** breast cancer resistant protein (proteína de resistencia del cáncer de mama).

**BSEP:** bile salt export pump (bomba extrusora de sales biliares).

**MATE:** multidrug and toxic-compound extrusion (proteína extrusora de múltiples drogas y toxinas).

**MRP2:** multidrug resistance protein 2 (proteína 2 de resistencia múltiple a drogas).

**NBD:** nucleotide binding domain (dominio de unión a nucleótidos).

**NTCP:** Na-taurocholate cotransporting polipeptide (polipéptido cotransportador de sodio y taurocolato).

**OATP:** organic anion transporting polipeptide (polipéptido transportador de aniones orgánicos).

**OCT:** organic cation transporter (transportador de cationes orgánicos).

**P-gp, MDR1:** P glycoprotein (glicoproteína P), multidrug resistance protein 1 (proteína de resistencia múltiple a drogas 1).

**PEPT1 y 2:** peptide transporter 1 y 2 (transportador de péptidos 1 y 2).

**PMAT:** plasma-membrane monoamine transporter (transportador de monoaminas de la membrana plasmática).

**SLC:** solute carrier (portador de solutos).

**SUR:** sulphonylurea receptor (receptor a las sulfonilureas).

## 1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad compleja que compromete prácticamente a todos los órganos y sistemas del organismo, y gracias al vínculo con la obesidad y el síndrome metabólico, se ha convertido en una pandemia. Si bien los cambios en los hábitos de vida son el eje central en el tratamiento, varias veces no son suficientes. Además la falta de adherencia a los regímenes higiénicos dietéticos hacen que, en la mayoría de los casos, se requiera la participación de varios fármacos para el alcance de los objetivos<sup>1,2</sup>.

En la actualidad los fármacos juegan un rol primordial en el tratamiento de las distintas enfermedades. La prescripción farmacológica representa casi el 80% de la prescripción terapéutica que concluye la consulta médica<sup>3</sup>. El uso de varios fármacos concomitantemente en la diabetes constituye una herramienta fundamental para satisfacer, aunque sea en parte, el logro de los objetivos propuestos.

Los fármacos son agentes químicos que interactúan con la materia viva; este contacto es particular y característico. Para ejercer sus efectos necesitan circular pasando a través de las membranas biológicas que dividen los distintos compartimientos corporales, células de diversos órganos y tejidos. Este "viaje" conduce los fármacos a su sitio de acción o biofase, incluso a los órganos donde se procederá a su eliminación.

Las membranas biológicas son hidrofóbicas o impermeables al agua, mientras que la mayoría de los solutos de importancia biológica (sean iones, alimentos, vitaminas o sustancias ambientales) es más bien hidrofílico y de peso molecular mayor a 50. Por ello, estos solutos requieren la participación de proteínas específicas que los transportan

para atravesarlas, ya que la difusión simple es válida sólo para aquellas moléculas de muy bajo peso molecular y electroneutras como el amoníaco, el oxígeno, el monóxido y dióxido de carbono o el óxido nítrico.

Las proteínas integrales de membrana relacionadas con el transporte de sustancias se hallan presentes en todos los organismos vivos sin importar su reino de pertenencia y son verdaderas puertas compartimentales dado que se ubican en todas las membranas biológicas incluyendo las de las organelas. Estas moléculas se dividen en cuatro grandes grupos: las acuaporinas, los canales iónicos, las ATPasas iónicas y los transportadores, siendo los tres últimos responsables del movimiento de los solutos.

Las *acuaporinas* son tetrámeros integrales encargados del transporte pasivo de agua entre los distintos compartimientos intracelulares; exhiben una forma de reloj de arena y contienen un poro central abierto por donde continuamente pasa agua en función del gradiente osmótico<sup>4</sup>. Los *canales iónicos* son oligómeros que cierran un poro central hidrofílico aislado del entorno hidrofóbico transmembranar por donde se moverán los iones específicos a favor de su gradiente electroquímico<sup>5</sup>. Pequeños cambios conformacionales determinados por variaciones del voltaje o por ligandos (hormonas, neurotransmisores o fármacos) permiten que el canal se abra o se cierre produciendo cambios inmediatos en los potenciales de membrana y en la señalización intracelular. Su actividad se complementa con las *ATPasas iónicas* capaces de convertir la energía provista por la hidrólisis de ATP en gradientes iónicos (ATPasas tipo P o bom-

bas iónicas), y viceversa, usar un gradiente impulsor para la síntesis de ATP, acidificar organelas o funcionar como verdaderos motores celulares (ATPasas F/V)<sup>6,7</sup>.

Los *transportadores* son también oligómeros de composición muy heterogénea. Sin ellos la vida sería incompatible porque facilitan el paso de moléculas de sumo interés metabólico como los nutrientes y permiten descartar endo y xenobióticos tóxicos<sup>6,8</sup>. Los fármacos, que son remedos de los sustratos mencionados, usan estas proteínas. Según sea su requerimiento energético, estos transportadores pueden ser pasivos o activos. Los pasivos se relacionan con la translocación bidireccional del sustrato a favor de su gradiente de concentración compartimental (difusión facilitada) y lo aprovechan para transportar iones, metabolitos y unidades estructurales de macromoléculas. Los activos gastan gradientes iónicos (sea de Na<sup>+</sup> o de H<sup>+</sup> en el llamado transporte activo secundario o cotransporte) o ATP directamente (en el llamado transporte activo primario) para conducir los sustratos a través de la membrana en contra de su gradiente. Los transportadores trabajan a un ritmo más lento (resultado de los cambios conformacionales a lo largo del ciclo de transporte más el consumo energético en el caso activo) y sufren saturación (debido a la capacidad finita de sus cámaras funcionales), inhibición (fundamentalmente por competencia entre sustratos) o inducción genética controlada por receptores nucleares (que reconocen ciertos sustratos como ligandos regulatorios). De acuerdo a la información disponible, el genoma humano contiene dos superfamilias de transportadores transmembranarios que emplean las drogas para su disposición y en algunos casos para su farmacodinámica: la superfamilia de proteínas transportadoras de solutos SLC (*solute carrier*) y la superfamilia de glicoproteínas ABC<sup>6-8</sup>. La primera más heterogénea en cuanto a la estructura y variedad de sus miembros pero abocada pura y exclusivamente al movimiento de solutos, y la segunda más homogénea pero con funciones muy amplias que exceden el transporte de moléculas.

La mayoría de los estudios sobre interacciones farmacocinéticas se ha centrado en las vías metabólicas que sufren las drogas, especialmente las catalizadas por citocromos P450 o CYPs y la conjugación con glucuronato debido principalmente a la gran cantidad de drogas sustrato disponibles y a los polimorfismos genéticos que

presentan dichas enzimas<sup>9</sup>. Sin embargo, hoy en día existe suficiente evidencia que involucra también a los sistemas de transporte de drogas en dichas interacciones pues, al igual que con las enzimas metabólicas, los transportes exhiben polimorfismos, diferentes fármacos pueden competir en su unión a un determinado sistema y estas proteínas pueden ser inhibidas o inducidas por xenobióticos diversos. Hechos que, en última instancia, culminan con cambios inesperados en las concentraciones séricas y tisulares de fármacos y desencadenan efectos tóxicos o reducen su eficacia terapéutica. De este modo, estas proteínas cobraron una importancia crucial tanto a nivel académico como a nivel de las agencias regulatorias y de la industria farmacéutica<sup>10</sup>.

El objetivo de este trabajo es revisar los mecanismos de transporte, SLC y glicoproteínas ABC que utilizan las drogas antidiabéticas orales en su farmacocinética con el fin de evaluar posibles interacciones y optimizar la terapéutica farmacológica de las personas con DM2.

## 2. Superfamilias de transportadores

### 2.1. SLC

La superfamilia más abundante de transportadores es la SLC; sus casi 400 miembros se agrupan en 52 familias<sup>6</sup>. Se trata de proteínas globulares de más de 350 aminoácidos que pueden oligomerizarse según su necesidad funcional. Cada monómero contiene asimismo un número muy variable de hélices transmembranarias (TM). A pesar de tener un 20-40% de homología en su secuencia aminoacídica, la disimilitud estructural encontrada probablemente refleje varios orígenes evolutivos<sup>11</sup>. Los SLC transportan solutos de variada composición y estructura, desde metales e iones inorgánicos a sales biliares, nutrientes y neurotransmisores, y emplean mecanismos pasivos facilitados o activos secundarios acoplados a gradientes (sean iónicos, generados por ATPasas P, o de sustratos orgánicos para su intercambio). A pesar de exhibir estructuras diferentes pueden transportar sustratos similares o, al revés, con la misma estructura y familia pueden no compartir la especificidad o la estequiometría de sustratos, ni los mecanismos de aprovechamiento energético. Si el sustrato a transportar es único se emplea el término uniporte, pero si hay dos o más, se lo designa como cotransporte. En este último caso, según cómo se muevan los sustratos, serán

simportes (si se mueven en el mismo sentido) o antiportes (si lo hacen en forma opuesta). Una mayor información sobre todos los transportes SLC y sus sustratos puede encontrarse en el sitio web: [www.bioparadigms.org/SLC/intro.htm](http://www.bioparadigms.org/SLC/intro.htm).

A partir de la estructura de transportes bacterianos pueden deducirse tres arreglos estructurales y/o funcionales diferentes para los SLC humanos<sup>12,13</sup> (Figura 1):

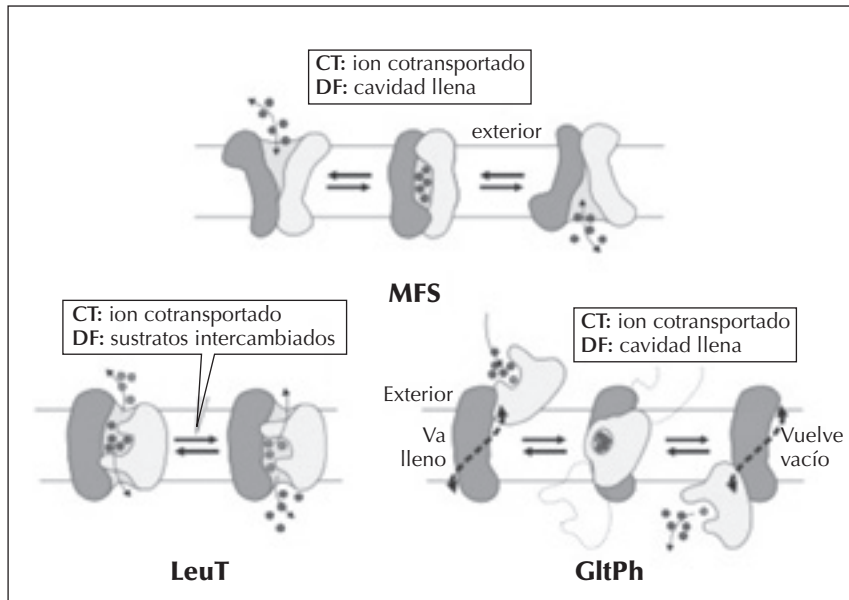
- El arreglo MFS (semejante a la superfamilia de facilitadores principales bacterianos) se caracteriza por un núcleo funcional de 12 TM agrupados en dos lóbulos iguales pero invertidos de 6 TM cada uno, con o sin TM adicionales. Estos transportadores funcionan como un balancín o “sube y baja”; en reposo presentan una apertura única hacia una de las caras membranares y una cavidad que van ocupando los sustratos, en cuanto la cavidad se completa el transportador sufre un cambio conformacional que desliza la apertura hacia la otra cara cerrándose la primera. El arreglo MFS es el predominante dentro de los SLC; se ve en los transportes de difusión facilitada de glucosa (GLUT) de la familia 2, en los cotransportadores de protones y oligopéptidos de la familia 15, en los transportadores de aniones y cationes orgánicos (OAT y OCT) de la familia 22, y en los transportadores de aminoácidos de la familia 43, entre otros.

- El arreglo LeuT (semejante al transportador de leucina) presenta un núcleo funcional de 10 TM con o sin TM extras para interactuar con otros componentes de la membrana. El núcleo agrupa los TM en dos zonas asimétricas: una plataforma con 6 TM y un ramillete o dominio de transporte con 4 TM y 2 horquillas “compuerta” hacia cada lado membrana. Estos transportes funcionan como esclusas de navegación; las horquillas, una abierta y otra cerrada, limitan una cavidad que al llenarse provoca el cierre de la primera y la apertura de la

segunda hacia el lado opuesto. El arreglo LeuT es adoptado por los cotransportes de Na<sup>+</sup>/glucosa (SGLT1 y 2) o Na<sup>+</sup>/iodo (NIS) de la familia 5, por las bombas de recaptación de neurotransmisores dependientes de Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> (GAT, SERT, DAT y NET) de la familia 6, por los transportes de aminoácidos heteroméricos (HAT) de la familia 7 y los cotransportes de di y tricarboxilatos de la familia 13.

- El arreglo GltPh (homólogo al transportador de glutamato) se caracteriza por 8 TM que hacen de dominio de soporte e interacción y 2 TM con 2 horquillas “puerta” que se desempeñan como dominio funcional. Los transportadores funcionan como un ascensor unidireccional que permiten la incorporación de sustratos a la célula; como en el modelo anterior existe una cavidad limitada por horquillas, pero el llenado no sólo las abre o las cierra, sino que desplaza todo el dominio funcional unos 150 nm hacia el interior celular. Este arreglo se aprecia en la familia 1 de cotransportes de Na<sup>+</sup>/aminoácidos entre los que se encuentran las proteínas de recaptación neuronal/gliar de glutamato (EAAT).

Como se mencionó, algunos SLC forman oligómeros funcionales; los reconocidos se dan en la familia 1 donde los EAAT aparecen como homotrimeros con cada subunidad funcionante<sup>14</sup>, en la familia 7 donde algunos miembros forman heterodimeros con la familia 3 (los HAT son las subunidades activas SLC7 de 12 TM mientras que los SLC3 son cadenas grandes a predominio extracelular de solo 1 TM muy glicosiladas, unidas por puentes disulfuro a los SLC7 y cuya función es, aparentemente, guiar a los SLC7 hacia la membrana plasmática)<sup>15,16</sup>, en la familia 13 que forman homodimeros con cada subunidad funcionante, y en la familia 51 de transportadores de esteroides y sales biliares donde sus dos miembros, SLC51A1 y A1BP o proteínas grande y auxiliar, se heterodimerizan para dar la estructura final activa.



Los dibujos demuestran la forma en que funcionan las tres configuraciones descritas de estos transportadores para mover solutos (sustratos) a través de las membranas biológicas: MFS como un balancín bidireccional que opera sobre una cavidad central llena; LeuT como una exclusa con compuertas operadas por los cosustratos o el lleno de la cavidad; GltPh como un ascensor unidireccional hacia el interior que sólo funciona tras el llenado de la cavidad de transporte (para más detalles ver el texto).

**Figura 1:** Estructura y función de los transportadores SLC.

## 2.2. Glicoproteínas ABC

Las glicoproteínas ABC eucariotas constituyen bombas de extrusión que utilizan directamente ATP como fuente de energía; se ubican preponderantemente en la membrana plasmática o en la de algunas organelas como peroxisomas, lisosomas y mitocondrias<sup>6,17</sup>. La denominación ABC se debe a la presencia de dominios característicos intracelulares que unen nucleótidos (NBD) designados como *cassette* de unión al ATP (*ATP binding cassette*); sin embargo, estos *cassettes* se hallan también en otras proteínas con función diferente como las enzimas adenilato y guanilato ciclasas o la proteína reguladora de la conductancia transmembranar de la fibrosis quística (CFTR)<sup>18,19</sup>.

En el ser humano las glicoproteínas ABC representan una superfamilia de 46 miembros agrupados en siete familias (ABCA a ABCG)<sup>6,720</sup>; son proteínas altamente glicosiladas con más de 1.000 aminoácidos y un arreglo común, un dominio de expansión membranar con 6 a 10 TM y un dominio NBD. Este arreglo puede ser único (medio-transportador) o repetirse (transportador completo); como la forma activa de estas proteínas es el transportador completo (expansión-NBD-expansión-NBD), los medio-transportadores deben

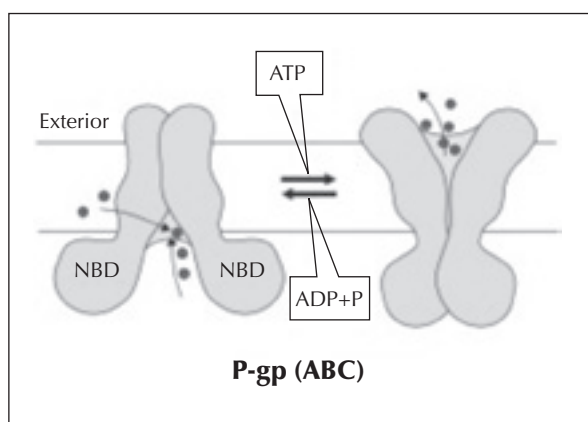
homo o heterodimerizarse para ser funcionales<sup>7,17</sup>.

En lo que respecta al transporte, estas glicoproteínas ABC promueven (salvo excepciones) la expulsión citosólico-membranar de una amplia gama de compuestos como catabolitos intracelulares libres o conjugados (bilirrubina por miembros ABCC), lípidos complejos (colesterol, ceramidas, ésteres de retinol por miembros ABCA y ABCG), sales biliares (mediante la ABCB11 o BSEP), péptidos (incluidos los antígenos a procesar mediante miembros ABCB), moléculas de señalización (leucotrienos y prostaglandinas por algunas ABCC), drogas y xenobióticos (mediante los miembros ABCB1 ó P-gp y ABCC1 y 2 ó MRP1 y 2), los que por sus características anfipáticas y tamaño no podrían pasar los entornos membranares. Así se hallan involucradas en una amplia variedad de procesos como la detoxificación celular, la digestión/absorción de lípidos, la homeostasis del colesterol (en lo que respecta a la formación de HDL), la comunicación intercelular y la disposición de drogas y metabolitos. Sin embargo algunos miembros como los receptores a las sulfonilureas -SUR- (ABCC8 y 9) o las familias ABCE y F participan directamente en la regulación de procesos celulares finos sin promover el transporte: las primeras, al



asociarse a los canales de K<sup>+</sup> Kir en forma octamérica, regulan la potencial de reposo celular, y las segundas modulan la síntesis de proteínas de exportación al unirse a los factores de elongación en las inmediaciones del retículo endoplásmico<sup>6</sup>.

Los transportes ABC funcionan como un balancín (símil los arreglos NFS de los SLC) aunque unidireccional. Los 12-20 TM del transportador completo forman una amplia cavidad abierta hacia el interior que acepta un amplio espectro de sustratos (aunque residuos específicos determinan cierta selectividad de compuestos según tipo, acidez, tamaño o conjugación) provenientes del citosol o de la membrana adyacente. Una vez llena, y previa hidrólisis de ATP fijado al NBD, se produce un cambio conformacional donde el poro interno se cierra y el externo se abre provocando la expulsión del contenido cavitario al exterior<sup>7,17</sup> (Figura 2).



La estructura y función de las glicoproteínas ABC está ejemplificada en este caso por la P-gp. También trabaja como balancín unidireccional cuya cavidad recibe sustratos grandes anfífilos desde el citosol o desde la membrana que la contiene. El ATP opera la proteína porque acerca los dominios de unión al nucleótido (NBD) intracelulares y ello abre la cavidad hacia el exterior (para más detalles ver el texto).

**Figura 2:** Estructura y función de las glicoproteínas ABC, ejemplificada en este caso por la P-gp.

### 3. Transportadores y farmacocinética de los antidiabéticos orales

La farmacocinética estudia los procesos que determinan el movimiento de los fármacos por el organismo desde su entrada (absorción o aplicación intravenosa) hasta su salida (eliminación por excreción), pasando por la distribución (para alcanzar la biofase y los órganos de eliminación por metabolismo)<sup>21</sup>.

Como el organismo es un compartimiento acuoso separado por membranas biológicas impermeables al agua e iones, los fármacos, que se precian de tener un tamaño y un peso molecular aceptables a la vez que presentan cargas modificables por el pH, cuando deben moverse por el organismo lo hacen usando los transportadores (Figura 3). Por lo tanto, la farmacocinética de una molécula dada se halla condicionada por la presencia y funcionamiento de estas proteínas en una ubicación dada. Esto resulta de una expresión genética adecuada de variantes polimórficas funcionales de los transportadores, de la presencia de los cofactores necesarios para que funcione, de que el sustrato a movilizar se halle en concentración no saturante, y de la presencia o falta de otros sustratos que, al modificar el transporte, provoquen interacciones de importancia. De esto se depende la necesidad de ser cauto al momento de prescribir e indicar a los pacientes la dosis y el horario apropiados para evitar interferencias entre drogas y de éstas con los alimentos<sup>3</sup>.

A modo de referencia, las Tablas 1 y 2 muestran los miembros de ambas superfamilias involucradas en el transporte de drogas por el organismo. De ellas se desprende que los OATP1A2, 1B1 y 1B3 son los principales transportes absortivos de drogas, mientras que los MATE1 y 2 y todas glicoproteínas señaladas (P-gp, MRPs y BCRP) son los principales sistemas moleculares de excreción. A continuación, se realiza una breve descripción de las principales características farmacocinéticas de cada grupo de antidiabéticos orales y qué transportadores se hallan involucrados en la misma con el objetivo de explicar alguno de sus comportamientos comentados. Finalmente la Tabla 3 aplica los datos bajo análisis para destacar qué potenciales interacciones medicamentosas pueden tener los mismos a nivel de estos transportes que tan importantes resultan para la fisiología celular.

#### Metformina

En nuestro medio como en otras partes del mundo la metformina es considerada primera línea de tratamiento de la DM2<sup>22</sup>. Por su grupo guanidinio es una molécula catiónica cargada positivamente a cualquier pH, lo cual establece una hidrosolubilidad marcada que condiciona su farmacocinética. En el hombre la droga casi no se une a las proteínas plasmáticas, no se metaboliza ni se excreta por bilis, no atraviesa la barrera hematoencefálica, su volumen

aparente de distribución queda limitado al agua extracelular y se excreta casi exclusivamente por vía renal<sup>23</sup>. Asimismo se ha demostrado que es mucho más efectiva por vía oral que por vía intravenosa, producto de su principal sitio de acción, el eje enterohepático<sup>24</sup>. Para esta cinética-dinámica particular utiliza varios de los transportadores SLC (PMAT y OCTs para su absorción y acción intestinal, OCT1 para su actividad sobre el hígado, OCTs y MATEs para su eliminación renal)<sup>25</sup>, pero no la P-gp<sup>26</sup>.

Varios rasgos interesantes y poco comprendidos de la metformina son su absorción y su interacción con los contrastes iodados que no se condicen con las características descritas de los transportadores mencionados.

La absorción oral es saturable con dosis superiores a 1,5 g por vez y en el mejor de los casos la biodisponibilidad oral alcanza el 55%<sup>23</sup>. La saturación es un rasgo de los transportadores, pero PMAT casi no se expresa en el intestino humano y los OCTs son de ubicación basolateral preponderante, es decir hay pocos apuntando a la luz del órgano. Asimismo variantes alélicas hipofuncionantes del gen del OCT1 humano (SLC22A1)<sup>27</sup> provocan en sus portadores -ante dosis usuales de metformina y en comparación con individuos portadores del gen normal- cambios significativos en la farmacocinética (mayores niveles plasmáticos y mayor área bajo la curva con menor *clearance* total sin retardo en el tiempo al pico máximo), hechos que son compatibles con un transportador involucrado en la distribución-excreción más que en la absorción. Entonces, ¿cómo se absorbe la metformina? Podría postularse que usa la vía paracelular<sup>28</sup> para alcanzar el agua extracelular y desde allí se distribuya por el organismo usando principalmente OCT1. Justamente los animales *knock out* OCT1 carecen de capacidad de respuesta a la droga, avalando el papel de ese transporte en la distribución-dinámica de la metformina<sup>27</sup> pero no en la absorción, aunque por el contrario un estudio demostró que la intolerancia digestiva a la metformina era cuatro veces mayor en individuos con polimorfismos hipofuncionantes del OCT1 que además recibían simultáneamente drogas inhibitoras de ese transportador<sup>29</sup>, hechos que sugieren una reducción de la captación intestinal mediada por OCT1 (siempre y cuando se especule que los efectos adversos gastrointestinales se deben a una mayor concentración luminal de metformina<sup>30</sup> y no al exceso de glucosa no absorbida por acción de la misma).

La metformina sufre filtración glomerular con un poco de reabsorción proximal (por la presencia apical de OCT1), pero se excreta activamente a nivel tubular (proximal y distal) usando la dupla acoplada OCT2 basolateral y MATE1 y 2-K apicales, siendo ésta el mecanismo principal de eliminación<sup>23,25</sup>. El menor *clearance* de la droga por hipofunción renal o interacciones a este nivel puede precipitar intoxicación con predisposición a la acidosis láctica<sup>31</sup>. Diversas drogas catiónicas (antidepresivos tricíclicos, antagonistas alfa adrenérgicos, diuréticos ahorradores de K+, trimetoprima, inhibidores de la bomba de protones, antihistamínicos varios, bloqueantes cálcicos) usadas en forma concomitante con metformina pueden inhibir los OCTs renales y provocar los mismos cambios farmacocinéticos que los alelos hipofuncionantes del SLC22A1<sup>32</sup> y favorecer la acidosis. Sin embargo, la recomendación de la Administración Federal de Drogas y Alimentos (FDA, su sigla en inglés) de Estados Unidos -que sostiene la necesidad de suspender la metformina ante la realización de un estudio con sustancias de contraste iodadas para evitar la acidosis láctica (tal como figura en los prospectos<sup>31,33</sup>- ha generado controversias pues una serie de evidencias, acumuladas durante casi dos décadas por las sociedades científicas involucradas, sugiere que esta recomendación se aplique únicamente a los pacientes con lesión o hipofunción renal previa y no a los diabéticos en general<sup>34</sup>.

#### *Sulfonilureas*

A diferencia de la metformina, estas drogas son anfóteras con cierto grado de liposolubilidad que permiten una absorción oral óptima con muy buena biodisponibilidad (95-100%); asimismo tienen alta unión a proteínas plasmáticas (88-99%), atraviesan la barrera placentaria y pasan a la leche materna. La clorpropamida es la única de eliminación renal predominante mientras que las de segunda generación (glibenclamida, glimepirida, gliclazida, glipizida) se metabolizan en el hígado vía CYP2C9 y 2C19; algunas, como glibenclamida y glimepirida, producen metabolitos activos. La eliminación de los metabolitos conjugados se efectúa por vía renal y parte de los activos se excretan también por vía biliar<sup>35,36</sup>.

Existen evidencias que la glibenclamida y la glimepirida son sustratos OATPs, P-gp, MRP3 y BCRP<sup>37,38</sup>, datos que pueden fácilmente extrapolarse a los otros miembros de esta familia. A

partir de éstos puede esbozarse que la absorción intestinal de las sulfonilureas se lleva a cabo por los OATP1A2 y 2B1, acción que no se ve entorpecida por la extracción P-gp mediada (lo que se ve reflejada en la elevada biodisponibilidad) como se observa con otras drogas ya que las sulfonilureas la inhiben<sup>39</sup>. Asimismo la entrada hepática mediada por los OATP1Bs es lenta y por ello, no se ve el efecto del primer paso (lo que da como resultado la excelente biodisponibilidad). La excreción de sulfonilureas de segunda generación a la leche materna y de sus metabolitos conjugados (pelo biliar o túbulo proximal) son resorte de la BCRP y de algunos miembros MRP, y lo mismo puede decirse para la secreción tubular de clorpropamida. Finalmente, la inhibición de la P-gp y BCRP reduce la capacidad de retrotransporte placentario y facilita el pasaje de estos fármacos a la circulación fetal<sup>38,40</sup>. Sin embargo todos estos hechos no parecerían ser de gran relevancia para las interacciones de las sulfonilureas dado que hay poca información al respecto<sup>37,41</sup>.

#### *Metiglinidas*

Las metiglinidas son rápidamente absorbidas por vía oral con una biodisponibilidad que no supera el 70%. Tienen alta ligadura proteica (98%), un volumen de distribución escaso y rápida metabolización-excreción de metabolitos. La repaglinida se metaboliza mediante el CYP3A4 y los metabolitos se excretan por bilis, mientras que la nateglinida lo hace por los CYP2C9 y 3A4 se excreta por riñón un 20% inmodificada<sup>42</sup>. En su farmacocinética las metiglinidas utilizan los OATP1Bs para la absorción-captación hepática/metabolismo y el OCT1 para la distribución y probablemente para la excreción<sup>36,37</sup>, pero no hay referencias si los metabolitos usan la BCRP o los MATEs para su excreción.

#### *Tiazolidindionas o glitazonas*

Las tiazolidindionas, pioglitazona y rosiglitazona son lo suficientemente anfífilas como para absorberse bien y, de hecho, presentan una alta biodisponibilidad (80-100%). Tienen amplia distribución con alta ligadura proteica (99%), sin embargo pasan poco al tejido nervioso. Suelen usarse en asociación con metformina para una mejor actividad terapéutica. Hay mucha evidencia sobre la farmacogenómica e interacciones relacionadas con su metabolismo en manos de los CYP2C8, 2C9 y 3A4<sup>36,43,44</sup> pero poco y nada sobre su transporte por el organismo. Se ha descrito que las

glitazonas son sustrato OATP1Bs, P-gp y BCRP<sup>37</sup>. Emplean para su absorción intestinal y hepática a los OATP1Bs, pero la alta biodisponibilidad de estas moléculas sugiere que son pobres sustratos de la P-gp intestinal y del OATP1B3 hepático, responsables respectivos de la extrusión enterocítica y de la captación previa al primer paso hepático. No obstante, la escasa permeabilidad hematoencefálica y el hecho de que la rosiglitazona es muy buen sustrato de la P-gp placentaria<sup>45</sup> indicaría lo contrario. El alto metabolismo hepático de las tiazolidindionas genera metabolitos conjugados de excreción biliar los cuales deberían usar la P-gp y la BCRP, pero al respecto no hay nada descrito.

#### *Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) o gliptinas*

Este conjunto de drogas tiene estructuras y farmacocinética heterogéneas<sup>46,47</sup>; como las glitazonas, su empleo conjunto con metformina mejora su rendimiento terapéutico. La absorción oral de las mismas es rápida (antes de las 2 hs dan el pico máximo) pero variable y los alimentos no influyen en la misma. La que menos biodisponibilidad registra es la linagliptina con sólo 30%, le siguen la teneligliptina y saxagliptina con 70%, la vildagliptina y sitagliptina con 85%, y finalmente la alogliptina con 100%. Salvo linagliptina y teneligliptina que exhiben alta unión proteica (80%), el resto se une menos del 40%. La linagliptina tiene un enorme volumen aparente de distribución, mientras que las demás exhiben un volumen de distribución un poco mayor al agua corporal. Lo comentado influye sobre el *clearance* y la vida media de eliminación que es sumamente larga para la linagliptina (130 hs), larga para la teneligliptina y alogliptina (24 hs) y corta (menos de 5 hs) para el resto. A pesar de la gran distribución las gliptinas pasan poco al tejido nervioso. Las gliptinas se metabolizan en el hígado (vía CYP3A4 principalmente) en grado sumamente variable, excepto la vildagliptina que lo hace por la DPP-4 y a nivel renal. La que más se metaboliza es la saxagliptina que da un metabolito activo, le siguen la teneligliptina y muy lejos, el resto. La excreción de droga y metabolitos es principalmente renal para la mayoría de las gliptinas (aprovechando filtración y secreción tubular activa, como la sitagliptina que casi no se metaboliza y el 90% se excreta activa por vía renal); la excepción son la teneligliptina que tiene un 50% de secreción bi-

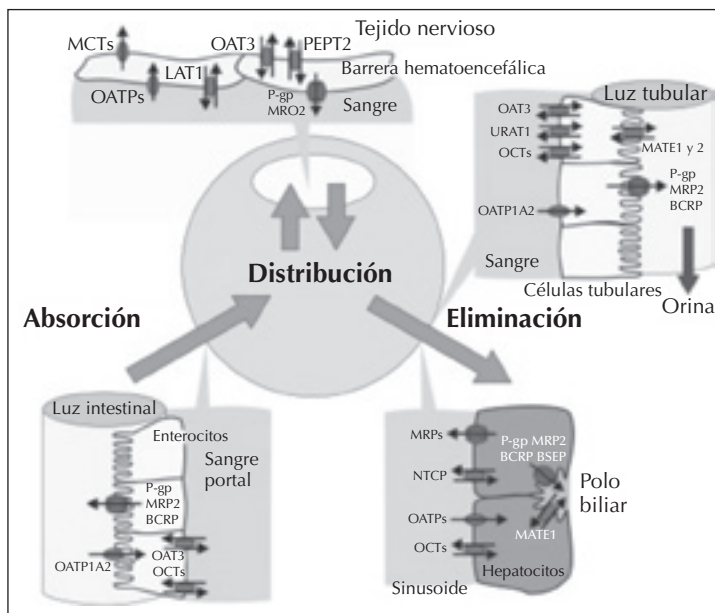
liar y la linagliptina que como se absorbe poco, se pierde por vía fecal predominantemente.

Las gliptinas no son inhibitoras o inductoras de los CYPs<sup>48</sup> y, como ocurre con los otros antidiabéticos, existe escasa información sobre gliptinas y transportadores. La única descripción plena corresponde a la sitagliptina; algunos estudios indican que la droga afecta la efectividad de la metformina al usar también el OCT1 para incorporarse a las células y que entra a las células del túbulo contorneado proximal mediante el OAT3 y el OATP4C1 para ser secretado activamente por la P-gp apical<sup>37,46,49</sup>. Si esto se aplicara a toda la familia y se analizara junto con el comportamiento farmacocinético de cada gliptina podría especularse que la absorción de las mismas depende de los OATPs intestinales, que la entrada al hígado para el metabolismo y excreción se hace por el OCT1, que la entrada al túbulo renal se efectúa por el OAT3, y que la secreción biliar y renal la efectúa la P-gp. En este contexto, la baja biodisponibilidad de la linagliptina se explicaría por la expulsión enterocítica por la P-gp, hecho que no ocurre con el resto (o algo con la teneligliptina). Asimismo su bajo metabolismo dependería de la baja captación hepática seguida de una rápida expulsión por el polo biliar y, finalmente, su larga vida media se debería a la lenta acumulación intracelular en vesículas ácidas mediante las glicoproteínas ABC de

organelas (seguido de atrapamiento por su alto pK), tal como se verifica con el macrólido azitromicina.

#### *Inhibidores SGLT2 o gliflozinas*

Las gliflozinas (dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina) son el último grupo que se incorporó al arsenal terapéutico de la diabetes<sup>50</sup>. Estos compuestos se absorben a nivel intestinal rápidamente (en una hora y media se alcanza el pico máximo) con una biodisponibilidad del 65-80%. Exhiben alta ligadura proteica (superior al 90%) y gran volumen de distribución, aunque no atraviesan la barrera hematoencefálica. Estas drogas presentan gran eliminación mediante metabolismo de fase 2 (conjugación hepática con glucurónico) y filtración glomerular de la pequeña fracción libre (ésta sería suficiente como para ejercer su efecto desde la luz tubular)<sup>51-54</sup>. La dapagliflozina, a diferencia de las otras, filtra y se reabsorbe para ser conjugada a nivel renal y vuelta a secretar hacia la orina. La dapagliflozina es sustrato de los transportadores P-gp y OAT3<sup>55</sup> lo que explica el comportamiento renal descrito (reabsorción OAT3 y secreción del conjugado mediante P-gp). La canagliflozina es sustrato-inhibidor P-gp y sustrato MRP<sup>56</sup>. La empagliflozina es sustrato de los OATP1Bs, OAT3, P-gp y BCRP, sin embargo, carece de interacciones medicamentosas a nivel de estos transportadores<sup>52</sup>.



**Figura 3:** Procesos farmacocinéticos primarios, absorción, distribución y eliminación por excreción, y principales transportadores que operan sobre epitelios y tejidos. Éstos permiten los procesos mencionados al mover las drogas a través de las membranas limitantes de los compartimentos del organismo.

Nombre	Sustrato endógeno	Drogas transportadas (-) significa inhibidor	Expresión tisular	Función
SLC7A5/3A2 (LAT1)	Aminoácidos grandes (Trp x Cys)	L-DOPA, T3, T4, pregabalina, gabapentina	Barrera hematoencefálica	IC: paso de aminoácidos precursores al SNC
SLC7A8/3A2 (LAT2)	Aminoácidos neutros (Leu x Gln)	T3, T4, pregabalina, gabapentina, melfalan	Ubicua, intestino, riñón	IC: absorción de aminoácidos, reabsorción tubular de los mismos
SLC10A1 (NTCP)	Sales biliares	Ursodesoxicólico, rosuvastatina	Hígado, intestino	CTNa: reabsorción y ciclo enterohepático de sales biliares, drogas y afines
SLC10A6 (SOAT)	Sulfoconjugados aniónicos de esteroides sexuales	Estrona sulfato, prasterona	Gónadas, adrenal, intestino, otros	CTNa: distribución de hormonas esteroides sexuales y ciclo adrenogonadal
SLC15A1 (PEPT1)	Di o tripéptidos	Antibióticos betalactámicos, betahistina, PI, IECA	Intestino, riñón, hígado	CTH: absorción de péptidos
SLC15A2 (PEPT2)	Di o tripéptidos	Betalactámicos, ivermectina	Plexos coroides, bazo, glándula mamaria, riñón	CTH: eliminación (excreción) de péptidos
SLC16A2 (MCT8)	Monocarboxilatos, hormonas tiroideas	T3, T4	Ubicuo, tejido nervioso, corazón	DF: incorporación celular de hormonas tiroideas
SLC16A5 (MCT6)	Monocarboxilatos	Diuréticos, nateglinida, probenecid (-)	Riñón, músculo, tejido nervioso, corazón, pulmón	CTH?: eliminación de ácidos orgánicos (excreción tubular de ácidos)
SLCO1A2 (OATP1A2)	Aniones y cationes orgánicos complejos	Macrólidos, rifamicinas (-), estatinas, T3, T4, IECA, ARA2, beta-bloqueantes, glinidas, psicofármacos en general, antihistamínicos, antagonistas cálcicos, alcaloides, PI (-), metotrexate, glitazonas, trimetoprima, dipiridamol (-), fungicidas, flavonoides (-), sulfocompuestos (-)	Intestino, riñón	DF?: absorción de sustancias varias
SLCO1B1 y 1B3 (OATP1B1 y 1B3)	Bilirrubina y ácidos grasos libres, ácidos biliares	Ídem anterior excepto algunos alcaloides, sulfodrogas, trimetoprima	Hígado (polo sanguíneo)	DF?: captación de sustancias para metabolismo hepático (detoxificación xenobiótica)
SLCO2B1 (OATP2B1)	Sulfoconjugados de esteroides sexuales	Ídem OATP1A2 más estrona sulfato, prasterona	Hígado, intestino	DF?: absorción-catabolismo hepático de hormonas esteroides
SLC22A1 y A2 (OCT1 y 2)	Cationes orgánicos	Metformina, IBPs, amiloride, trimetoprima, gliptinas, bloqueantes cálcicos y antiH2	Intestino, riñón, hígado	DF: absorción o eliminación de cationes orgánicos
SLC22A3 (OCT3 o EMT)	Cationes orgánicos, catecolaminas	Ídem anterior más aminas simpaticomiméticas, glucocorticoides (-)	Ubicua	DF: distribución de cationes, recaptación 2 o extraneuronal
SLC22A8 (OAT3)	Aniones orgánicos (anión x lactato)	AINEs, betalactámicos, aciclovir y otros antivirales, quinolonas, diuréticos, probenecid (-)	Riñón, intestino, tejido nervioso	IC: eliminación de ácidos orgánicos (excreción tubular de ácidos)
SLC22A12 (URAT1)	Urato, aniones orgánicos (urato x lactato)	AINEs, ácido pirazinoico (-), etambutol, probenecid	Riñón	IC: regulación de la uricemia (reabsorción, excreción de urato)
SLC29A4 (PMAT)	Cationes orgánicos y aminas	Metformina, dipiridamol (-), aminas simpaticomiméticas, nucleósidos	Corazón, riñón, músculo, tejido nervioso	CTH?: distribución y eliminación de monoaminas
SLC47A1 (MATE1)	Cationes orgánicos, creatinina, estrona sulfato	Metformina y guanidinas, bloqueantes H2, trimetoprima, procainamida y antiarrítmicos de clase Ic, anestésicos locales amidas, alcaloides, IBPs, ITK, piperazinas y piperidinas, topotecan, aciclovir y derivados, cefalosporinas de tercera generación, azoles	Hígado, intestino, riñón, adrenal	CTH?: distribución y eliminación metabólica de compuestos catiónicos
SLC47A2 (MATE2-K)	Ídem anterior	Ídem anterior más metales pesados (compuestos de platino)	Riñón	CTH?: eliminación de bases orgánicas (excreción tubular de bases)

**Tabla 1:** Principales familias SLC involucradas en la farmacocinética de drogas (modificado de Alexander SPH, et al.<sup>6</sup> y Giacomini KM, et al.<sup>8</sup>).

**Referencias:** Nombre (según orden de aparición): LAT (large neutral amino acid transporter), transportador de aminoácidos grandes y neutros; NTCP (Na-taurocholate cotransporting polipeptide), polipéptido cotransportador de Na<sup>+</sup> y taurocolato; SOAT (sodium-dependent organic anion transporter), transportador de aniones orgánicos dependiente de Na<sup>+</sup>; PEPT (peptide transporter), transportador de péptidos; MCT (monocarboxilate transporter), transportador de monocarboxilatos; OATP (organic anion transporting oligopeptide), oligopéptido transportador de aniones orgánicos; OCT (organic cation transporter), transportador de cationes orgánicos; EMT (extraneuronal monoamine transporter), transportador extraneuronal de monoaminas; OAT (organic anion transporter), transportador de aniones orgánicos; URAT (urate transporter), transportador de urato; PMAT (plasma-membrane monoamine transporter), transportador de monoaminas de la membrana plasmática; MATE (multidrug and toxic-compound extrusion), proteína extrusora de múltiples drogas y toxinas.

**Drogas transportadas:** AINEs, antiinflamatorios no esteroideos; ARA2, antagonistas del receptor a angiotensina II; IBPs, inhibidores de la bomba de protones; IECA, inhibidores de la enzima convesora de angiotensina; ITK, inhibidores de las tirosina quinatas; PI, inhibidores de la proteasa. Función (el signo ? indica función poco precisada o supuesta): CTH, cotransporte protón dependiente; CTNa, cotransporte dependiente de Na<sup>+</sup>; DF, difusión facilitada; IC, intercambiador (en el sustrato se indica el intercambio de sustrato).

Nombre	Sustrato endógeno	Drogas transportadas (-) significa inhibidor	Expresión tisular	Función
ABCB1 (MDR1 o P-gp)	Xenobióticos básicos	Antagonistas cálcicos (-), sulfodrogas, gliptinas, glitazonas, anticoagulantes, alcaloides y glucósidos, PI (-), azoles (-), la mayoría de los antibióticos especialmente macrólidos (-), glicopéptidos y poliénicos	Casi ubicua, intestino, riñón, hígado, barrera hematoencefálica, placenta	Eliminación (excreción) de xenobióticos básicos
ABCC1 (MRP1)	Endo (leucotrienos, ácidos grasos, bilirrubina, folato, esteroides) y xenobióticos ácidos, compuestos conjugados con glutatión o glucurónidos	Metotrexato, quinolonas, esteroides sulfoconjugados, betalactámicos, algunos conjugados glucurónidos	Ubicua	Secreción de leucotrienos; eliminación (excreción) de endo y xenobióticos ácidos libres o conjugados; distribución de hormonas esteroides sexuales y ciclo adrenogonadal
ABCC2 (MRP2)	Ídem anterior más sales biliares	Las mismas que ABCC1 más estatinas, PI, IECA, ARA2, glifozinas	Hígado, riñón, intestino	Eliminación (excreción) de bilirrubina conjugada
ABCC3 (MRP3)	Ídem anterior excepto que es menos afín por los conjugados con glutatión	La mayoría de las drogas y metabolitos conjugados con ácido glucurónico (por ejemplo, glucurónidos de morfina, de paracetamol, de esteroides)	Ídem anterior	No definida
ABCC4 y 5 (MRP4 y 5)	Nucleótidos (lineales y cíclicos)	Análogos de bases antivirales y anti-neoplásicos, allopurinol, diuréticos de asa, metotrexato y derivados, cefalosporinas, esteroides sulfoconjugados, PI	Ubicua	Terminación de señalización
ABCG2 (BCRP)	Hemo	Muchos alcaloides y antibióticos anti-neoplásicos, esteroides sulfoconjugados, quinolonas, dantroleno, sulfazalazina, fitoestrógenos, sulfonilureas, glitazonas, glifozinas, nitrocompuestos, rosuvastatina, inhibidores tirosina quinasa	Hígado, intestino, médula ósea, barrera hematoencefálica	Transporte del hemo durante la eritropoyesis

**Tabla 2:** Principales familias ABC involucradas en la farmacocinética de drogas (modificado de Alexander SPH, et al.<sup>6</sup> y Giacomini KM, et al.<sup>8</sup>).

**Referencias:** Nombre (según orden de aparición): MDR (multidrug resistance), resistencia múltiple a drogas (descrito inicialmente como fenotipo de resistencia antitumoral); P-gp (P glycoprotein), glicoproteína P (es la responsable del fenotipo MDR); MRP (multidrug resistance protein), proteína de resistencia múltiple a drogas; BCRP (breast cancer resistant protein), proteína de resistencia del cáncer de mama. Drogas transportadas: ídem Tabla 1.

Antidiabético oral	Segunda droga (característica)	Transportador involucrado	Efecto final	Importancia clínica (conducta)	Referencia
<b>Metformina</b>	Quinidina (sustrato)	OCT1 hepático	Inhibe ingreso a las células blanco (disminuye el efecto)	Menor si la función renal está conservada (no hacer nada o ajustar la dosis de metformina si es necesario) Mayor si hay insuficiencia parenquimatosas, anemia, infecciones o situaciones predisponentes de hipoxia por el riesgo de acidosis láctica (suspender inmediatamente la metformina y rever tratamientos)	57
	Beta-bloqueantes, fenfluramina, mexiletina (sustratos)	OCT2 renal	Inhiben el ingreso de metformina a las células tubulares (disminuyen el <i>clearance</i> )		58, 59
	Cloroquina y derivados, cefalosporinas de primera generación (sustratos), tacrolimus (inhibidor)	MATE1 renal	Inhiben la secreción tubular de metformina (disminuyen el <i>clearance</i> )		60, 61
	Inhibidores de la proteasa, dipiridamol, ketoconazol y otros imidazoles (inhibidores), antifúngicos, bloqueantes H2 (sustratos)	OCT2 y MATE1 renales	Inhiben el ingreso de metformina a las células tubulares y su secreción (disminuyen el <i>clearance</i> )		61-63
	Diuréticos ahorradores de K <sup>+</sup> no esteroides (sustratos)	OCT3, MATE1 y 2-K renales	Inhiben el ingreso de metformina a las células tubulares y su secreción (disminuyen el <i>clearance</i> )		64
	Inhibidores, tirosina quinasa (inhibidores)	OCT1 y 3 generales MATE1 y 2-K renales	Inhiben el ingreso de metformina a las células y su secreción tubular (disminuyen la absorción, el efecto y el <i>clearance</i> )		59, 65
	Verapamilo (inhibidor)	P-gp placentaria	Disminuye mínimamente la salida celular de metformina (hecho en cultivos placentarios)	No aplicable el verapamilo; está contraindicado en el embarazo	45
<b>Sulfonilureas</b>	Rifampicina intravenosa al inicio (sustrato)	OATP1B1 hepático	Disminuye la captación y el metabolismo hepático de glibenclamida (aumenta 2-3 veces el AUC)	No aplicable pues el antibiótico no se usa de esa forma, aunque exista riesgo de hipoglucemia en agudo	66
	Extracto de Ginkgo, jugos cítricos (inhibidores)	OATP2B1 intestinal	Inhiben la absorción de glibenclamida (nada o menor efecto)	Menor (ajustar la dosis si es necesario)	41, 67, 68
	Estrona 3 sulfato (sustrato)	OATP2B1 intestinal	Se inhibe la absorción de ambos o el ciclo enterohepático del esteroide (menor efecto)	Menor (ajustar las dosis de los interactuantes si es necesario)	69
	Estatinas (sustratos)	OATP2B1 intestinal y OATP1B1 hepático	Se inhibe la absorción de ambas clases o la captación hepática de las estatinas (menor efecto)	Menor (ajustar las dosis de los interactuantes si es necesario)	69-71
	Claritromicina (inhibidor)	P-gp intestinal	Inhibe la expulsión intestinal de glibenclamida (aumenta levemente C <sub>max</sub> y AUC)	Intermedia con riesgo de hipoglucemia leve (ajustar la dosis de la sulfonilurea)	68
	Colchicina (sustrato)	P-gp intestinal	Por la inhibición de la glibenclamida, aumentan los niveles intracelulares del alcaloide (potenciación de su toxicidad intestinal)	Mayor (evitar el uso de colchicina junto con sulfonilureas, puede hacerse extensivo a ergotamina por posible ergotismo al incrementar su absorción)	39
	Rifampicina en forma crónica, hipérico-hierba de San Juan (inductores)	P-gp intestinal y hepático	Aumentan la expulsión de sulfonilureas junto con su catabolismo (aumenta el <i>clearance</i> y se pierde efecto)	Intermedia (evaluar respuesta y suspender o reemplazar los compuestos inductores)	64, 66
	Indometacina (sustrato)	MRP1 y 3 placentarios	Disminuye la actividad de las bombas (hecho en cultivos de placenta, aumenta la acumulación intracelular de la sulfonilurea)	No aplicable; las sulfonilureas están contraindicadas en el embarazo	45, 72
	Dihidropiridinas (inhibidores)	BCRP placentaria	Disminuye la actividad de la bomba (hecho en cultivos de placenta, aumenta la acumulación intracelular de la sulfonilurea)	Ídem	40
	Ácidos biliares (sustratos)	NCTP-BSEP hepático	Las sulfonilureas disminuyen la secreción biliar	Menor, riesgo de ictericia (evitar el empleo conjunto)	73, 74

Antidiabético oral	Segunda droga (característica)	Transportador involucrado	Efecto final	Importancia clínica (conducta)	Referencia
Glinidas	Estatinas, claritromicina, ciclosporina A, gemfibrozil (sustratos)	OATP1B1 y 1B3 hepáticos	Aumentan los niveles plasmáticos de repaglinida por menor captación y metabolismo, riesgo de hipoglucemia	Menor con estatinas o claritromicina (no hacer nada o ajustar la dosis) Mayor con ciclosporina A y gemfibrozil pues al ser también inhibidores importantes del CYP3A4 los niveles plasmáticos de repaglinida son 3 a 8 veces más altos con el uso concomitante (evitar el uso conjunto)	75-78
Glitazonas	Estradiol 17 glucuronido, estrona 3 sulfato (sustratos)	OATP1B1 hepático	Inhiben la captación hepática y el metabolismo del esteroide, menor efecto y reducción del ciclo enterohepático	Menor (no hacer nada o ajustar dosis) Interacción extrapolable a anticonceptivos orales y tamoxifeno (puede haber falta de eficacia por fracaso del ciclo)	77, 78
	Estatinas (sustratos)	OATP1B1 y 1B3 hepáticos	Inhiben la captación hepática de las estatinas (menor efecto)	Menor (ajustar la dosis)	79
	Ácidos biliares (sustratos)	NCTP-BSEP hepáticos	Las glitazonas disminuyen la secreción biliar	Menor, riesgo de ictericia (evitar el empleo conjunto)	73, 74
Gliptinas	Metformina (sustrato)	OCT1 hepático	La sitagliptina inhibe ingreso de metformina (menor efecto)	Menor (no hacer nada)	80
	Diuréticos de asa AINEs, ácido fenofibrico, quinapril, cimetidina, valsartán (sustratos)	OAT3 renal	Las drogas mencionadas inhiben el ingreso de sitagliptina a las células tubulares y vildagliptina hace lo propio con el valsartán (menor clearance)	Menor (ajustar las dosis de los interactuantes si es necesario)	49, 81
	Bloqueantes H2 (sustratos)	OCT1 y 2 renales	Inhiben el ingreso de ambas clases a las células tubulares (menor clearance)	Menor (ajustar las dosis de ambas según necesidad)	49
	Ciclosporina A (inhibidor), digoxina (sustrato)	P-gp intestinal y renal	La ciclosporina aumenta la absorción y reduce la secreción tubular de sitagliptina y ésta hace lo propio con digoxina (menor clearance)	Menor (ajustar las dosis si es necesario)	48, 49
Gliflozinas	Digoxina, dabigatrán (sustratos)	P-gp intestinal	La canagliflozina (inhibidor) puede aumentar la absorción intestinal (riesgo de sangrado con el anticoagulante)	Menor, pero observar (ajustar las dosis si es necesario)	56

**Tabla 3:** Interacciones medicamentosas de los principales grupos de antidiabéticos orales a nivel de los transportadores.

**Referencias:** AUC, área bajo la curva concentración tiempo; BSEP (bile salt export pump), bomba extrusora de sales biliares; Cmax, concentración máxima; NTCP (Na-taurocholate cotransporting polipeptide), polipéptido cotransportador de sodio y taurocolato. Las demás siglas igual que en la Tabla 1.



## CONCLUSIONES

En la actualidad el alcance de los objetivos glucémicos en personas con DM2 requiere frecuentemente la combinación de varios fármacos orales. Se agrega, además, la necesidad de incorporar otros, también de uso oral, para el control de los objetivos no glucémicos como ser el de la hipertensión arterial o el de la dislipemia. Todos ellos, muchas veces sumados además al resto de tratamientos por distintas complicaciones o comorbilidades, hacen que frecuentemente esta población se encuentre polimedicada. Así, el "viaje propuesto" para las moléculas de drogas por el organismo se halla complicado.

En este contexto es necesario evaluar no sólo los efectos adversos propios de las drogas sino también las posibles interacciones farmacocinéticas que muchas veces son riesgosas y que si no son contempladas apropiadamente conducen inexorablemente a una morbimortalidad inaceptable y prevenible. Riesgos que no sólo dependen de las fases farmacocinéticas sino de la falta de eficacia y de la toxicidad.

Para el tema bajo estudio en este artículo todavía no existe suficiente información del impacto clínico sobre la competencia de los distintos transportadores y sus respectivos fármacos sustrato. Y, obviamente, cuanto más nuevos son los fármacos, menos información hay. Debido a que un fármaco dado puede inhibir la entrada o salida de otro en un determinado tejido y esto puede alterar su respuesta terapéutica, se producen situaciones que no deben ignorarse bajo ningún concepto. Usando la información disponible, pueden construirse modelos cinéticos (como la interpretación relatada sobre la absorción de la linagliptina) que den cabida a interacciones probables de gran importancia clínica, aunque no estén aún descritas.

La Tabla 3 muestra las interacciones descritas con los antidiabéticos orales a nivel de los transportadores; se destaca que la mayoría es de importancia menor y que no obliga a grandes cambios en los esquemas terapéuticos. Sin embargo, deben tenerse en cuenta dos aspectos: salvo metformina y algunas gliptinas, los antidiabéticos orales sufren importante metabolismo con interacciones relevantes a ese nivel que se suman a la hora de la interpretación clínica del paciente. Existen situaciones individuales (etnias, género, edad) y patológicas (insuficiencias parenquimatosas, infecciones, la propia diabetes) que cambian la farmacocinética

y la farmacodinámica estándar de las moléculas empleadas como terapéutica, y por ello una interacción juzgada como menor puede ser absolutamente mayor (severa) en alguno de los contextos relatados. Por ello, la interpretación de los datos de la tabla debe tomarse con reparos y evaluar cada situación particular si han de aplicarse a la terapia.

Una debilidad de esta revisión es que muchas interacciones descritas parten de estudios *in vitro* y aunque el resultado podría extrapolarse al hombre, siempre debe considerarse que son modelos de estudio y, justamente un modelo es un modelo y su interpretación podrá variar en el futuro al confirmar o descartar conceptos según la nueva información que se acumule. Por ello, creemos que el estudio y formación constante del profesional son las claves para derribar barreras, y esto es justamente lo que hacen los transportadores con sus sustratos: allanan caminos.

## REFERENCIAS

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015. A patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38: 140-9.
2. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, et al. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 2011; 378(9786): 182-97.
3. Ponte ML, Wachs L, Wachs A, Serra HA. Prescribing cascade. A proposed new way to evaluate it. *Medicina (Buenos Aires)* 2017; 77: 13-16.
4. Gravelle S, Joly L, Detcheverry F, Ybert C, Cottin-Bizonne C, Boquet L. Optimizing water permeability through the hourglass shape of aquaporins. *PNAS* 2013; 110: 16367-72.
5. Alexander SPH, Kelly E, Marrion N, Peters JA, Benson HE, Faccenda E, et al. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: Overview. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 5729-43.
6. Alexander SPH, Kelly E, Marrion N, Peters JA, Benson HE, Faccenda E, et al. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: Transporters. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 6110-202.
7. Schumacher T, Benndorf RA. ABC transport proteins in cardiovascular disease—a brief summary. *Molecules* 2017; 22 pii: E589.
8. Giacomini KM, Sugiyama Y. Transportadores de membrana y respuesta a los fármacos. En: Brunton L, Chabner B, Knollman B, Eds. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12 Ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana 2012; 89-121.
9. González F, Coughtrie M, Tukey RH. Metabolismo de los fármacos. En: Brunton L, Chabner B, Knollman B, Eds. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12 Ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana 2012; 123-43.
10. Nigam SK. What do drug transporters really do? *Nat Rev Drug Dis* 2015; 14: 29-44.
11. He L, Vasilidou K, Nerbert DW. Analysis and update of the human solute carrier (SLC) gene superfamily. *Hum Genomics* 2009; 2: 195-206.

12. Schlessinger A, Khuri N, Giacomini KM, Sali A. Molecular modeling and ligand docking for solute carrier (SLC) transporters. *CurrTop Med Chem* 2013; 13: 843-56.
13. Colasa C, Unga PM, Schlessinger A. SLC transporters: structure, function, and drug discovery. *Med Chem Comm* 2016; 7: 1069-81.
14. Reyes N, Ginter C, Boudker O. Transport mechanism of a bacterial homologue of glutamate transporters. *Nature* 2009; 462: 880-5.
15. Palacín M, Nunes V, Font-Llitjós M, et al. The genetics of heteromeric amino acid transporters. *Physiology* 2005; 20: 112-24.
16. Fotiadis D, Kanai Y, Palacín M. The SLC3 and SLC7 families of amino acid transporters. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 139-58.
17. Wilkens S. Structure and mechanism of ABC transporters. *F 1000 Prime Reports* 2015; 7: 14. doi:10.12703/P7-14. eCollection 2015.
18. Gomperts BD, Tatham PER, Kramer IM. Signal Transduction. London: Elsevier Academic Press. 2002.
19. Palma AG, Kotsias BA, Marino GI. Funciones de los canales iónicos CFTR y ENAC en la fibrosis quística. *Medicina (Bs As)* 2014; 74: 133-9.
20. Vasiliou V, Vasiliou K, Nebert DW. Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Hum Genomics* 2009; 3: 281-90.
21. Iannantuono RF, Serra HA, Zieher LM. Farmacocinética I: absorción, distribución y eliminación de fármacos. En: Zieher LM y col, Eds. *Farmacología General y de la Neurotransmisión*, 3º Ed. Buenos Aires: Librería Ursino 2003; 1-24.
22. Guías para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Sociedad Argentina de Diabetes AC; 2016.
23. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 81-98.
24. Stepensky D, Friedman M, Raz I, Hoffman A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the glucose-lowering effect of metformin in diabetic rats reveals first-pass pharmacodynamic effect. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 861-8.
25. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Kleina TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22: 820-7.
26. Song NN, Li QS, Liu CX. Intestinal permeability of metformin using single-pass intestinal perfusion in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4064-70.
27. Shu Y, Brown C, Castro RA, Shi RJ, Lin ET, Owen RP, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1, OCT1, on metformin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 273-80.
28. Serra HA, Rizzo LF. Point to note on the metformin absorption. 4th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome. Madrid; 2011.
29. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5:157-167.
30. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia* 2008; 51:1552-1553.
31. Parra D, Legreid AM, Beckey NP, Reyes S. Metformin monitoring and change in serum creatinine levels in patients undergoing radiologic procedures involving administration of intravenous contrast media. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 987-93.
32. Nies AT, Koepsell H, Damme K, et al. Organic cation transporters (OCTs, MATEs) in vitro and in vivo evidence for the importance in drug therapy. *Handb Exp Pharmacol* 2011; 105-167.
33. Glucophage (metformin hydrochloride) US prescribing information. Bristol-Myers Squibb Company April 5, 2017.
34. Radwan MA, AlTaweel ES, Al-Moghairi AM, Aloudah NM, Al-Babtain MA, Al-Amri HS. Monitoring metformin in cardiac patients exposed to contrast media using ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass-spectrometry. *Ther Drug Monit* 2011; 33: 742-9.
35. Sola D, Rossi L, Carnevale-Schianca GP, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci* 2015; 12: 840-8.
36. Li X, Liu ZQ. Pharmacogenetic factors that affect drug metabolism and efficacy in type 2 diabetes mellitus. In: Xie W, ed. *Drug metabolism in diseases*. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2017; 157-79.
37. Klatt S, Fromm MF, König J. Transporter-mediated drug-drug interactions with oral antidiabetic drugs. *Pharmaceutics* 2011; 3: 680-705.
38. Gedeon C, Behravan J, Koren G, Piquette-Miller M. Transport of glyburide by placental ABC transporters: implications in fetal drug exposure. *Placenta* 2006; 27: 1096-102.
39. Golstein PE, Boom A, van Geffel J, Jacobs P, Masereel B, Beauwens R. P-glycoprotein inhibition by glibenclamide and related compounds. *Pflugers Arch* 1999; 437: 652-60.
40. Pollex E, Lubetsky A, Koren G. The role of placental breast cancer resistance protein in the efflux of glyburide across the human placenta. *Placenta* 2008; 29: 743-7.
41. Satoh H, Yamashita F, Tsujimoto M, Murakami H, Koyabu N, Ohtani H, et al. Citrus juices inhibit the function of human organic anion-transporting polypeptide OATP-B. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 518-23.
42. Guardado-Mendoza R, Prioletta A, Jiménez-Ceja LM, Sosale A, Folli F. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Sci* 2013; 9: 936-43.
43. Scheen AJ. Pharmacokinetic interactions with thiazolidinediones. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 1-12.
44. Kirchheiner J, Thomas S, Bauer S, Tomalik-Scharte D, Hering U, Doroshenko O, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosiglitazone in relation to CYP2C8 genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 657-67.
45. Hemauer SJ, Patrikeeva SL, Nanovskaya TN, Hankins GDV, Ahmed MS. Role of human placental apical membrane transporters in the efflux of glyburide, rosiglitazone and metformin. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 383.e1-e7.
46. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 648-58.
47. Maladkar M, Sankar S, Kamat K. Teneeligliptin: heralding change in type 2 diabetes. *J Diabetes Mellitus* 2016; 6: 113-131.
48. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (Gliptins). Focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 573-88.
49. Chu XY, Bleasby K, Yabut J, Cai X, Chan GH, Hafey MJ, et al. Transport of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by human organic anion transporter 3, organic anion transporting polypeptide 4C1, and multidrug resistance P-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321: 673-83.
50. Kalra S. Sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: a review of their basic and clinical pharmacology. *Diabetes Ther* 2014; 5: 355-66.
51. Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9: 763-75.
52. Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2014; 23: 213-25.

53. Kasichayanula S, Liu X, Lacreata F, Griffen SC, Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 17-27.
54. Devineni D, Curtin CR, Polidori D, Gutierrez MJ, Murphy J, Rusch S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2013; 53: 601-10.
55. Obermeier M, Yao M, Khanna A, et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 405-14.
56. Plosker GL. Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2014; 74: 807-24.
57. Umehara KI, Iwatsubo T, Noguchi K, Usui T, Kamimura H. Effect of cationic drugs on the transporting activity of human and rat OCT/Oct 1-3 in vitro and implications for drug-drug interactions. *Xenobiotica* 2008; 38: 1203-18.
58. Bachmakov I, Glaeser H, Endress B, Mörl F, König J, Fromm MF. Interaction of beta-blockers with the renal uptake transporter OCT2. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 1080-3.
59. Zolk O, Solbach TF, König J, Fromm MF. Structural determinants of inhibitor interaction with the human Organic Cation Transporter OCT2 (SLC22A2). *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol* 2008; 379: 337-48.
60. Müller F, König J, Glaeser H, Schmidt I, Zolk O, Fromm MF, et al. Molecular mechanism of renal tubular secretion of the antimalarial drug chloroquine. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3091-8.
61. Meyer zu Schwabedissen HE, Verstuyft C, Kroemer HK, Becquemont L, Kim RB. Human Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1/SLC47A1) transporter: Functional characterization, interaction with OCT2 (SLC22A2), and single nucleotide polymorphisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F997-F1005.
62. Umehara KI, Iwatsubo T, Noguchi K, Kamimura H. Comparison of the kinetic characteristics of inhibitory effects exerted by biguanides and H2-blockers on human and rat organic cation transporter-mediated transport: insight into the development of drug candidates. *Xenobiotica* 2007; 37: 618-34.
63. Wang ZJ, Yin OQ, Tomlinson B, Chow MS. OCT2 polymorphisms and in-vivo renal functional consequence: studies with metformin and cimetidine. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 637-45.
64. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7: 69-83.
65. Minematsu T, Giacomini KM. Interactions of tyrosine kinase inhibitors with organic cation transporters and multidrug and toxic compound extrusion proteins. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 531-9.
66. Zheng, HX, Huang Y, Frassetto LA, Benet LZ. Elucidating rifampin's inducing and inhibiting effects on glyburide pharmacokinetics and blood glucose in healthy volunteers: Unmasking the differential effects of enzyme induction and transporter inhibition for a drug and its primary metabolite. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 85: 78-85.
67. Fuchikami H. Effects of herbal extracts on the function of human organic anion-transporting polypeptide OATP-B. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 577-82.
68. Lilja JJ, Niemi M, Fredrikson H. Effects of clarithromycin and grapefruit juice on the pharmacokinetics of glibenclamide. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 732-40.
69. Grube M, Köck, K, Oswald S, Draber K, Meissner, K, Eckel L, et al. Organic anion transporting polypeptide 2B1 is a high-affinity transporter for atorvastatin and is expressed in the human heart. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 607-20.
70. Hirano M, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y. Drug-drug interaction between pitavastatin and various drugs via OATP1B1. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1229-36.
71. Gong IY, Kim RB. Impact of genetic variation in OATP transporters to drug disposition and response. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013; 28: 4-18.
72. Gedeon C, Behravan, J, Koren G, Piquette-Miller M. Transport of glyburide by placental ABC transporters: Implications in fetal drug exposure. *Placenta* 2006; 27: 1096-102.
73. Mita S. Inhibition of bile acid transport across Na<sup>+</sup>/taurocholate cotransporting polypeptide (SLC10A1) and bile salt export pump (ABCB11)-coexpressing LLC-PK1 cells by cholestasis-inducing drugs. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1575-81.
74. Kis E, Iloja E, Nagy T, Szente L, Heredi-Szabo K, Krajcsi P. Effect of membrane cholesterol on BSEP/Bsep activity: species specificity studies for substrates and inhibitors. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 1878-86.
75. Kalliokoski A, Backman JT. Effects of gemfibrozil and atorvastatin on the pharmacokinetics of repaglinide in relation to SLC10B1 polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 488-96.
76. Niemi M. The cytochrome P4503A4 inhibitor clarithromycin increases the plasma concentrations and effects of repaglinide. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 58-65.
77. Nozawa T, Sugiura S, Nakajima M, Goto A, Yokoi T, Nezu J, et al. Involvement of organic anion transporting polypeptides in the transport of troglitazone sulfate: Implications for understanding troglitazone hepatotoxicity. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 291-4.
78. Gui C, Miao Y, Thompson L, Wahlgren B, Mock M, Stieger B, et al. Effect of pregnane X receptor ligands on transport mediated by human OATP1B1 and OATP1B3. *Eur J Pharmacol* 2008; 584: 57-65.
79. Bachmakov I, Glaeser H, Fromm MF, König J. Interaction of oral antidiabetic drugs with hepatic uptake transporters: focus on organic anion transporting polypeptides and organic cation transporter 1. *Diabetes* 2008; 57: 1463-9.
80. Choi MK, Jin QR. Sitagliptin attenuates metformin-mediated AMPK phosphorylation through Inhibition of organic cation transporters. *Xenobiotica* 2010; 40: 817-25.
81. He YL, Ligueros-Saylan M, Sunkara G, Sabo R, Zhao C, Wang Y, et al. Vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, has no pharmacokinetic interactions with the antihypertensive agents amlodipine, valsartan, and ramipril in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 85-95.

## RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS PACIENTES CON DIABETES PREGESTACIONAL

### RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PREGESTATIONAL DIABETES

María Gabriela Rovira<sup>1</sup>, Alicia Jawerbaum<sup>2</sup>, Liliana Glatstein<sup>3</sup>, Stella Sucani<sup>4</sup>, Celina Bertona<sup>5</sup>, Inés Argerich<sup>6</sup>, Carolina Gómez Martí<sup>7</sup>, María Vivona<sup>8</sup>, Verónica Kojdamanian<sup>9</sup>, Silvina Guaitas<sup>10</sup>, Eugenia Capobianco<sup>2</sup>, Beatriz Villarroel Parra<sup>11</sup>, Eugenia Rivas<sup>12</sup>, María Elena Rodríguez<sup>13</sup>

**Asesores:** Jorge Alvarinas<sup>14</sup>, Susana Salzberg<sup>15</sup>, María Cristina Faingold<sup>16</sup>, Silvia Lapertosa<sup>17</sup>, Natalia Basualdo<sup>18</sup>

#### RESUMEN

La diabetes mellitus pregestacional afecta el desarrollo de la gestación y se asocia a complicaciones maternas y feto-neonatales. Si bien hace algunos años la mayoría de las pacientes con diabetes pregestacional era diabética tipo 1, la prevalencia de mujeres con diabetes tipo 2 en edad reproductiva aumentó asociada al incremento de la obesidad. La paciente con diabetes pregestacional con mal control presenta mayor riesgo de complicaciones desde el inicio y hasta el final de embarazo.

El control metabólico adecuado, el correcto estado nutricional y el tratamiento de las complicaciones maternas previenen las complicaciones o reducen su severidad. Por ello es fundamental la programación del embarazo para prevenir el daño en las primeras semanas de gestación. Además es necesario el riguroso seguimiento clínico durante todo el embarazo.

En este contexto, en el marco del Comité de Diabetes y Embarazo, y a través del estudio de evidencias científicas y estudios vinculados, surgen estas recomendaciones para mujeres con diabetes pregestacional.

**Palabras clave:** diabetes, embarazo, diabetes pregestacional.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (153-174)

#### ABSTRACT

*Pregestational diabetes mellitus impairs development during gestation and is associated with maternal and fetal-neonatal complications. Although a few years ago most of the patients with pregestational diabetes were type 1 diabetics, the prevalence of women with type 2 diabetes in reproductive age has increased, associated with an increase in obesity. Patients with poorly controlled pregestational diabetes have a higher risk of complications from the onset to the end of pregnancy. Adequate metabolic control, proper nutritional status, and treatment of maternal complications prevent complications or reduce their severity. For this reason, pregnancy programming is essential to prevent damage in the first weeks of gestation. In addition, rigorous clinical follow-up is required throughout pregnancy.*

*In this context and through the study of scientific evidences and related studies, the Diabetes and Pregnancy Committee propose these recommendations for women with pregestational diabetes.*

**Key words:** diabetes, pregnancy, pregestational diabetes.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (153-174)

<sup>1</sup> Coordinadora del Comité de Diabetes y Embarazo de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Médica Endocrinóloga del Hospital Británico de Buenos Aires, CABA, Argentina

<sup>2</sup> Universidad de Buenos Aires (UBA), Facultad de Medicina, CONICET-UBA, Laboratorio de Reproducción y Metabolismo, CEFYBO, CABA, Argentina

<sup>3</sup> Ex Jefa del Servicio de Clínica Médica del Hospital Materno Provincial de Córdoba, Facultad de Medicina Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Entre Ríos, Argentina

<sup>4</sup> Jefa del Servicio de Clínica Médica del Hospital Materno Provincial Dr. Raúl Felipe Lucini, Córdoba, Argentina

<sup>5</sup> Hospital Universitario UNCuyo, Mendoza, Argentina

<sup>6</sup> Encargada de la Unidad de Diabetes y Embarazo del Hospital Perrupato, San Martín, Mendoza, Argentina

<sup>7</sup> Co-directora del Centro Integral de Endocrinología y Diabetes (Cendia) Concordia, Entre Ríos, Argentina

<sup>8</sup> Jefa de la Unidad del Servicio de Clínica Médica del Hospital Santojanni, a cargo del consultorio de Diabetes y Embarazo, CABA, Argentina

<sup>9</sup> Centro Médico Pilar, Prov. de Bs. As., Argentina

<sup>10</sup> Servicio de Nutrición y Diabetes del Hospital Universitario Austral, Prov. de Bs. As., Argentina

<sup>11</sup> Médica especialista en Nutrición Clínica (UBA), Hospital Vélez Sarsfield, Sanatorio Santa Isabel, CABA, Argentina

<sup>12</sup> Especialista en Obstetricia y Ginecología, Médica de Planta del Servicio de Obstetricia, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA, Argentina

<sup>13</sup> Encargada de Clínica y Diabetes del sector de alto riesgo del Hospital Materno Infantil de San Isidro, Hospital Central de San Isidro, Prov. de Bs. As., Argentina

<sup>14</sup> Médico Consultor en Nutrición Hospital Enrique Tornú, ex Presidente de la Sociedad Argentina de Nutrición, ex presidente de la SAD, Miembro Honorario de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), CABA, Argentina

<sup>15</sup> Directora de la Escuela de Graduados (1999-2000), Coordinadora del Grupo de Trabajo ALAD (2013-2016), CABA, Argentina

<sup>16</sup> Jefa del Servicio de Endocrinología de la Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Directora de la carrera de Médico Especialista en Endocrinología (UBA), CABA, Argentina

<sup>17</sup> Facultad de Medicina UNNE, Subdelegada Argentina de ALAD, Entre Ríos, Argentina

<sup>18</sup> Jefa del Servicio de Tocoginecología del Sanatorio Anchorena, CABA, Argentina

Contacto del autor: María Gabriela Rovira  
E-mail: mgrovira1@gmail.com  
Correspondencia: Libertador 4992 PB 1° (C1426BWX),  
CABA, Argentina  
Tel.: (011) 4772-4391

Fecha de trabajo recibido: 30/07/17  
Fecha de trabajo aceptado: 29/09/17

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus pregestacional afecta el desarrollo de la gestación y se asocia a complicaciones maternas y feto-neonatales. Si bien hace algunos años la mayoría de las pacientes con diabetes pregestacional era diabética tipo 1 (DM1), la prevalencia de mujeres con diabetes tipo 2 (DM2) en edad reproductiva aumentó asociada al incremento de la obesidad. Debemos considerar que el embarazo de una mujer con diabetes es un embarazo de riesgo. La paciente con diabetes pregestacional con mal control presenta mayor riesgo de complicaciones desde el inicio y hasta el final del embarazo. Los mecanismos de inducción que subyacen a estas alteraciones incluyen procesos metabólicos aberrantes, generación de un entorno prooxidante y proinflamatorio, cambios patológicos en las vías de señalización y cambios epigenéticos que se vincularán a procesos patológicos que podrán ser evidentes a lo largo de la vida.

El control metabólico adecuado, el correcto estado nutricional y el tratamiento de las complicaciones maternas previenen las complicaciones o reducen su severidad. Por ello, es fundamental la programación del embarazo para prevenir el daño en las primeras semanas de gestación.

Además es necesario el riguroso seguimiento clínico durante todo el embarazo. El tratamiento requerirá modificaciones para acompañar los importantes cambios metabólicos propios de la fisiología del embarazo y su adecuada respuesta será crucial en el cuidado de la salud materna, el desarrollo feto-placentario, el período neonatal y la prevención de patologías futuras en el hijo y la madre.

En este contexto, en el marco del Comité de Diabetes y Embarazo, y a través del estudio de evidencias científicas y estudios vinculados, surgen estas recomendaciones para mujeres con diabetes pregestacional.

La fuerza de las recomendaciones y la calidad de la evidencia se basan en el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), en el cual se informa la calidad de la evidencia: "alta", "moderada", "baja" o "muy baja", en vinculación a la evidencia (ensayos

clínicos, estudios observacionales u otras evidencias), y se suma la fuerza de la recomendación: "fuerte" o "débil"; y "a favor" (cuando se recomienda su práctica en los pacientes) o "en contra" (cuando se recomienda no realizar dicha práctica y por lo tanto no debiera usarse en los pacientes)<sup>1</sup>.

## Objetivos

El objetivo de estas recomendaciones es actualizar las ya publicadas e incorporar novedades y modificaciones de utilidad para los profesionales de la salud que atienden pacientes diabéticas embarazadas.

## Diabetes pregestacional (DPG)

Definimos como DPG:

- A una mujer con diabetes tipo 1 ó 2 que se embaraza.

- Embarazada que cumple con los criterios de diagnóstico de diabetes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante el primer trimestre del embarazo:

- Síntomas clásicos de diabetes (polidipsia, poliuria, polifagia y bajo peso) y una glucemia en cualquier momento del día mayor o igual a 200 mg/dl, sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida.

- Glucemia en ayunas en plasma venoso mayor o igual a 126 mg/dl confirmada con un segundo test realizado en el laboratorio en el curso de la semana.

- Glucemia mayor o igual a 200 mg/dl dos horas después de una carga de 75 g de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO).

## A) CUIDADOS PRECONCEPCIONALES

### Consulta preconcepcional (ver resumen en Anexo I)

### Programación del embarazo

Se define como las intervenciones realizadas antes del embarazo, cuyo objetivo es evaluar y tratar los factores de riesgo que puedan afectar la salud fetal o materna.

Si bien con el avance de los recursos terapéuticos el control metabólico mejoró y determinó una

mejoría en el control metabólico y consecuentemente disminuyó el riesgo de complicaciones en mujeres con diabetes, este riesgo no ha igualado a la población general. En este contexto la programación del embarazo reduce significativamente las complicaciones a corto y a largo plazo.

### Recomendaciones

- Explicar a la paciente la importancia de planificar el embarazo para disminuir los riesgos de complicaciones maternas y fetales.
- Consensuar con la pareja un método anticonceptivo hasta lograr el objetivo propuesto (Anexo II).
- Informar a las mujeres que planifican un embarazo y tienen diabetes sobre la posible repercusión en la evolución de su enfermedad y en los resultados perinatales.
- Realizar una detallada anamnesis para identificar los posibles riesgos y patologías asociadas.
- Trabajar con un equipo multidisciplinario para el manejo de las posibles complicaciones asociadas, siempre de manera individualizada para cada paciente.

*Fuerza de las recomendaciones: alta. Calidad de la evidencia: fuerte a favor.*

### Objetivos a alcanzar

- Correcto control del metabolismo hidrocarbonado y lipídico.
- Normalizar el estado nutricional.
- Evaluar:
  - Patología cardiovascular.
  - Microvascular: retinopatía y nefropatía.
  - Evaluación tiroidea.
  - Hábitos: alimentarios, tabaquismo, drogadicción y automedicación.
  - Medicación de riesgo para el embarazo.

### Objetivos del control metabólico

Estudios de observación demuestran un aumento del riesgo de embriopatía diabética y abortos espontáneos, asociados a elevaciones de la HbA1c durante las primeras ocho semanas de embarazo y apoyan la recomendación de optimizar el control glucémico previo a la concepción.

### Recomendaciones

- Aconsejar a las mujeres con diabetes en edad fértil acerca de la importancia del buen control metabólico antes de la concepción.
- El objetivo de la HbA1c pregestacional es menor a 7% (53 mmol/mol) con mínima cantidad de hipoglucemias.

*Fuerza de las recomendaciones: alta. Calidad de la evidencia: fuerte a favor.*

### Laboratorio preconcepcional

En las visitas de asesoramiento antes de la concepción se recomienda determinar:

- Serología para rubéola, enfermedad de Chagas, VDRL (por su siglas en inglés, *Venereal Disease Research Laboratory*), toxoplasmosis, hepatitis B y VIH.
- Glucemia, perfil lipídico, tipificación sanguínea (grupo y factor Rh) y hemograma.
- HbA1c.
- Pruebas de función renal: creatinina, urea, relación de albúmina/creatinina en la orina (RAC), *clearance* de creatinina y urocultivo.
- Considerar el rastreo de enfermedad celíaca y de patología tiroidea.

### Evaluación de complicaciones crónicas

- Considerar en pacientes de riesgo una evaluación cardiovascular.
- Analizar la función renal para identificar o descartar la presencia de nefropatía diabética.
- Evaluar la presencia de retinopatía diabética, diagnóstico, tratamiento y confirmación de estabilidad de la lesión previo a la concepción.

### Evaluación nutricional

*Se recomienda:*

- Acordar el plan alimentario según hábitos, actividad física y posibilidad económica.
- Dirigir el plan alimentario para mantener un peso saludable (IMC 20 a 25) o para descender de peso en caso que la paciente presente sobrepeso u obesidad. En aquellas que no lo logren, explicar el incremento del riesgo de malformaciones congénitas, aborto espontáneo, macrosomía, cesárea, hipertensión, preeclampsia, prematuridad y mortalidad perinatal.
- Considerar el fraccionamiento de los hidratos de carbono complejos y optar por un régimen de

insulinoterapia intensificado según el plan de alimentación prescripto

- Suplemento de ácido fólico de 5 mg/día.

### Recomendación

Iniciar el embarazo con un peso adecuado dado que se ha demostrado que a mayor índice de masa corporal (IMC) preconcepcional es mayor el riesgo de malformaciones congénitas, preeclampsia e hipertensión gestacional.

*Fuerza de las recomendaciones: alta. Calidad de la evidencia: fuerte a favor.*

### Evaluación de la medicación preconcepcional

- Se recomienda suspender el uso de drogas desaconsejadas durante el embarazo en el período preconcepcional:

- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).

- Antagonistas de receptores de la angiotensina II (ARA II).

- Estatinas.

- Fibratos.

- Indicar la abstención de tabaco, alcohol, drogas ilícitas y abuso de fármacos en general.

- Insulinas. Se sugiere que desde esta etapa la paciente utilice los tipos de insulina que mantendrá durante el embarazo.

- Las insulinas NPH y regular o cristalina y los análogos detemir y aspart están autorizados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para su utilización en el embarazo.

- Los análogos glulisina, lispro, glargina y degludec no se recomiendan porque no están autorizados por las entidades regulatorias para su utilización en el embarazo.

- Se recomienda iniciar tratamiento con insulina en mujeres tratadas con hipoglucemiantes orales ya que los mismos no están aprobados por las entidades regulatorias locales para su uso en la gestación.

- En pacientes con síndrome de ovario poliquístico se ha demostrado que la utilización de metformina podría ser una alternativa de tratamiento válida ya que disminuye la tasa de abortos espontáneos.

### Evaluación ginecológica y de antecedentes obstétricos y reproductivos

*Se recomienda:*

- Realizar una evaluación ginecológica completa previa a la concepción (citología cervical -PAP-, examen mamario y anamnesis).

- Evaluar los siguientes antecedentes:

- Muerte perinatal en embarazo anterior. Antecedente de recién nacido con malformaciones del tubo neural.

- Amenaza de parto prematuro en embarazos anteriores.

- Recién nacido con peso al nacer de <2.500 g ó ≥a 4.000 g.

- Aborto habitual o provocado.

- Cirugía uterina anterior.

- Hipertensión.

- Diabetes gestacional en embarazos anteriores.

- Nuliparidad o multiparidad.

- Intervalo intergenésico <de 2 años.

### Evaluación odontológica

Se recomienda la evaluación odontológica preconcepcional para la detección de patología bucal (periodontitis, caries) que pueda vincularse a un estado proinflamatorio y a patologías gestacionales.

### Actividad física

Durante la programación del embarazo se recomienda la práctica habitual de ejercicio personalizado dado que favorece el mejor control metabólico.

### Vacunación

Se recomienda verificar el esquema de vacunación en la etapa preconcepcional y completarlo de ser necesario (recordar que si se administra la vacuna para rubéola debe mantenerse el método anticonceptivo por tres meses).

### Se recomienda desaconsejar el embarazo si la paciente presenta:

- Obesidad grado IV.

- Enfermedad coronaria no revascularizada.

- Insuficiencia renal: *clearance* de creatinina <50 ml/min o creatinina sérica >2 mg/dl.

- Hipertensión arterial que no mejore con la terapéutica medicamentosa permitida en el embarazo.

- Retinopatía proliferativa activa que no responde a la panfotocoagulación.

- Gastroenteropatía diabética severa.

## B) CUIDADOS EN EL EMBARAZO

### 1) Seguimiento clínico (ver resumen en Anexo III)

El control y seguimiento clínico durante el embarazo no difieren en los distintos tipos de pacientes con diabetes. Para reducir el riesgo de complicaciones maternas y fetales es necesario que la atención esté a cargo de un equipo interdisciplinario (diabetólogo, obstetra, neonatólogo, educador, Lic. en Nutrición, entre otros).

#### Frecuencia de visitas

*Se recomienda:*

- A partir del diagnóstico realizar visitas semanales hasta lograr metas de control metabólico.
- Posteriormente realizar visitas cada 15 días hasta la semana 32, y luego semanales hasta la internación, siempre que no se presente ninguna patología concomitante o complicación que requiera controles más seguidos.
- En el seguimiento posterior a una internación durante el embarazo, la citación debe hacerse durante los siete días siguientes al alta hospitalaria.

#### Evaluación clínica

*Se aconseja:*

- Evaluar las siguientes condiciones socio-demográficas: ingreso a control prenatal después de las 20 semanas de gestación, edad menor de 17 años o mayor de 35 años, desocupación personal y/o familiar, analfabetismo, desnutrición, obesidad y violencia doméstica.

- Realizar anamnesis alimentaria con el fin de evaluar y ajustar el plan alimentario a la nueva situación biológica.

- Incluir el examen clínico habitual con evaluación del estado nutricional.

- En las visitas posteriores repetir examen físico completo y registro de peso, evaluar la presencia de edema en los miembros inferiores, tensión arterial y el control metabólico mediante los auto-monitoreos glucémicos y el control de la cetonuria cuando se considere necesario.

#### Control nutricional

La ganancia óptima de peso durante la gestación depende del estado nutricional previo determinado por el IMC.

*Se recomienda:*

- Contemplar una ganancia de peso según el estado nutricional previo al embarazo como se indica en la Figura 1 y Tabla 1.

- No se considera conveniente el descenso de peso durante el embarazo en las pacientes obesas.

- En mujeres con estado nutricional normal previo al embarazo, que la ganancia de peso estimada durante la gestación sea de 400 a 500 g por semana a partir de la segunda mitad del embarazo (20 semanas).

- Si la ganancia de peso es mayor a la esperada, descartar edemas, sedentarismo, ingesta con elevado valor calórico total y polihidramnios.

- Si la ganancia de peso es sub-óptima, evaluar restricción calórica que complique el crecimiento y desarrollo del feto, aumento de actividad física, vómitos, diarrea o subalimentación por parte de la paciente.

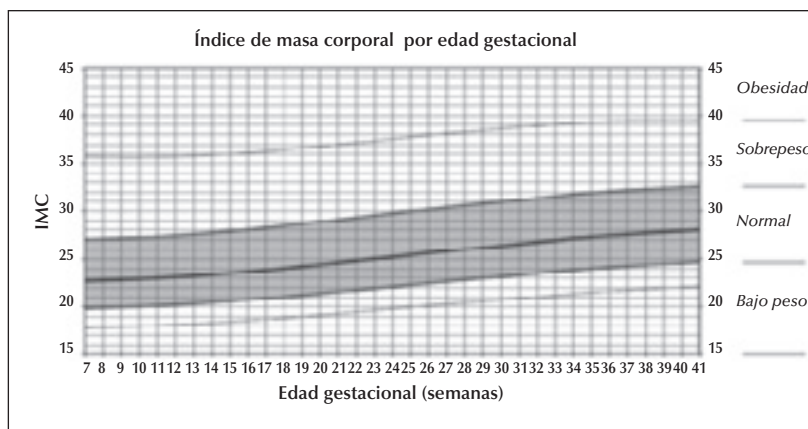


Figura 1: Incremento de peso según IMC. Calvo y col.



Estado nutricional previo (según IMC)	Ganancia de peso recomendada en todo el embarazo en kg
Bajo peso (menor a 18,5 kg)	12,5 a 18 kg
Peso normal (18,5-24,9 kg)	11 a 16 kg
Sobrepeso (25-29,9 kg)	7,0 a 11 kg
Obesidad (>30)	5 a 7 kg

Fuente: Adaptado de Rasmussen et al.

**Tabla 1:** Ganancia de peso adecuada durante el embarazo.

### Control metabólico

El control metabólico se establece con la evaluación del peso y el automonitoreo glucémico. Puede complementarse con las determinaciones de fructosamina y HbA1c en laboratorio.

El control metabólico se considera óptimo con:

- Glucemia en ayunas entre 70 y 90 mg/dl.
- Glucemia 1 hora postprandial entre 90 y 140 mg/dl
- Glucemia 2 horas postprandial entre 90 y 120 mg/dl.
- Evitar hipoglucemias o glucemias <60 mg/dl.
- Ganancia de peso adecuada.
- HbA1c: tener en cuenta que se modifica con la vida media del eritrocito y ésta disminuye durante el embarazo normal debido a mayor hematopoyesis en respuesta a los niveles de eritropoyetina elevados; también se modifica con la anemia.

• Fructosamina: si bien los valores de corte propuestos son menores a 260  $\mu\text{mol/l}$ , no hay suficiente evidencia de valores de corte en el embarazo.

En conjunto, los parámetros de control considerados de referencia son: los valores del monitoreo glucémico y la ausencia de hipoglucemias.

### Recomendaciones

- Efectuar un seguimiento de peso con la curva de incremento de peso para embarazadas según IMC o curvas de Calvo.
- Lograr la obtención de un óptimo control metabólico que permita asemejar los niveles glucémicos a los de las embarazadas no diabéticas a fin de evitar las complicaciones feto-neonatales.

*Fuerza de las recomendaciones: alta. Calidad de la evidencia: fuerte a favor.*

### Frecuencia de automonitoreos

*Control de glucemia:*

• Se recomiendan entre tres a siete monitores diarios los cuales podrán ser pre y/o postprandiales (y en la madrugada cuando sea necesario) de acuerdo al tratamiento adoptado.

• Adecuarlo a las necesidades propias de cada paciente, al criterio médico y a la disponibilidad de insumos.

### Laboratorio

*Se recomienda:*

• En la primera consulta solicitar: hemograma, glucemia, uricemia, colesterolemia, trigliceridemia, HbA1c o fructosamina y orina completa.

• Pedir un urocultivo en cada trimestre.

• Solicitar las serologías para sífilis, toxoplasmosis, chagas, hepatitis B y VIH, con la misma frecuencia que en la embarazada no diabética.

• En caso de embarazo no programado dosar TSH, T4 libre para monitoreo de tratamiento en caso de trastornos tiroideos previos y considerar anticuerpos antitiroperoxidasa tiroidea.

• Evaluar la función renal: urea, creatinina y proteinuria de 24 hs en cada trimestre o según criterio médico.

### Control oftalmológico

En pacientes con diabetes pregestacional solicitar examen de retina en cada trimestre. En caso de hallar alguna alteración realizar el seguimiento y tratamiento indicado por el oftalmólogo.

### Control odontológico

Lograr el control de la salud bucal mediante la derivación al odontólogo a partir de la primera consulta con el médico. En caso de presentar alguna alteración, el odontólogo decidirá la periodicidad de las consultas.

### Vacunación durante el embarazo

La importancia de la vacunación durante el embarazo radica no sólo en la protección de las mujeres vacunadas, sino también de forma indirecta del recién nacido durante los primeros meses de vida.

• En el embarazo se recomiendan las vacunas influenza (aplicada durante época estival, en cualquier momento de la gestación) y DTPa (difteria, tos convulsa, tétanos, acelular) luego de la semana 20 de gestación.

• Evaluar requerimientos de otras vacunas (he-

patitis A, hepatitis B, neumococco y/o meningococco) en circunstancias particulares (presencia de factores de riesgo o alta exposición).

## 2) Seguimiento obstétrico

El control prenatal (CPN) en mujeres con diabetes es un desafío para el trabajo en equipo. Es un período de absoluta vulnerabilidad para las mujeres y sus familias, por ello, el empoderamiento y la información adecuada, basada en evidencia y centrada en la familia, así como también el respeto a los derechos juegan un rol primordial. Se recomienda realizar el CPN según lo indicado en la Tabla 2.

Edad gestacional	Cuidado
7-0 semanas	Confirmar viabilidad y edad gestacional
10 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Explicar vía de finalización del embarazo</li> <li>• Recomendar e informar acerca de los beneficios de la lactancia</li> </ul>
20 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecocardiograma fetal</li> <li>• Ecografía de 2° nivel</li> </ul>
28 semanas	Ecografía para control de crecimiento y test del líquido amniótico (LLA)
32 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecografía</li> <li>• Monitoreo fetal</li> </ul>
36 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitoreo fetal</li> <li>• Informar sobre: momento y vía de parto, analgesia, manejo inicial del recién nacido y lactancia, anticoncepción</li> </ul>
>36 semanas	Evaluar momento y vía de finalización del embarazo

**Tabla 2:** Control obstétrico prenatal en mujeres con diabetes.

## Finalización del embarazo

### Momento de finalización

La finalización electiva del embarazo a término no ha demostrado disminuir la tasa de cesáreas, macrosomía y complicaciones intraparto. Una revisión sistemática de Cochrane no encontró evidencia de la utilidad de finalización electiva en pacientes con buen control glucémico. El manejo expectante resultó ser costo-efectivo.

### Considerar en la gestante con DM1 y DM2:

- Finalización antes de semana 37 si existen complicaciones metabólicas, maternas o fetales.
- Se sugiere ofrecer inducción al trabajo de parto en semana 37-38,6 si las condiciones obstétricas lo permiten.
- El *American Congress of Obstetricians and*

*Gynecologists* (ACOG) sugiere en DM pregestacional sin vasculopatía finalización a partir de la semana 39 y en DM pregestacional con vasculopatía finalización en la semana 37-39.

- La prolongación del embarazo más allá de la semana 40 en pacientes diabéticas se asoció a un aumento de la morbilidad fetal, por lo que se recomienda el nacimiento antes de completar las 40,6 semanas de gestación.

Se finalizará electivamente el embarazo sólo ante las siguientes situaciones:

- Pobre regulación metabólica.
- Compromiso de salud fetal.
- Score de Bishop >6 con más de 37 semanas cumplidas.
- Patología obstétrica que requiera interrupción del embarazo.

## Vía de finalización

El parto vaginal de un bebé macrosómico en el contexto de una paciente con diabetes se asocia a un riesgo aumentado de trauma intraparto.

Se recomienda efectuar una estimación del peso fetal por ecografía alrededor de la semana 38 a los fines conocer aquellas mujeres con fetos con cálculo de peso fetal >4.500 g en quienes, por su mayor probabilidad de sufrir complicaciones intraparto, debe programarse una cesárea en la semana 39. En aquellas con cálculo de peso fetal entre 4.000 a 4.499 g considerar historia obstétrica, polimetría y progreso del trabajo de parto.

Tener en cuenta que la estimación del peso fetal por ultrasonografía presenta una variación muy amplia; esta dispersión ha sido estimada al término en  $\pm 20\%$ . Aún así es junto con la clínica (altura uterina y Leopold) una estrategia de abordaje útil para la estimación de peso fetal.

### Recomendaciones

- Se recomienda enfáticamente la necesidad de consensuar todas las decisiones sobre la finalización del embarazo, con detalle de riesgos y beneficios con las madres y sus familias.
- Es ideal esperar el inicio espontáneo del trabajo de parto; no hay evidencia que avale la necesidad de finalización temprana del embarazo en mujeres con buen control metabólico.
- La diabetes mellitus no debería considerarse *per se* una contraindicación para parto vaginal después de la cesárea.

## Tratamiento

### Plan de alimentación

- El objetivo del plan nutricional durante el embarazo que cursa con diabetes es mejorar o mantener un adecuado estado nutricional, optimizar el control glucémico y lipídico, evitar la hiperglucemia materna preprandial y reducir las excursiones de la glucemia postprandial.

- Se debe garantizar a la mujer un ingreso suficiente de energía y nutrientes para permitir el crecimiento normal del feto y evitar un excesivo aumento de peso y el impacto en el feto de la macrosomía.

- Los consejos nutricionales deben enmarcarse en un programa de educación terapéutica sistemático adaptados a la realidad socioeconómica de las mujeres con diabetes.

- Se recomiendan aproximadamente 30 kcal/peso teórico de la paciente y sumar 300 Kcal más a partir del segundo trimestre. En caso de adolescentes y embarazo múltiple sumar 450 kcal desde el primer trimestre. El valor calórico total (VCT) no debe ser inferior a 1.700 kcal/día.

- Las recomendaciones para macronutrientes

son 50 a 60% de las calorías diarias de carbohidratos (CH, complejo, alto contenido de fibra), 10 a 20% de proteína, y 25 a 30% de grasa (menos del 10% saturada).

- Deben ofrecerse alimentos de bajo índice glucémico (IG) (menos de 55).

- Alimentos con bajo IG: granos enteros, frutas, verduras.

- Se sugiere que el contenido de CH en cada comida sea:

- Desayuno: 15 a 45 g.

- Almuerzo y cena 45 a 75 g en cada comida.

- Colaciones: 15 a 45 g CH.

- Deben evaluarse los niveles de glucemia en ayunas para ofrecer una colación antes de acostarse. La colación debe incluir una o dos porciones de carbohidratos ricos en fibra con una o dos porciones de proteína (por ejemplo, una o dos rebanadas de pan y una o dos fetas de queso).

- Considerar la dieta recomendada para gestantes con diabetes (Tabla 3), recordando que la dieta debe brindarse en forma personalizada.

<b>Recomendaciones diarias permitidas de carbohidratos</b>	Un mínimo de 175 g/día en carbohidratos preferiblemente complejos. Las porciones deben distribuirse entre las tres comidas y dos o tres colaciones para minimizar la hiperglucemia postprandial. Limitar la fruta a dos porciones por día y evitar su consumo en el desayuno o la noche
<b>Recomendaciones diarias permitidas de proteínas</b>	En embarazo único 1g/Kg peso teórico y sumar 25 g por día y 50 g por día si es múltiple
<b>Grasas</b>	El 20-35% del total de energía. Incorporar grasas insaturadas, valores mínimos de ácido linoleico (13 g) y ácido alfa linoléico (1,4 g) cuyas fuentes son aceite de soja, canola, maíz y/o girasol. Grasas saturadas <10%. Evitar grasas <i>trans</i>
<b>Edulcorantes artificiales</b>	Aspartame, acesulfame y sucralosa se permiten con moderación durante el embarazo con tres a cinco porciones por día
<b>Fibra</b>	Evitar su consumo
<b>Cafeína</b>	No más de 300 mg / día (~2 tazas).

**Tabla 3:** Dieta recomendada en gestantes con diabetes.

#### Considerar que:

- Se aconseja que el desayuno sea pequeño con no más de dos porciones de hidratos de carbonos y una o dos porciones de proteínas para controlar el aumento de la resistencia a la insulina en la mañana y evitar la hipoglucemia postprandial. Evitar la fruta en el desayuno.

- Se recomienda leche entera para mejorar la absorción de la vitamina D y el calcio.

- El embarazo es una situación fisiológica perdedora de sodio, por lo cual se recomienda no menos de 5 g de cloruro de sodio/día. Debe estar mínimamente restringido en hipertensión arterial sensible a la sal y en insuficiencia cardíaca.

## Insulinoterapia

### Recomendaciones

La insulina es el tratamiento de elección en pacientes con diabetes pregestacional ya sea en las mujeres con DM1 ó DM2 tratadas previamente con dieta con o sin antidiabéticos orales.

*Fuerza de las recomendaciones: alta. Calidad de la evidencia: fuerte a favor.*

El esquema de insulinoterapia es artesanal y personalizado para cada paciente

*Pueden considerarse situaciones comunes a tener en cuenta como:*

- En la DM pregestacional tipo 1 el nivel de glucemia en ayunas es menor y el aumento postprandial es relativamente mayor que en la mujer no embarazada.

- La excursión postprandial vuelve a la línea basal más rápidamente, particularmente a medida que el embarazo progresa.

- En el primer trimestre hay una disminución en los requerimientos diarios de insulina, y las mujeres, especialmente aquellas con DM1, pueden experimentar un aumento en los episodios de hipoglucemia.

- A partir del segundo trimestre aumenta la resistencia a la insulina, lo cual habitualmente produce un aumento en el requerimiento de insulina con necesidad de ajustes semanales de la dosis para alcanzar los objetivos glucémicos. Por ello, en general, una proporción más pequeña de la dosis diaria total se administra como insulina basal (menos del 50%) y una proporción mayor (más del 50%) como insulina prandial.

- Al final del tercer trimestre puede producirse una pequeña y gradual disminución de los requerimientos de insulina.

### Análogos de insulina en el embarazo

- El análogo ultrarrápido de insulina aspártica, aprobado por la ANMAT (categoría B), demostró (Mathiesen et al. 2007) menor excursión en las glucemias postprandiales y un menor riesgo de hipoglucemia severa en mujeres con DM1.

- La insulina lispro (categoría B para la *Food and Drug Administration*, FDA) no está aprobada por la ANMAT en Argentina por falta de estudios adecuados y controlados en el embarazo.

- No existen datos publicados de estudios aleatorizados con el uso del análogo ultrarrápido glulisina en el embarazo (categoría C).

- El análogo lento de insulina detemir fue aprobado para el uso en el embarazo (categoría B para FDA) y demostró (Hod et al. 2014) una tendencia a menor glucemia de ayuno con resultados comparables en HbA1c e incidencia de hipoglucemias comparado con insulina NPH.

- Los análogos de insulina glargina y degludec no están aprobados por las entidades regulatorias por falta de estudios durante el embarazo (categoría C).

### Consideraciones del esquema de insulinización en el embarazo

- Si son pacientes previamente insulinizadas se recomienda mantener el esquema (según insulinas aprobadas para su uso en el embarazo) con ajustes correspondientes e intensificando con esquema basal-bolo.

- En pacientes con DM2 previamente tratadas con dieta o agentes orales, de tener que comenzar con insulina, se recomienda comenzar con 0,2 UI/kg peso día de insulina NPH o análogo detemir con el objetivo de lograr glucemias de ayuno adecuadas y eventualmente agregar insulina rápida o análogo ultrarrápido (aspártica) si no logran controlarse los perfiles postprandiales.

### Recomendaciones

Como primera elección utilizar insulina humana:

- Insulina basal: insulina de acción intermedia NPH (categoría B, FDA) como insulina basal o análogo lento detemir (categoría B, FDA).

- Insulina preprandial (bolo): insulina de acción rápida corriente o regular humana (categoría A) (categoría B) o análogo de acción rápida aspártica (categoría B, FDA), por ser la única aprobada por la ANMAT en la actualidad.

El esquema de insulinoterapia es personalizado y optimizado con el objetivo de cumplir con los criterios del buen control metabólico. En cada país deben respetarse los lineamientos de las entidades regulatorias correspondientes.

*Fuerza de las recomendaciones: alta. Calidad de la evidencia: fuerte a favor.*

### Hipoglucemiantes orales

No están avalados por las entidades regulatorias para su utilización en el embarazo.

*Considerar que:*

- La metformina pertenece a la categoría B para FDA en el embarazo. Diversos estudios demuestran que la metformina no se asoció a un aumento de las complicaciones perinatales, excepto un incremento de embarazo pretérmino.

- La glibenclamida pertenece a la categoría B para FDA en el embarazo. Su administración se asoció con mayor peso al nacer en el recién nacido, mayor incidencia de hipoglucemia neonatal y macrosomía comparada con insulina. Además se relacionó con una mayor ganancia de peso materno, mayor peso al nacer en el recién nacido, mayor incidencia de hipoglucemia neonatal y de macrosomía que la metformina.

- Los agentes orales atraviesan la placenta. Ninguno de estos estudios o metaanálisis evaluaron los resultados de sus efectos a largo plazo en la descendencia. Si bien no se han demostrado efectos adversos sobre el feto, faltan estudios a largo plazo que avalen su utilización.

## **Tecnología aplicada al tratamiento de la diabetes en el embarazo**

### **Infusores de insulina**

Los infusores de insulina brindan mayor flexibilidad y un ajuste de dosis más preciso al mejorar el control glucémico, y reducir la variabilidad y las hipoglucemias.

Sin embargo, estudios controlados randomizados no demostraron ventajas o desventajas del uso de infusores de insulina sobre las múltiples dosis en el embarazo en términos de control glucémico, complicaciones maternas o fetales. Por otro lado, el costo-efectividad de estas tecnologías y la capacidad de los sistemas de salud para afrontarlas requieren un cuidadoso análisis y mejor evidencia.

*Considerar:*

- Enseñar a rotar sitios de aplicación del *set* de infusión, dado que el tejido subcutáneo abdominal se adelgaza para obtener patrones de absorción más predecibles.

- Continuar con la infusión subcutánea de insulina durante el parto que resultaría seguro y eficaz.

### **Recomendaciones**

- Continuar con el uso del infusor de insulina en pacientes que lo utilizaban antes del embarazo.
- Podrá iniciarse tratamiento con infusor de insulina en etapa preconcepcional si no se alcanzan los objetivos glucémicos (HbAc > 8,5% o hipoglucemias severas o no percibidas).

*Fuerza de las recomendaciones: moderada.*

*Calidad de la evidencia: fuerte a favor de las intervenciones indicadas.*

No se recomienda iniciar terapia con infusor durante el embarazo a menos que otras estrategias hayan sido probadas y no resultaran exitosas.

*Fuerza de la recomendación: moderada.*

*Calidad de la evidencia: fuerte en contra de la intervención indicada.*

### **Monitoreo continuo de glucosa**

El monitoreo continuo de glucosa podría indicarse cuando el automonitoreo glucémico capilar, la HbA1c y la fructosamina no son suficientes para evaluar el control metabólico. Es útil para identificar períodos de hipo o hiperglucemia y establecer la variabilidad glucémica.

Se sugiere emplear en las siguientes situaciones:

- Hipoglucemia severa, con o sin deterioro de la percepción.
- Niveles glucémicos inestables.
- Para obtener información sobre variabilidad.
- No ofrecer rutinariamente el monitoreo continuo de glucosa. Los sistemas disponibles actualmente no son tan precisos en niveles glucémicos menores de 70 mg/dl y sus beneficios en la evolución del embarazo aún no son claros con las evidencias disponibles.
- Es fundamental la atención por parte de un equipo con experiencia en el uso del monitoreo continuo de glucosa.

La tecnología ha evolucionado significativamente y se necesitarán estudios con las nuevas generaciones de infusores (con o sin monitoreo continuo de glucosa) para establecer su rol en el tratamiento de la diabetes durante el embarazo, evaluar su efectividad y aceptabilidad.

## Actividad física

La intervención con ejercicio físico en diabetes pregestacional tiene como objetivo mejorar el control glucémico. El ejercicio ayuda a controlar la excesiva ganancia de peso, los parámetros glucémicos y lipídicos. Al mejorar la sensibilidad a la insulina, asegura sensación de bienestar y es útil para reforzar la adherencia al plan de alimentación y el tratamiento insulínico.

### Considerar:

- En las mujeres que inicien un programa de ejercicio aumentar la duración y la intensidad de éste en forma gradual, además de adaptar la dieta y la dosis de insulina en forma personalizada y según monitoreo glucémico.

- Realizar monitoreo glucémico antes, durante y luego de realizar actividad física para evitar hipoglucemias.

- Debe ajustarse la terapia nutricional en relación a la actividad física acordada. Dicha actividad debe establecerse en forma individual mediante prescripción a fin de incrementar la adhesión al programa de ejercicios.

### Se recomienda:

- En ausencia de contraindicaciones estimular a la gestante a realizar ejercicio aeróbico de intensidad leve a moderada en forma regular, en períodos de 30-45 minutos al menos tres veces por semana.

- Evaluar la relación riesgo-beneficio que el ejercicio supone para la madre y el feto.

El ejercicio físico aeróbico está contraindicado durante la gestación de pacientes con diabetes pregestacional que presentan hipertensión arterial preexistente, preeclampsia, embarazos múltiples, retinopatía proliferativa, nefropatía, neuropatía periférica, coronariopatía, disfunción autonómica, ausencia de mecanismos contrarreguladores de hipoglucemia, hipoglucemia o hiperglucemia con cetosis, sangrado uterino, cérvix incompetente y si aumentan las contracciones uterinas.

### Considerar que:

- En pacientes DM1 la hipoglucemia severa (hipoglucemia que requiere de la ayuda de terceras personas para su recuperación) es entre tres a cinco veces mayor en el primer trimestre que previo al embarazo.

- Los principales factores de riesgo para presentar hipoglucemia grave durante el primer trimestre del embarazo son la historia de hipoglucemia grave previa, hipoglucemias desapercibidas, duración de la diabetes de 10 años o más, HbA1c < 6,5%, gastroparesia y dosis muy elevadas de insulina.

- La glucemia en ayunas promedio durante el embarazo es de  $75 \pm 12$  mg/dl por lo cual valores inferiores a la media más 1 DS (63 mg/dl) corresponderían a hipoglucemia. El mantenimiento prolongado de concentraciones de glucosa reducido durante el embarazo se asocia a un aumento del riesgo de tener un recién nacido de bajo peso para su edad gestacional.

- Tratar todos los episodios de hipoglucemia, incluso en ausencia de síntomas, para evitar que se ponga en marcha la liberación de hormonas de contrarregulación y para asegurar un flujo de glucosa acorde a las necesidades del crecimiento fetal. Es necesario que el entorno de la paciente sepa reconocer los síntomas de hipoglucemia para ayudarla si tiene una hipoglucemia severa (pérdida de conocimiento) y esté instruido en el uso del glucagón. El glucagón se coloca en forma subcutánea en dosis de 1 mg y la glucemia se monitorea hasta que la paciente sea capaz de ingerir. El glucagón no pasa a la placenta y su uso en el embarazo demostró no tener riesgos.

- Una vez que se efectuó el tratamiento adecuado y los valores de glucemias se normalizaron debe evaluarse el motivo de esa hipoglucemia para determinar si la paciente está en riesgo de un nuevo episodio en las próximas horas, analizar la necesidad de modificaciones en el tratamiento o identificar eventuales errores en la autoadministración de insulina en relación al automonitoreo, la ingesta y la actividad física e infecciones, etc. y así evitar la aparición de nuevos episodios.

## 3) Complicaciones agudas

### Hipoglucemia

Durante el embarazo ocurren importantes cambios en el metabolismo materno, el cual se adapta para asegurar un adecuado aporte de nutrientes a la madre y a la unidad feto-placentaria.

### Recomendaciones

- Educar e informar a todas las mujeres que planean el embarazo o ya embarazadas acerca del reconocimiento y el tratamiento de la hipoglucemia.

- Tratar la hipoglucemia inmediatamente al ser advertida con 15 g de hidratos de carbono de acción rápida y determinar la glucemia capilar a los 15 minutos de la ingesta. Si la glucemia es menor a 80 mg/dl o los síntomas no se resuelven administrar 15 g de hidratos de carbono adicionales.

- Para evitar hipoglucemias repetidas emplear el análogo aspártica dado que demostró disminuir la frecuencia de hipoglucemias graves y no graves en comparación con la insulina regular.

- Si bien no está indicado el monitoreo continuo en tiempo real, considerar la posibilidad de su uso cuando hay hipoglucemias severas, siempre y cuando exista un equipo de soporte con experiencia en su empleo.

*Fuerza de la recomendación: moderada.*

*Calidad de la evidencia: fuerte en contra de la intervención indicada.*

No tratar con carbohidratos en forma irrestricta hasta que los síntomas mejoren porque frecuentemente se genera hiperglucemia posterior.

*Fuerza de la recomendación: moderada.*

*Calidad de la evidencia: fuerte en contra del tratamiento indicado.*

### Cetoacidosis

La cetoacidosis durante el embarazo es una de las mayores causas de mortalidad perinatal.

*Considerar que:*

- Se requiere un alto índice de sospecha dado que la aparición de cetoacidosis diabética durante el embarazo puede ser insidiosa; por lo general se presenta con niveles más bajos de glucosa que fuera del mismo y, a menudo, progresa más rápidamente en comparación con diabéticas no embarazadas.

- En el embarazo el 10-30% de los casos de cetoacidosis se producen con los niveles de glucosa moderadamente elevados (<250 mg/dl).

- Aunque la cetoacidosis generalmente se ob-

serva en pacientes con DM1, también puede ocurrir en mujeres con DM2.

- Las causas más frecuentes para la aparición de cetoacidosis incluyen: infección, omisión de dosis de insulina, dosis insuficiente de insulina y uso de fármacos beta-simpaticomiméticos y glucocorticoides.

- El enfoque terapéutico es similar al de las pacientes no embarazadas y supone la hospitalización inmediata y la terapia dirigida con vigilancia intensiva (insulina, hidratación, potasio y manejo de la causa desencadenante).

### Recomendaciones

- Educar a todas las mujeres con diabetes preexistente que planean el embarazo o ya están embarazadas acerca de la cetoacidosis.

- Enseñar a la paciente a realizar mediciones de cetonas en la orina en momentos de enfermedad o cuando presenta niveles de glucosa superiores a 200 mg/dl persistentes.

- Monitorear la frecuencia cardíaca fetal continua y realizar pruebas biofísicas para evaluar el bienestar fetal en los casos que ocurren después de las 24 semanas de gestación.

*Fuerza de las recomendaciones: moderada. Calidad de la evidencia: fuerte a favor.*

## 4) Situaciones especiales

### Hipertensión arterial

La diabetes pregestacional incrementa la frecuencia de los estados hipertensivos del embarazo, patología que aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Además de la diabetes preexistente, otros factores de riesgo para preeclampsia son el mal control metabólico, la obesidad, la nuliparidad, la preeclampsia en embarazos anteriores y los antecedentes familiares de preeclampsia (madre o hermana).

*Considerar que:*

- La preeclampsia complica hasta el 30% de los embarazos en mujeres con diabetes.

- La preeclampsia es más frecuente en mujeres con DM1, mientras que la hipertensión crónica es más frecuente en aquellas con DM2. La preeclampsia sobrepuesta a la hipertensión crónica es la situación de mayor morbimortalidad materna.

### Recomendación

- Diagnosticar hipertensión en el embarazo o estado hipertensivo del embarazo cuando la presión arterial sistólica es igual o mayor a 140 mm Hg y/o la presión arterial diastólica es igual o mayor a 90 mm Hg, en dos tomas separadas por lo menos por 6 hs.

- Derivar a un servicio de urgencia para descartar preeclampsia y realizar evaluación integral con laboratorio (hemograma con plaquetas, hepatograma, creatinina, KPTT, Quick, LDH, ácido úrico) y control de vitalidad fetal con ecografía y *doppler*.

*Fuerza de la recomendación: alta. Calidad de la evidencia: fuerte a favor.*

### En la gestante con hipertensión

*Se recomienda:*

- Evaluación clínica mediante una anamnesis orientada a la patología y examen clínico completo.

- Exámenes de laboratorio: solicitar hemograma completo, creatinina plasmática, proteinuria de 24 hs, uricemia, hepatograma, estudio de coagulación y LDH.

- *Ecodoppler* fetal en embarazos de más de 26 semanas.

- Fondo de ojo en hipertensión crónica.

- Evaluación cardiovascular.

- La tomografía computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) se reservarán sólo para los casos con manifestaciones de complicación neurológica o ceguera cortical.

Es importante ajustar la periodicidad y la frecuencia de la realización de estos estudios a cada caso según la evolución clínica y los resultados de laboratorio previos.

*Considerar que:*

- Tratar la hipertensión leve o moderada puede reducir el riesgo de desarrollar hipertensión grave, aunque no se ha demostrado prevención de la preeclampsia ni modificación de las alteraciones fisiopatológicas de la misma.

- Ante el tratamiento antihipertensivo, el descenso brusco o severo de la presión arterial disminuye el flujo útero-placentario y podría producir alteraciones en la salud fetal.

- Cuando se indica tratamiento farmacológico las metas son prevenir la eclampsia, las complicaciones severas cerebrovasculares, cardiovasculares y la muerte materna.

- La finalización del embarazo es la terapia apropiada para la madre, pero puede no serlo para el feto y/o neonato.

*Se aconseja:*

- No reducir la presión arterial sistólica a menos de 120 mm Hg y la presión arterial diastólica a menos de 80 mm Hg. El nivel promedio de la presión arterial en el embarazo es  $116 \pm 12$  de sistólica y  $70 \pm 7$  de diastólica.

### Tratamiento no farmacológico

*Se recomienda:*

- Reducir la actividad física y la jornada laboral pero no sugerir el reposo en cama prolongado porque aumenta el riesgo de tromboembolismo.

- No restringir el sodio en la dieta de pacientes con hipertensión gestacional o preeclampsia. Sólo corresponde continuar dieta hiposódica en hipertensas crónicas.

- Contraindicar el consumo de alcohol y tabaco. Consumir alcohol puede empeorar la hipertensión materna. Evitar que la embarazada sea una fumadora pasiva. El hábito de fumar se asocia a desprendimiento de placenta y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).

### Tratamiento farmacológico

*Recomendaciones para la prevención de la preeclampsia:*

- Prácticas recomendadas:

- Administración de suplemento de calcio durante el embarazo en áreas donde el consumo de calcio es bajo (<900 mg/día).

- Administración de ácido acetil salicílico en dosis bajas (aspirina 75 mg) en las mujeres que tienen un alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

- Prácticas no recomendadas:

- Administración de suplemento de vitamina D.
- Administración de suplemento de calcio durante el embarazo en áreas donde no hay deficiencia en el consumo de calcio.

- Administración de suplemento de vitaminas C y E como monoterapia o combinados.

- Uso de diuréticos, particularmente tiazídicos.



### Recomendaciones

Las drogas para el tratamiento antihipertensivo por vía oral son:

- Alfametildopa: 500 a 2.000 mg/día
- Labetalol: 200 a 1.200 mg/día
- Nifedipina: 10 a 40 mg/día. Se prefieren

los preparados de liberación lenta

*Fuerza de las recomendaciones: alta. Calidad de la evidencia: fuerte a favor de la intervención con estas drogas.*

Las drogas contraindicadas en el embarazo son:

- Inhibidores de enzima convertidora (IECA)
- Antagonistas de angiotensina II (ARA II)
- Prazosin
- Atenolol

Prazosin y atenolol no se recomiendan en el embarazo por asociarse a retardo del crecimiento intrauterino, oligoamnios y muerte fetal. El prazosin también se asocia a complicaciones renales del recién nacido.

*Fuerza de las recomendaciones: alta. Calidad de la evidencia: fuerte en contra de intervenir con estas drogas.*

### Nefropatía

*Se debe tener en cuenta que:*

- Los cambios fisiológicos del embarazo incluyen modificaciones en la hemodinamia renal, con hiperfiltración glomerular. Estos cambios se normalizan entre seis a ocho semanas después del embarazo.

- La creatininemia disminuye en el embarazo. Se consideran normales valores menores a 0,9 mg/dl; es decir que valores considerados normales en mujeres no embarazadas pueden corresponder a un importante deterioro de la función renal durante la gestación.

- Las pacientes con insuficiencia renal severa (creatininemia mayor o igual a 1,5 mg/dl) tienen entre un 30 y 50% de riesgo de empeorar su función renal.

- La proteinuria se incrementa durante el embarazo en gestantes con nefropatía diabética. Las que tienen filtrado glomerular normal difícilmente queden con deterioro de la función renal permanente si se compensa metabólicamente y se mantiene normotensa.

- Los factores que contribuyen a empeorar la nefropatía en el embarazo son el aumento de la in-

gesta proteica, incremento de la ingesta de sodio, ejercicio intenso, infecciones urinarias, hipertensión y suspensión de los "priles" o los "sartanes".

- El diagnóstico de nefropatía diabética se realiza ante la presencia de albuminuria persistente, mayor de 300 mg/día en las primeras 20 semanas de embarazo, en ausencia de infección urinaria.

- Cuando se identifica nefropatía diabética después de la semana 20 de gestación hay que descartar preeclampsia. El comienzo brusco de proteinuria con empeoramiento de la hipertensión en gestantes con hipertensión crónica sugiere preeclampsia sobreimpuesta.

- El embarazo *per se* no empeora la nefropatía diabética en pacientes con creatinina normal, pero puede acompañarse de complicaciones como restricción del crecimiento fetal intrauterino, preeclampsia y parto pretérmino. Con gran frecuencia se requiere interrumpir el embarazo antes de la 36 semana.

### Recomendaciones

- Programar el embarazo en pacientes con nefropatía para establecer el riesgo para la madre y el feto.

- Realizar en estas pacientes un estricto seguimiento y control metabólico y de la presión arterial durante el embarazo.

*Fuerza de la recomendación: alta. Calidad de la evidencia: fuerte a favor.*

### Retinopatía

*Considerar que:*

- Estudios en pacientes con DM1 y DM2 demostraron que el embarazo puede acelerar la progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, no produce empeoramiento definitivo en las retinopatías no proliferativas; el mayor riesgo se da en las retinopatías proliferativas severas, hipertensión crónica, preeclampsia y mal control glucémico previo al embarazo.

- Los factores de riesgo más frecuentes para el deterioro de la retinopatía durante el embarazo son: duración de la diabetes >10 años, retinopatía moderada o severa y descenso brusco de la HbA1c y reiteradas hipoglucemias moderadas a severas.

- Se considera que la retinopatía empeora cuando pasa a un estadio posterior y/o desarrolla edema de mácula por lo menos en un ojo.

### Recomendaciones

- No hay contraindicación de laserterapia durante el embarazo si la paciente lo requiere. Sin embargo, lo ideal es que se realice la evaluación oftalmológica previa a la concepción, lo cual reduce el riesgo de empeoramiento durante el embarazo.

- Tener presente que en pacientes con retinopatía proliferativa severa no tratada debe evitarse el parto vaginal con maniobra de Valsalva porque puede conducir a hemorragia retinal. En ese caso debe considerarse una cesárea programada.

*Fuerza de la recomendación: alta. Calidad de la evidencia: fuerte a favor.*

### Neuropatía diabética

Considerar que no existen guías acerca del manejo de la neuropatía en el embarazo. Se aconseja descartar presencia de neuropatía en la consulta preconcepcional.

### Neuropatía autonómica

*Recomendaciones:*

- Si la paciente presenta segmento QT prolongado en el ECG se sugiere realizar parto por cesárea.

- Si presenta labilidad glucémica por gastroenteropatía diabética se aconseja instruir a la paciente para que realice un plan alimentario fraccionado y utilice el esquema de insulino terapia apropiado para esta complicación.

### Recomendaciones para el trabajo de parto o cesárea no programada

- Realizar un aporte intravenoso de solución glucosada al 5% a 35 gotas por minuto (5 g/hora) según los niveles glucémicos y si se aplicó o no la dosis habitual de insulina basal. Regular el goteo según requerimiento.

- Controlar la glucemia cada 2 hs hasta que comience el trabajo de parto activo, y luego en forma horaria hasta el parto o cesárea.

- Aplicar insulina regular o análogo rápido subcutáneo cada 3 hs si lo requiere.

- Considerar según el caso individual si se requiere insulina basal (administrar un tercio o la mitad de dosis habitual).

- Si es posible utilizar infusión de insulina intravenosa continua de insulina; se sugiere la siguiente metodología:

- Iniciar infusión de insulina si la glucemia es mayor de 120 mg/dl. Infusión endovenosa de insulina inicial: 0,5 a 1 UI/hora.

- Si la glucemia es menor de 70 mg/dl reducir (o cerrar) el goteo de insulina o aumentar el aporte de glucosa intravenosa utilizando dextrosa al 10%.

- Si la glucemia se mantiene entre 80 y 120 mg/dl, continuar con el mismo aporte de glucosa e insulina.

- En caso de utilizar infusión continua de insulina, suspender luego del alumbramiento.

*Fuerza de la recomendación: moderada. Calidad de la evidencia: débil a favor.*

## C) CUIDADOS DURANTE EL PARTO

### Manejo metabólico del trabajo del parto y la cesárea

El manejo metabólico de las gestantes con diabetes pregestacional tiene como objetivo evitar las complicaciones maternas (cetosis de ayuno, hipoglucemia, hiperglucemia o cetoacidosis) y neonatales (hipoglucemia y distrés respiratorio).

### Recomendaciones

Durante el trabajo de parto y la cesárea mantener la glucemia entre 80 y 120 mg/dl.

*Fuerza de la recomendación: alta. Calidad de la evidencia: fuerte a favor.*

### **Recomendaciones para la cesárea programada**

- Convenientemente realizar la cesárea a primera hora de la mañana.
- Suspender la dosis matinal de insulina.
- Con más de 6 hs de ayuno, colocar infusión de dextrosa al 5%.
  - Realizar control glucémico cada 2 hs.
  - Si la glucemia es mayor a 120 mg/dl, iniciar insulino terapia como se describió en el apartado anterior.
  - En caso de utilizar infusión continua de insulina, suspender luego del alumbramiento.
  - Continuar con aporte de dextrosa al 5% hasta el inicio de la alimentación.
  - Controlar la glucemia cada 4 hs hasta iniciar la ingesta, y luego pre y postprandiales.
  - Aplicar insulina regular o análogo rápido subcutáneo si la glucemia es mayor a 120 mg/dl durante el ayuno y preprandial al iniciar la ingesta.
  - Recordar que la mayoría de las pacientes con DM1 no tiene requerimiento de insulina durante las primeras 24 hs posteriores al parto, por lo cual se recomienda sólo correcciones con insulinas prandiales.
  - Comenzar con insulina basal cuando el requerimiento diario de análogo o insulina regular sea superior a 10-15 unidades.

*Fuerza de la recomendación: moderado.  
Calidad de la evidencia: fuerte a favor.*

### **Manejo obstétrico**

#### **Uso de corticoides en la maduración pulmonar**

Los corticoides se emplean en el embarazo para acelerar la maduración pulmonar fetal, disminuir la mortalidad perinatal y la hemorragia intraventricular cuando existe riesgo de nacimiento antes de la semana 34.

*Considerar que:*

- En mujeres con diabetes el riesgo de parto prematuro puede estar aumentado y que la maduración pulmonar fetal está retardada si no se logra la euglucemia.
  - La hiperglucemia materna favorece la hiperglucemia e hiperinsulinemia fetal. Ésta inhibe el cortisol y disminuye la producción de surfactante pulmonar, cuya función es madurar el pulmón fetal.
  - El surfactante pulmonar comienza a producir-

se entre la semana 22 y 24, sin embargo su función activa es adecuada a partir de las 35 a 36 semanas.

- Uno de los efectos colaterales de los corticoides es la hiperglucemia. En mujeres con diabetes no está contraindicado su uso como tratamiento prenatal para madurar el pulmón fetal, excepto cuando la paciente está descompensada o inmunocomprometida.

- Para garantizar el buen control y evitar las hiperglucemias transitorias es necesario incrementar la frecuencia del automonitoreo glucémico, aumentar el aporte de insulina y contar con un grupo experimentado de profesionales

- Para prescribir maduración pulmonar con corticoides en embarazadas con diabetes se requiere un abordaje individualizado donde se evalúan los riesgos y beneficios de cada situación clínica particular, la frecuencia de los controles de glucemia (7 ó más/día) y el aumento del requerimiento de insulina. Cualquier protocolo que prevenga la hiperglucemia pre y post prandial es válido.

*Se recomienda:*

- Utilizar glucocorticoides que no sean de depósito, 12 mg intramuscular de betametasona cada 24 hs en dos dosis o 6 mg intramuscular de dexametasona cada 12 hs durante dos días (cuatro dosis).
- Realizar la maduración con las embarazadas internadas.
- Mantener la glucemia entre 80 y 120 mg/dl.

#### **Criterios de internación**

*Considerar internación en los siguientes casos:*

- Asociación con estados hipertensivos del embarazo.
  - Deterioro de la función renal.
  - Deterioro del control metabólico.
  - Sospecha de alteración de la salud fetal.
- En caso que la paciente lo requiera por situación social de riesgo.
  - Si las normas de atención de pacientes diabéticas de la institución lo indican.
  - Causa obstétrica que indique riesgo de nacimiento prematuro (amenaza de parto prematuro, restricción de crecimiento, metrorragia de la segunda mitad, etc).

#### **D) CUIDADOS POSTNATALES**

Las mujeres diabéticas en tratamiento con insulina tienen riesgo incrementado de desarrollar hipoglucemia luego del parto. El recién nacido presenta elevado riesgo de requerir cuidados intensivos.

*Se recomienda:*

- Sugerir a todas las pacientes con diabetes pregestacional tener el parto en un centro de atención donde exista una unidad de cuidados intensivos neonatales.

- Luego del parto en las mujeres con diabetes pregestacional reducir inmediatamente la dosis de insulina y monitorear de cerca los niveles de glucosa en sangre y adecuar la dosis de insulina.

- Realizar el control de la glucemia en todos los recién nacidos de mujeres con diabetes debido al mayor riesgo de hipoglucemia neonatal.

- Referir a las pacientes con diabetes pregestacional a los cuidados previos al embarazo respecto de la diabetes.

- Dado que la actividad física en el puerperio reduce la aparición de la DM2 se recomienda aconsejar la continuidad o el inicio de un programa de ejercicio en esta etapa.

## Vacunación

Durante el puerperio es importante tener el esquema de vacunación completo porque además de cuidar a la madre también se protege al bebé.

*Se recomienda:*

- Inmunizar contra la influenza si la paciente no recibió esta vacuna durante el embarazo.

- Administrar vacuna DPT si la paciente no la recibió durante el embarazo

- Administrar la primera dosis de la vacuna de la varicela y, siempre que sea posible, antes de ser dada de alta del hospital en las mujeres en las que no existe evidencia de inmunización contra el virus. La segunda dosis de la vacuna se administra entre las cuatro y ocho semanas después de la primera dosis.

## Lactancia

La lactancia facilita en la madre la reducción del peso postparto, también disminuye el riesgo materno y del recién nacido de desarrollar en el futuro DM2, intolerancia a la glucosa y obesidad.

*Se recomienda:*

- Considerando que existe mayor riesgo de hipoglucemia en el período postparto inmediato, se aconseja que las mujeres que están en tratamiento con insulina tengan una colación disponible antes o durante el amamantamiento.

- No usar hipoglucemiantes orales durante la lactancia considerando la falta de evidencia disponible al respecto, si bien la concentración de met-

formina en leche materna es baja (0,28-1,08%) y la concentración de sulfonilurea es mínima.

### Recomendaciones para la cesárea programada

- La lactancia materna confiere beneficios metabólicos a largo plazo para la madre y el recién nacido.

- Evitar durante la lactancia las medicaciones para el tratamiento de las complicaciones de la diabetes que fueron discontinuadas en el período preconcepcional.

- Considerando los beneficios nutricionales e inmunológicos, se recomienda promover la lactancia y que toda mujer con o sin diabetes intente amamantar.

*Fuerza de la recomendación: alta. Calidad de la evidencia: fuerte a favor.*

## Anticoncepción

*Se recomienda:*

- La planificación familiar y el uso de métodos anticonceptivos cumplen un rol fundamental en la consulta de todas las mujeres diabéticas en edad fértil (desde la menarca hasta el climaterio).

- La principal herramienta para evitar el embarazo no planificado es una adecuada consejería en salud sexual y reproductiva, dispositivo de atención que implica el asesoramiento personalizado realizado por personal capacitado, con el objetivo de acompañar a las personas en la toma de decisiones autónomas sobre su salud sexual y reproductiva.

- Es relevante considerar la situación singular de cada persona y buscar junto con ella el método más adecuado según sus preferencias, costumbres y estado de salud.

- El diabetólogo, médico de cabecera de estas mujeres, debe incluir la consejería en anticoncepción en la consulta habitual, aunque sea el ginecólogo quien finalmente provea el método. El empoderamiento de estas mujeres por su médico de cabecera redundará en beneficio de la salud reproductiva y disminuye las complicaciones asociadas al embarazo no planificado o sin optimización metabólica.

- En la elección del método anticonceptivo deben considerarse los Criterios Médicos de Elegibilidad para el Uso de Anticonceptivos de la OMS indicados en el Anexo II.

- Considerar además los siguientes métodos:

- Barrera: siempre recordar a las usuarias que los preservativos son los únicos métodos anti-conceptivos que previenen las enfermedades de transmisión sexual, incluidas el VIH/Sida.

- Anticoncepción hormonal de emergencia (AHE): es un método hormonal de progestágeno (levonorgestrel) para utilizar en forma posterior a una relación sexual sin protección o cuando falló el método que estaba usándose. El principal mecanismo anticonceptivo de la AHE de levonorgestrel es la anovulación. Asimismo provoca un espesamiento del moco del cuello del útero, lo que dificulta el ascenso de los espermatozoides a las trompas de Falopio, sitio donde se produce la fecundación. No tiene contraindicaciones. En caso que el embarazo ya se haya producido, la AHE no lo interrumpe, es decir, no provoca un aborto y tampoco produce defectos congénitos.

- Procedimientos de esterilización quirúrgica: dada la irreversibilidad o permanencia de los procedimientos de esterilización debe tenerse especial cuidado en asegurar una elección voluntaria informada del método por parte del usuario o de la usuaria. Tener en cuenta las comorbilidades determinantes del riesgo prequirúrgico.

Toda paciente con diagnóstico de diabetes debe recibir adecuada consejería acerca de un método anticonceptivo y utilizar aquel más seguro hasta lograr los objetivos metabólicos.

## CONCLUSIONES

Las presentes recomendaciones fueron elaboradas en el marco del Comité de Diabetes y Embarazo de la Sociedad Argentina de Diabetes con el fin de cuidar la salud metabólica y reproductiva de la mujer con diabetes pregestacional, programar sus embarazos y prevenir complicaciones.

En la elaboración de estas recomendaciones se utilizó el sistema GRADE<sup>1</sup>. Para ello, se evaluó la literatura existente, incluyendo guías previas de la Sociedad Argentina de Diabetes<sup>2</sup> y del Ministerio de Salud de la Nación<sup>3-5</sup>, guías elaboradas y recomendaciones de diversas Sociedades Internacionales vinculadas al cuidado de la salud de gestantes<sup>6-22</sup>, como así también estudios realizados por grupos expertos en áreas específicas que incluyen el control preconcepcional<sup>23</sup>, el control metabólico<sup>24-26</sup>, la insulinoterapia<sup>27-33</sup>, los hipoglu-

cemiantes orales<sup>34-37</sup>, las inmunizaciones<sup>38-40</sup>, el control nutricional<sup>41-44</sup>, cambios de estilo de vida<sup>45-46</sup>, bases y complicaciones<sup>47-50</sup>, la hipertensión arterial<sup>51-52</sup>, los cuidados obstétricos<sup>53-54</sup> y postnatales<sup>55-56</sup>, entre otros.

A partir de la revisión y discusión de estos estudios y observaciones se consensuaron las recomendaciones presentadas. Esperamos que las mismas resulten de ayuda al momento de tomar decisiones clínicas, sin sustituir en ningún caso el juicio clínico, y contribuyan a mejorar la salud de las mujeres con diabetes pregestacional.

## REFERENCIAS

1. Neuman I, Pantoja T, Peñaloza B, Cifuentes L, Rada G. El sistema GRADE: un cambio en la forma de evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. *Revista Med Chile* 2014; 142:630-635
2. Faingold MC, Lamela C, Gheggi M, Lapertosa S, Di Marco I, Basualdo MN, Rovira G, et al. Recomendaciones para gestantes con diabetes pregestacional. *Rev Soc Arg Diab* 2010; 44(2):93-107.
3. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación Argentina. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión en el embarazo; 2010.
4. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación Argentina. Métodos anticonceptivos. Guía práctica para profesionales de la salud; 2012.
5. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación Argentina. Recomendaciones para la Práctica del Control preconcepcional, prenatal y puerperal. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia; 2013.
6. ACOG. Committee Opinion 560. Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol* 2013; 121:908.
7. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 2016; 39(1):94-98.
8. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 2015; 38(1):77-79.
9. American Diabetes Association Guide 2012. Nutrition Therapy for Diabetes. Second Edition.
10. Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanović L, Lawrence Roberts V, Rodbard V, Tamborlane WV, Walsh J. AACE and ACE 2016 outpatient CGM Consensus Statement. *Endocr Pract* 2016; 22:231-261.
11. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, Yegorov Y. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98(11):4227-4249.
12. Canadian Agency for Drug and Technologies in Health. Intravenous Insulin Infusions in Labouring Women: Guidelines. 2011. Disponible en: [https://www.cadth.ca/media/pdf/DM/Rapid\\_Response\\_Insulin\\_Infusions\\_During\\_Labour\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/media/pdf/DM/Rapid_Response_Insulin_Infusions_During_Labour_e.pdf).
13. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2013; 37(Suppl1):1-212.
14. Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 336(7646):714-717.

15. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. Intrapartum care. National Institute for Health and Care Excellence (UK) 2015; NICE Guideline, N° 3. Disponible en: <http://nice.org.uk/guidance/ng3>.
16. Organización Mundial de la Salud. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. Cuarta Edición. 2009. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44710/1/9789243563886\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44710/1/9789243563886_spa.pdf).
17. Organización Mundial de la Salud. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. Quinta Edición. 2015. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205016/1/WHO\\_RHR\\_15.07\\_spa.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205016/1/WHO_RHR_15.07_spa.pdf?ua=1).
18. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y eclampsia. 2013. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/119742/1/WHO\\_RHR\\_14.17\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/119742/1/WHO_RHR_14.17_spa.pdf).
19. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Insulin pumps for adults with type 1 diabetes: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines 2015. Disponible en: <https://www.cadth.ca/insulin-pumps-adults-type-1-diabetes-review-clinical-effectiveness-cost-effectiveness-and-guidelines>.
20. Shields L, Tsay GS. California diabetes and pregnancy program sweet success guidelines for care. California Department of Public Health website. Revised July 2012. Disponible en: [http://www.cdappswetsuccess.org/Portals/0/Guidelines/Guidelines for Care\\_All 1](http://www.cdappswetsuccess.org/Portals/0/Guidelines/Guidelines for Care_All 1).
21. Thompson D, Berger H, Feig D, Gagnon R, Kader T, Keely E, Kozak S, et al. Clinical practice guidelines diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* 2013; 37 (Suppl 1):168-183.
22. Rasmussen KL, Yaktine A. Weight gain during pregnancy. Reexamining the Guidelines. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. ISBN-13: 978-0-309-13113.
23. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelsted-Pedersen L, Westergaard JG, Moeller M, Damm P. Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1046-1048.
24. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, Asztalos E, Barrett JFR, Sanchez JJ, de Leiva A, Hod M, Jovanovic L, Keely E, McManus R, Hutton EK, Meek CL, Stewart ZA, Wysocki T, O'Brien R, Ruedy K, Kollman C, Tomlinson G, Murphy HR; CONCEPT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Sep 14. pii: S0140-6736(17)32400-5. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5.
25. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care* 2011; 34(7): 1660-1668.
26. Rebolledo OR, Actis Dato SM, Gagliardino JJ. Niveles de fructosamina en embarazadas con distinta edad de gestación y niños de primera y segunda infancia. *Rev Soc Argent Diab* 1997; 31(4):131-9.
27. Drever E, Tomlinson G, Bai AD, Feig DS. Insulin pump use compared with intravenous insulin during labour and delivery: the INSPIRED observational cohort study. *Diabet Med* 2016; 33(9):1253-1259.
28. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; (6):CD005542.
29. Heller S, Damm P, Mersebach H, Skjøth TV, Kaaja I, Hod M, Durán-García S, et al. Hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: role of preconception insulin aspart treatment in a randomized study. *Diabetes Care* 2010; 33(3):473-477.
30. Hod M, Mathiesen ER, Jovanović L, McCance DR, Ivanisevic M, Durán-García S, Brøndsted L, et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(1):7-13.
31. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A; 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; 30(4):771-6.
32. McElduff A, Moses RG. Insulin therapy in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2012; 41(1):161-173.
33. Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011; 45(1):9-16.
34. Ibrahim MI, Hamdy A, Shafik A, Taha S, Anwar M, Faris M. The role of adding metformin in insulin-resistant diabetic pregnant women: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(5):959-965.
35. Jiang YF, Chen XY, Ding T, Wang XF, Zhu ZN, Su SW. Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(5):2071-2080.
36. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Woules T, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiGTOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011; 34(10):2279-84.
37. Rowan JA, Hague WM. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 8 358(19):2003-15.
38. Regan AK. The safety of maternal immunization. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 19:1-5.
39. Swamy GK, Heine P. Vaccinations for pregnant women. *Obstet Gynecol* 2015; 125(1): 212-226.
40. Vizzotti C, Neyro S, Katz N, Juárez MV, Pérez Carrega ME, Aquino A, Kaski Fullone F. Maternal immunization in Argentina: a storyline from the perspective of a middle income country. *Vaccine* 2015; 33: 6413-6419.
41. Gunderson EP. Intensive nutrition therapy for gestational diabetes. Rationale and current issues. *Diabetes Care* 1997; 20(2):221-226.
42. Moreno-Castilla C, Hernández M, Bergua M, et al. Low-carbohydrate diet for the treatment of gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36:2233-8.
43. Calvo EB, López LB, Balmaceda Y, et al. Referente charts for weight gain and body mass index during pregnancy obtained from a healthy cohort. *J Matern and Fetal & Neonatal Medicine*. 2009; 22 (1):36-42.
44. Tremblay A, Gilbert J. Milk products, insulin resistance syndrome and type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2009; 28 Suppl 1:S91-S102.
45. Anjana RM, Sudha V, Lakshmi Priya N, Anitha C, Unnikrishnan R, Bhavadharini B, Mahalakshmi MM, et al. Physical activity patterns and gestational diabetes outcomes. The wings Project. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 116:253-262.
46. Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM, Roine RP, Lindström J, Erkkola M, Kaaja RJ, et al. Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention. The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2016; 39(1):24-30.

47. Rasmussen KL, Laugesen CS, Ringholm L, Vestgaard M, Damm P, Mathiesen ER. Progression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53(6):1076-1083.

48. Pallardo-Sánchez LF. Diabetes y embarazo. Editorial EDIKAMED. Edición 2008.

49. Sibai BM, Viteri OA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 123(1):167-178.

50. Simmons D. Diabetes and obesity in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 25-36.

51. Jensen DM, Damm P, Ovesen P, Mølsted-Pedersen L, Beck-Nielsen H, Westergaard JG, Moeller M, et al. Microalbuminuria, preeclampsia and preterm delivery in pregnancy with type 1 diabetes: results from a nationwide Danish study. *Diabetes Care* 2010; 33:90-94.

52. Mathiesen ER, Ringholm L, Feldt-Rasmussen B, Clausen P, Damm P. Obstetric nephrology: pregnancy in women with diabetic nephropathy. The role of antihypertensive treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(12): 2081-2088.

53. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrard D, Harper A, et al. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The eighth report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; 118(1):1-203.

54. Roberts D, Brown J, Mendley N, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD004454.

55. O'Reilly M, Avalos G, Denny MC, O'Sullivan EP, Dunne FP. Breast feeding is associated with reduced post partum maternal glucose intolerance after gestational diabetes. *Ir Med J* 2012; 105(5):31-36.

56. Pereira PF, Alfenas R de C, Araujo RM. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90(1):7-15.

## ANEXOS

### Anexo I

#### Breve guía resumida. Consulta preconcepcional

1. Informar a la paciente que planifica el embarazo sobre la repercusión del mismo en la evolución de su enfermedad y en los resultados perinatales.
2. Realizar anamnesis detallada para identificar riesgos y patologías asociadas.
3. Aconsejar sobre la importancia del control glucémico antes de la concepción.
4. El objetivo de control metabólico en el embarazo es lograr una Hb glicosilada menor a 7%.
5. Realizar laboratorio preconcepcional según corresponda (serologías, tipificación sanguínea, ferremia, dosaje de vitamina B12), rastreo de enfermedad celíaca y tiroidea.
6. Efectuar pruebas de función renal y control oftalmológico.
7. Evaluar la función cardiovascular.
8. Realizar evaluación nutricional con el objetivo de lograr un peso saludable y/o descenso de peso.
9. Recomendar un plan de actividad física.
10. Suspender drogas desaconsejadas durante el embarazo: hipoglucemiantes orales, IECA, ARAII, estatinas, fibratos.
11. Suplementar con ácido fólico 5 mg.
12. Recomendar el uso de insulinas aprobadas en el embarazo.
13. Realizar evaluación ginecológica completa.
14. Efectuar evaluación odontológica.

### Anexo II

#### Recomendaciones basadas en los Criterios Médicos de Elegibilidad para el Uso de Anticonceptivos de la Organización Mundial de la Salud, Quinta Edición, 2015

Categoría	Situaciones clínicas de las pacientes	Criterio clínico para la práctica cotidiana
1	Una condición para la que no hay restricción en cuanto al uso del método anticonceptivo	Use el método en cualquier circunstancia
2	Una condición donde las ventajas del uso del método generalmente superan los riesgos teóricos o probados	En general, use el método
3	Una condición donde los riesgos teóricos o probados generalmente superan las ventajas del uso del método	El uso del método generalmente no se recomienda, a menos que otros métodos más adecuados no estén disponibles o no sean aceptados o haya serias dificultades para la adherencia
4	Una condición que representa un riesgo de salud inadmisibles si se utiliza el método anticonceptivo	Se desaconseja el uso del método

**Tabla A:** Categorías según situación clínica de la paciente.

<b>Criterios de Elegibilidad de la OMS 2015</b>	<b>Anticonceptivos hormonales combinados (AOC, PAC, AVC, AIC)</b>	<b>Anticonceptivos de progestina sola (AOPS, AMPD Y EN-NET, LNG Y ETG)</b>	<b>Dispositivos intrauterinos (DIU-CU y DIU-LNG)</b>
<b>Diabetes</b>			
Sin enfermedad vascular (independientemente del uso de insulina)	2	2	Cu: 1 LNG: 2
Neuropatía/ retinopatía/ nefropatía	3/4	2 Excepto AMPD y EN-ET: 3	Cu: 1 LNG: 2
Otra enfermedad vascular o diabetes de más de 20 años de evolución	3/4	2 Excepto AMPD y EN-ET: 3	Cu: 1 LNG: 2

Referencias: anticonceptivos orales combinados de dosis bajas (AOC); parche combinado (PAC); anillo vaginal combinado (AVC); anticonceptivos inyectables combinados (AIC); anticonceptivos orales de progestina sola (AOPS); acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD); enantato de noretisterona (EN-NET); implantes de levonorgestrel (LNG) y etonogestrel (ETG); píldoras anticonceptivas de emergencia (PAE); dispositivos intrauterinos con cobre (DIU-Cu); DIU liberadores de levonorgestrel (DIU-LNG).

**Tabla B:** Criterios de elegibilidad de anticonceptivos en pacientes con diabetes.

<b>Criterios de Elegibilidad de la OMS 2015</b>	<b>Anticonceptivos hormonales combinados (AOC, PAC, AVC, AIC)</b>	<b>Anticonceptivos de progestina sola (AOPS, AMPD Y EN-NET, LNG Y ETG)</b>	<b>Dispositivos intrauterinos (DIU-CU y DIU-LNG)</b>
<b>Obesidad (IMC&gt;=30)</b>	1	1	1
<b>Hipertensión</b>			
Historia de presión alta, sin posibilidad de evaluar la tensión arterial	3	2	Cu: 1 LNG: 2
Antecedentes de hipertensión, con presión controlada y posibilidad de evaluarla	3	1 Excepto AMPD y EN-NET: 2	1
Máxima entre 140 y 159, mínima entre 90 y 99	3	1 Excepto AMPD y EN-NET: 2	1
Máxima mayor de 160 y/o mínima mayor de 100	4	2 Excepto AMPD y EN-NET: 3	Cu: 1 LNG: 2
Enfermedad vascular	4	2 Excepto AMPD y EN-NET: 3	Cu: 1 LNG: 2
<b>Múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (edad mayor, fumar, diabetes, hipertensión, dislipemias)</b>	3/4	2 Excepto AMPD y EN-NET: 3	Cu: 1 LNG: 2
<b>Cardiopatía isquémica (enfermedad actual o historia)</b>	4	Iniciación: 2 excepto AMPD y EN-NET:3 Continuación: 3	Cu: 1 LNG: 2 inicio y 3 continuación
<b>Accidente cerebrovascular (historia de accidente cerebrovascular)</b>	4	Iniciación: 2 excepto AMPD y EN-NET:3 Continuación: 3	Cu: 1 LNG: 2

**Tabla C:** Criterios de elegibilidad de anticonceptivos en pacientes con comorbilidades.



### **Anexo III**

#### **Breve guía resumida. Seguimiento durante el embarazo**

1. El seguimiento durante el embarazo debería ser semanal hasta lograr metas de control metabólico, luego cada 15 días hasta la semana 32 y semanal hasta la internación.
2. Evaluar el laboratorio completo de la primera consulta.
3. Evaluación clínica: anamnesis alimentaria y examen físico (peso, TA, evaluación de presencia de edemas, etc).
4. Control nutricional de la ganancia de peso según el IMC inicial y de la cetonuria en ayunas.
5. Evaluación del perfil metabólico según el automonitoreo glucémico capilar pre y postprandial, la fructosamina cada tres semanas y la HbA1c mensual.
6. Evaluar la función renal y urocultivo en cada trimestre.
7. Realizar control oftalmológico en cada trimestre.
8. Efecuar control odontológico.
9. Realizar control ginecológico.
10. Recomendar vacunas influenza y DTP (luego de la semana 20), evaluar requerimientos de otras vacunas según cada paciente.