



**FACULTADO DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
MANEJO TERAPÉUTICO DE MUJERES
DIABÉTICAS EMBARAZADAS**

Autor: Cristina Bueno Carretero

Tutor: Lucía Cea Soriano

Convocatoria: Junio 2017

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Introducción	4
3. Objetivos	6
4. Población y Métodos	6
5. Resultados	10
6. Discusión	15
7. Conclusiones	18
8. Bibliografía	19
9. Anexos	21

RESUMEN

Introducción: La utilización de guías terapéuticas en el manejo clínico de mujeres con diabetes pre-gestacional es una herramienta clave para los médicos de atención primaria. Sin embargo, el manejo farmacológico así como el control de los niveles glucémicos durante el embarazo son aspectos que han sido poco evaluados en la práctica clínica.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue describir el tratamiento y patrón farmacológico en mujeres diabéticas durante el embarazo, así como, evaluar el control de la glucemia, con el fin de evaluar el cumplimiento de las guías terapéuticas.

Población y métodos: Se identificó una cohorte de mujeres embarazadas, entre 15 y 45 años de edad con diabetes pre-establecida en el periodo de estudio, comprendido entre el 1 de enero de 1995 y el 30 de junio de 2012, utilizando para ello la base de datos de atención primaria The Health Improvement Network (THIN). Tanto los tratamientos antidiabéticos como los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) registrados en la base de datos, fueron recogidos en dos ventanas temporales de interés: periodo previo al embarazo (90 días antes de la última regla) y primer trimestre de embarazo. Se categorizó el control de la glucemia en buen control (HbA1c < 7%) y mal control (HbA1c > 7%). El tratamiento antidiabético se categorizó en: no tratamiento farmacológico, insulina monoterapia, antidiabéticos orales en monoterapia, metformina con insulina, metformina en combinación con otros antidiabéticos orales, combinación de otros antidiabéticos orales en combinación con o sin insulina.

Resultados: El 60% de la población diabética eran de tipo 1 frente al 40% tipo 2. Durante el periodo de pre-embarazo el 86% de las diabéticas tipo 1 estaban tratadas con insulina en monoterapia como tratamiento de elección, frente al 46% de las diabéticas tipo 2 cuya medida clínica de elección fue no recibir ningún tratamiento farmacológico; este patrón se mantuvo durante el primer trimestre. Centrándonos en las mujeres diabéticas tipo 2, alrededor del 70% de mujeres tratadas en el periodo pre-embarazo continuaron con el mismo fármaco durante el primer trimestre, y las que cambiaron de tratamiento recibieron de forma mayoritaria insulina con o sin combinación de metformina. La proporción de registros de HbA1c fue baja (30'9%) antes y durante el primer trimestre (40'3%). El mejor control (HbA1c < 7%) lo presentaron aquellas mujeres que no

recibieron tratamiento farmacológico, tanto en el periodo de pre-concepción (79'6%) como en el primer trimestre (77'4%).

Conclusión: Mientras las pautas de tratamiento farmacológico observadas en el presente estudio siguieron en líneas generales las recomendaciones, el registro y monitorización del control de glucemia fue bajo independientemente del tratamiento, en contraposición a las recomendaciones de las guías terapéuticas.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la diabetes mellitus pre-gestacional se ha incrementado en mujeres de edad fértil en los últimos años. Este aumento se explica en parte por los cambios en el estilo de vida y la dieta, estando este hecho sobre todo asociado a la diabetes mellitus tipo 2. La diabetes mellitus, en concreto la mal controlada, se relaciona con el aumento del riesgo en las complicaciones del embarazo y sus efectos adversos para la madre y el feto¹. La hiperglucemia durante el embarazo se asocia a riesgos tanto en la madre como en el desarrollo del feto, tales como el aborto involuntario, pre-eclamsia, parto prematuro, muerte fetal, malformaciones congénitas, macrosomía, lesiones en el nacimiento, hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia neonatal o el rápido empeoramiento de la retinopatía diabética².

Según las guías clínicas de manejo de la diabetes durante el embarazo, éstas recomiendan a las mujeres diabéticas que estén planeando quedarse embarazadas el control de niveles de glucemia con el fin de reducir estos riesgos. Para algunas mujeres con diabetes tipo 2 la glucemia se puede mejorar mediante cambios en la dieta y ejercicio físico. Sin embargo, cuando estas recomendaciones no funcionan, es necesario el tratamiento farmacológico. En relación a éste, el tratamiento farmacológico de primera línea en embarazo tanto en la diabetes mellitus tipo 1 y algunos casos de la tipo 2 es la insulina. En otros casos en los que la glucemia no llega a controlarse de manera adecuada, las guías terapéuticas aconsejan combinaciones farmacológicas como insulina con metformina o metformina con otros antidiabéticos orales. Es por todo ello la importancia de la monitorización del control glucémico en todas aquellas mujeres en edad fértil con diabetes mellitus comenzando antes de la concepción³.

Monitorización del control de la glucemia en el embarazo

Las diferentes guías de recomendación clínica durante el embarazo en la diabetes pregestacional, establecen el control de la glucemia utilizando como parámetro la hemoglobina glicosilada (HbA1c), así la “NICE (National Institute for Health and Care Excellence) Diabetes in Pregnancy” (2015) en Reino Unido, establece como límite inferior del control de glucemia valores por debajo de 6.5%, mientras que otras guías ponen el punto de corte entre 6.5-7%³ o incluso en 6% como la IDF (International Diabetes Federation)⁴. En cuanto a la periodicidad de la prueba se establece como ideal la medición de los niveles de HbA1c cada 4-8 semanas. Paralelamente, estas recomendaciones también están dirigidas a los profesionales de la salud recomendando una adecuada información a las mujeres diabéticas que quieran quedarse embarazadas acerca de la importancia de controlar sus niveles de glucemia previamente, estableciendo el registro mensual de la HbA1c antes de la concepción como medida básica de seguimiento.

Manejo farmacológico de la diabetes en el embarazo

En relación al manejo terapéutico de la diabetes durante el embarazo, la utilización de insulina sigue siendo el tratamiento de primera línea tanto para las mujeres con diabetes tipo 1 como para mujeres con diabetes tipo 2 que no alcanzan los objetivos de glucemia con modificaciones en el estilo de vida.

El uso del antidiabético oral metformina está indicado en la guía NICE como alternativa o en combinación con insulina cuando los beneficios de su empleo sobre el control de la glucemia sean mayores que los riesgos⁵. El uso de hipoglucemiantes orales como sulfonilureas y meglitinidas queda desaconsejado durante el embarazo en esta guía terapéutica⁵. Otros estudios han presentado otras alternativas a la metformina como la gliburida que, aunque no presentó efectos adversos significativos sobre la madre y el feto, se observó que el 30% de las mujeres tratadas con gliburida requerían suplementación con insulina para alcanzar niveles óptimos de glucemia⁶. Además la Journal of Medical Economics afirmó que existe asociación entre los objetivos del control glucémico y el tratamiento temprano con liraglutida⁷.

Con el fin de evaluar si en la práctica clínica se cumplen las recomendaciones de las guías terapéuticas, el presente trabajo analiza por un lado cual es el manejo terapéutico incluyendo la

evaluación de tratamientos de primera línea como los patrones de utilización de los mismos tanto en el periodo previo a la concepción (los 90 días antes de la fecha de última regla (FUR) como en el primer trimestre. Por otro lado, se evalúan también los resultados obtenidos en los registros de los niveles de HbA1c correlacionando estos con los tratamiento farmacológicos recibidos en las dos ventanas citadas anteriormente. Para satisfacer estos objetivos se ha utilizado una base de datos de atención primaria, en concreto, la base de datos The Health Improvement Network (THIN).

OBJETIVOS

Los objetivos del estudio fueron los siguientes:

- 1) Describir el manejo terapéutico de la diabetes durante el periodo de pre-concepción y el primer trimestre de gestación en aquellas mujeres con diabetes pre-gestacional, estratificando dicha descripción por el tipo de diabetes.
- 2) Identificar los patrones de tratamiento antidiabético durante el primer trimestre de gestación con respecto al periodo pre-concepción y, si éstos siguen o se adecuan a las recomendaciones descritas en las guías terapéuticas.
- 3) Conocer y evaluar el control de la glucemia tanto en el periodo de pre-concepción como durante el primer trimestre en relación al manejo terapéutico antidiabético durante el primer trimestre de gestación con respecto al periodo de pre-concepción.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

• Diseño de Estudio

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de cohorte retrospectiva. Este se llevó a cabo sobre una cohorte de 1511 mujeres con diabetes pre-gestacional y que quedaron embarazadas entre el 1 de enero de 1995 y el 30 de junio de 2012.

• Fuente de Datos

The Health Improvement Network (THIN) fue la base de datos empleada en el seguimiento de la población y realización del presente estudio. Se trata de una base de datos informatizada en la cual colaboran médicos de atención primaria que registran de forma sistemática datos de más de 5

millones de pacientes activos procedentes de centros de atención primaria en Reino Unido. La base de datos es representativa de la población de este país en cuanto a edad, sexo y distribución geográfica, y ha sido validada para su uso en estudios fármaco-epidemiológicos y epidemiológicos en múltiples ocasiones⁸.

Los centros colaboradores vuelcan los datos recogidos prospectivamente por medio del sistema informático “Vision General Practice Computer System”, herramienta a través de la cual las historias clínicas son enviadas semanalmente y de forma anónima a THIN para su empleo en proyectos de investigación. Los historiales incluyen datos relacionados con factores demográficos y del estilo de vida de los pacientes, tasas de consulta, derivaciones, hospitalizaciones, resultados de test de laboratorio, diagnósticos y prescripciones, además de otra información que los médicos de cabecera pueden redactar en una sección de texto libre.

Para codificar los diagnósticos e intervenciones quirúrgicas, los médicos de atención primaria usan los diccionarios Read⁹, empleados en el sistema nacional de salud de Reino Unido (NHS) y clasificados en base a una jerarquía de cuatro términos alfanuméricos. Además cuentan con un diccionario de fármacos basado en Gemstrip¹⁰, base de datos procedente del “NHS Dictionary of Medicines and Devices” que describe aspectos clínicos (posología, duración de los tratamientos, etc.), comerciales y físicos de los medicamentos y productos sanitarios.

• **Población de Estudio**

Se seleccionaron a todas aquellas mujeres entre los 15 y los 45 años que quedaron embarazadas durante el periodo del estudio, el cual estuvo comprendido entre el 1 de enero de 1995 y el 30 de junio de 2012. Como criterio de inclusión, para ser elegible en el estudio, las mujeres debían estar adscritas con el médico de atención primaria al menos por un año. Este criterio pretende asegurar la uniformidad y calidad de los datos recogidos durante el estudio. La fecha en que las participantes cumplieron estos criterios de inclusión fue considerada como fecha de entrada en el estudio, y comenzó por tanto su participación en el mismo.

Identificación del embarazo

Para identificar los embarazos ocurridos durante el periodo de estudio, se desarrolló un algoritmo con tres secuencias que buscaban los códigos Read en orden jerárquico. Estas secuencias incluían

los siguientes grupos, en orden descendente: i) concepción: registro de la fecha de última regla (FUR) (confirmación del embarazo); ii) final del embarazo, lo cual incluía: parto, aborto espontáneo, embarazo ectópico, aborto programado y muerte fetal intrauterina; y iii) otros códigos compatibles con un embarazo, como son test de embarazo, visitas prenatales, complicaciones del embarazo, etc. Los detalles del algoritmo para la identificación del embarazo han sido descritos previamente¹¹.

Identificación de la cohorte de mujeres embarazadas con diabetes establecida

De la cohorte de mujeres embarazadas, se realizó una búsqueda automática utilizando dos estrategias: la primera, por medio de búsquedas automáticas de códigos Read (diagnósticos) que indicaran el diagnóstico de diabetes en cualquier momento antes de la última regla, priorizando el diagnóstico más cercano a la misma; la segunda, por medio de identificación de al menos una prescripción de insulina en el año previo a la última regla. Para determinar el tipo de diabetes en nuestra población, las mujeres fueron clasificadas en función de la naturaleza de los códigos encontrados. Todas aquellas mujeres con un código de diabetes tipo 1 fueron clasificadas como tal, procediéndose del mismo modo para los códigos de diabetes tipo 2. Un total de 360 mujeres presentaron un código inespecífico, grupo para el cual se llevó a cabo una revisión manual de las historias clínicas desde su comienzo con el médico de atención primaria.

Finalmente nuestra cohorte estuvo comprendida por un total de 1511 mujeres con diabetes establecida, un total de 907 mujeres con diabetes tipo 1 y 604 con diabetes tipo 2.

Identificación de antidiabéticos durante el periodo de pre-concepción y el primer trimestre

Dado que las prescripciones realizadas por los médicos de atención primaria quedan registradas en la base de datos THIN de forma automática, se procedió a identificar las prescripciones de insulina y antidiabéticos orales utilizando dos ventanas temporales. El periodo de pre-concepción, el cual comprende los 90 días previos a la fecha de la última regla (sin incluir la misma), y en el primer trimestre de concepción definido por los 90 días posteriores a la fecha de la última regla. Tras establecer las dos ventanas temporales se categorizó la exposición al tratamiento antidiabético en grupos mutuamente excluyentes en base a la ausencia o presencia de alguna prescripción de fármacos antidiabéticos presentes en cada una de ellas, respectivamente. De esta forma, para cada ventana temporal, se creó una variable con las siguientes categorías, mutuamente excluyentes:

- No tratamiento farmacológico
- Insulina monoterapia

- Antidiabéticos orales en monoterapia: metformina, sulfonilureas, agonistas del receptor de GLP1, meglitinidas (separadamente)
- Metformina en combinación con insulina
- Metformina en combinación con otros antidiabéticos orales
- Combinación de otros antidiabéticos orales (sin incluir insulina) en combinación con o sin insulina

Una vez se identificó cada categoría se procedió a evaluar el patrón terapéutico del primer trimestre con respecto al periodo de pre-concepción. Para ello, se estratificó a la población de estudio en:

- Continuadores: definido como todas aquellas mujeres que durante el primer trimestre recibieron al menos una receta del mismo tratamiento antidiabético prescrito en el periodo de pre-concepción (ej. metformina durante el periodo de pre-concepción y metformina durante el primer trimestre).
- Abandono de tratamiento: todas aquellas mujeres que habiendo recibido al menos una prescripción de algún antidiabético durante el periodo de pre-concepción, no recibieron ninguna receta de antidiabéticos durante el primer trimestre de gestación (ej. insulina durante el periodo de pre-concepción a no tratamiento durante el primer trimestre)
- Cambio de tratamiento: aquellas mujeres que durante el primer trimestre de gestación recibieron al menos una receta de un tratamiento antidiabético diferente al prescrito en el periodo de pre-concepción (ej. insulina durante el periodo de pre-concepción a metformina durante el primer trimestre).

Evaluación del control de la glucemia durante el primer trimestre en función del tratamiento farmacológico recibido durante el periodo de pre-concepción

Para la evaluación de la glucemia se utilizó el parámetro HbA1c (hemoglobina glicosilada) y sus valores se expresaron en porcentaje. Se obtuvieron las mediciones de HbA1c de la Additional Health Data (AHD) registradas prospectivamente en THIN dentro de las dos ventanas temporales de interés: el periodo de pre-concepción y el primer trimestre de gestación, priorizando siempre la medida recogida más cercana a la fecha de la última regla.

Para aquellas mujeres que presentaron valores registrados, el control de la glucemia se categorizó en dos grupos mutuamente excluyentes de acuerdo a los valores de % de HbA1c:

- Buen control/controlado definido como valores de HbA1c hasta el 7%
- Mal control definido como valores de HbA1c superiores a 7%.

- **Análisis estadístico**

Para la descripción del manejo terapéutico se llevó a cabo el cálculo de proporciones de cada categoría. Debido a que el manejo farmacológico recomendado por las guías terapéuticas es diferente en función del tipo de diabetes, se procedió a estudiar dichas diferencias estratificando las 1511 mujeres de nuestra cohorte por su tipo de diabetes y el tratamiento recibido por estas en las dos ventanas temporales de interés en el estudio. La descripción del control de la glucemia expresado en HbA1c (%), se describió en proporciones restringiendo a las mujeres con diabetes tipo 2. Dicho control se evaluó en función del tratamiento recibido en el primer trimestre con respecto al tratamiento recibido en el periodo de pre-concepción, es decir, de acuerdo a los tres tipos de manejo terapéutico: continuadores, cambio de tratamiento y abandono de tratamiento, separadamente.

Para este análisis, la muestra se restringió a aquellos tratamiento que tuvieron una frecuencia de al menos el 5% durante el periodo de pre-concepción. El análisis se realizó con el paquete estadístico STATA versión 12 (StataCorp LP, College Station, TX USA).

RESULTADOS

1) Descripción del manejo terapéutico por tipo de diabetes durante el periodo de pre-concepción y en el primer trimestre de gestación

Nuestra cohorte incluyó un total de 1511 mujeres con diabetes establecida, las cuales quedaron embarazadas durante el periodo de estudio. De estas mujeres, el 60% (N=907) eran diabéticas tipo 1 y el 40% (N=604) presentaban diabetes tipo 2.

La **figura 1** muestra la distribución del manejo farmacológico de la diabetes, en el periodo de pre-concepción y el primer trimestre de gestación, estratificado por tipo de diabetes.

Durante el periodo de pre-concepción, entre aquellas mujeres que presentaron diabetes tipo 1, un total de 85,6% (N=776) de las mujeres recibió al menos una receta de insulina en monoterapia, un total de 3,6% (N=33) recibió de forma concomitante insulina junto con metformina, mientras que un total de 10,1% (N=92) no recibió ninguna prescripción durante ese periodo. En relación a las

mujeres con diabetes tipo 2, el 45,7% (N=276) no recibió ninguna prescripción durante el periodo de pre-concepción, mientras que el 25,7% (N=155) recibió metformina en monoterapia, seguido de un 10,8% (N=65) que recibieron metformina en combinación con otros antidiabéticos orales; por otro lado la proporción de mujeres que recibió insulina en monoterapia fue del 7,8% (N=47) y un 7% (N=42) recibió insulina en combinación con metformina.

Durante el primer trimestre de gestación, entre las mujeres que padecían diabetes tipo 1, un total de 87,2% (N=791) de mujeres recibió al menos una prescripción de insulina monoterapia, frente al 8,3% (N=75) que no recibió ninguna prescripción durante este periodo y un 4,1% (N=37) que recibió de forma concomitante insulina junto con metformina. Entre aquellas mujeres con diabetes tipo 2, un total de 40,1% (N=242) no recibió ninguna prescripción durante el primer trimestre de gestación, mientras que un 20,2% (N=122) recibió al menos una receta de metformina en monoterapia, un 15,6% (N=94) recibieron prescripción de insulina en monoterapia y un 15,1% (N=91) recibió de forma concomitante insulina junto con metformina. Sin embargo, un 7,4% (N=45) recibió al menos una receta de metformina en combinación con otros antidiabéticos orales y un 1,2% (N=7) recibieron prescripción de sulfonilureas en monoterapia.

2) Identificación de los patrones de tratamiento del manejo terapéutico de la diabetes durante el primer trimestre de gestación con respecto al periodo de pre-concepción

La **figura 2** muestra la distribución de los patrones de tratamiento farmacológico de las mujeres con diabetes tipo 2 durante el primer trimestre de gestación con respecto al tratamiento durante el periodo de pre-concepción. Para este análisis, aquellas especialidades farmacéuticas que no alcanzaron el 5% de usuarias durante el periodo de pre-concepción fueron excluidas del análisis.

Entre las mujeres que recibieron al menos una prescripción de metformina en monoterapia (N=155), un total de 63,9% (N=99) continuó con el mismo tratamiento durante el primer trimestre. Sin embargo, el 25,8% (N=40) de las mujeres sufrieron cambios de prescripción en su tratamiento durante el primer trimestre y el restante 10,3% (N=16) pararon el tratamiento sin recibir ningún tratamiento antidiabético. De aquellas mujeres que sufrieron cambios en el tratamiento, casi un 70% (N=28) de las mujeres recibió al menos una prescripción de insulina en combinación con metformina, el 22,5% (N=9) cambiaron a un tratamiento de insulina en monoterapia, mientras que

el 7,5% (N=3) recibieron al menos una prescripción de metformina en combinación con otros antidiabéticos orales.

Entre aquellas mujeres que recibieron al menos una prescripción de metformina en combinación con otros antidiabéticos orales (N=65), un total de 53,8% (N=35) continuó con el mismo tratamiento durante el primer trimestre. Sin embargo, el 4,6% (N=3) de las mujeres pararon el tratamiento y un 41,5% (N=27) sufrieron cambios de prescripción durante el primer trimestre. De estas mujeres que sufrieron cambios en la prescripción, el 66,7% (N=18) cambiaron a al menos una prescripción de insulina en combinación con metformina y el 33,3% (N=9) recibió al menos una prescripción de insulina en monoterapia.

De las mujeres que durante el periodo de pre-concepción recibieron al menos una prescripción de insulina en monoterapia (N=47), un total de 78,7% (N=37) continuaron con el mismo tratamiento durante el primer trimestre. Sin embargo, el 8,5% (N=4) pararon el tratamiento y el 12,8% (N=6) sufrieron cambios en la prescripción de su tratamiento durante el primer trimestre. De estas mujeres que sufrieron cambios, un total de 66,7% (N=4) recibieron al menos una prescripción de insulina en combinación con metformina, un 16,7% (N=1) cambiaron de prescripción a sulfonilurea en monoterapia y un 16,67% (N=1) recibió al menos una prescripción de metformina en monoterapia.

Entre las mujeres que durante el periodo pre-concepción recibieron al menos una prescripción de insulina en combinación con metformina (N=42), un total de 73,8% (N=31) continuaron con el mismo tratamiento durante el primer trimestre. Sin embargo, el 4,8% (N=2) pararon el tratamiento y el 21,4% (N=9) sufrieron modificaciones de prescripción en su tratamiento. De estas mujeres, un total de 88,9% (N=8) recibieron al menos una prescripción de insulina en monoterapia, frente al 11,1% (N=1) que modificó su prescripción a metformina en monoterapia.

Por último, entre aquellas mujeres que durante el periodo de pre-concepción no recibieron tratamiento (N=276), un total de 77,5% (N=214) continuaron durante el primer trimestre sin ninguna prescripción. Sin embargo, un 22,5% (N=62) comenzaron su tratamiento durante el primer trimestre. De estas mujeres que comenzaron el tratamiento, un total de 46,8% (N=29) recibieron al menos una prescripción de insulina en monoterapia, el 33,9% (N=21) comenzaron con al menos una prescripción de metformina en monoterapia, el 8,1% (N=5) recibieron al menos una

prescripción de insulina en combinación con metformina, el 4,8% (N=3) de las mujeres comenzaron el tratamiento con metformina en combinación con otros antidiabéticos orales y el 4,8% (N=3) recibieron al menos una prescripción de sulfonilureas en monoterapia.

3) Evaluación del control de la glucemia durante el primer trimestre de embarazo en función del tratamiento farmacológico recibido durante el periodo de pre-concepción.

En la **figura 3** se muestran, por un lado el porcentaje de mujeres con o sin test de HbA1c registrado, como la distribución del control en aquellas que tenían valores registrados estratificado por el tipo de manejo terapéutico seguido durante el primer trimestre con respecto al periodo de pre-embarazo (continuadora, abandono de tratamiento y cambio de tratamiento).

En aquellas mujeres que durante el periodo pre-embarazo recibieron al menos una prescripción de insulina en monoterapia, entre aquellas que continuaron con dicho tratamiento durante el primer trimestre, la proporción de registro de HbA1c fue del 29,7% durante el periodo de pre-concepción, aumentando al 48,7% durante el primer trimestre. Tanto las mujeres que cambiaron el tratamiento como las que abandonaron el mismo, mantuvieron la misma proporción de registro de HbA1c tanto en el periodo de pre-concepción (50% ambos grupos) como en el primer trimestre (50% ambos grupos). En los tres grupos y centrándonos en aquellas mujeres con registro de HbA1c, la proporción de mal control (>7%) entre las que continuaron el tratamiento pasó de ser del 63,6% durante el periodo de pre-concepción al 50% durante el primer trimestre. En aquellas que cambiaron el tratamiento antidiabético, la proporción de mal control se mantuvo constante en ambos periodos (66,7%), mientras que aquellas que abandonaron el tratamiento y presentaron un mal control en el periodo de pre-concepción pasaron de un 100% a un 50% en el primer trimestre (estos datos deben ser interpretados con precaución dado que están basados en un total de dos mujeres).

Aquellas mujeres que durante el periodo pre-embarazo recibieron al menos una prescripción de metformina en monoterapia (N=155), entre aquellas que continuaron con dicho tratamiento, la proporción de registro de HbA1c se mantuvo constante en ambas ventanas temporales (42,4% y 44,4%). Entre las mujeres que cambiaron el tratamiento el 37,5% presentaron registro de HbA1c durante el periodo pre-concepción, aumentando al 55% durante el primer trimestre. Mientras que aquellas mujeres que abandonaron el tratamiento mantuvieron la misma proporción de registro de

HbA1c (43,8%) en ambas ventanas temporales. En los tres grupos y centrándonos en aquellas mujeres con registro de HbA1c, la proporción de mal control entre las que continuaron el tratamiento disminuyó de 47,6% a 38,6% durante el primer trimestre. En aquellas que cambiaron el tratamiento, la proporción de mal control pasó de ser del 53,3% al 50%. Y en aquellas mujeres que abandonaron el tratamiento, un total de 71,4% presentaron un mal control en el periodo de pre-concepción disminuyendo a un 42,86% en el primer trimestre.

En aquellas mujeres que durante el periodo de pre-concepción recibieron al menos una prescripción de metformina en combinación con insulina (N=42). La proporción de registro de HbA1c en el periodo de pre-concepción y en el primer trimestre en cada grupo fue la siguiente: 41,9% al 48,4% en aquellas que continuaron el tratamiento, 33,3% en ambos periodos para aquellas que cambiaron tratamiento y 50% al 100% en aquellas mujeres que abandonaron el tratamiento (N=3). Centrándonos en aquellas mujeres con registro de HbA1c en cada ventana temporal, la proporción de mal control en ambas ventanas temporales fue de: 76,9% al 80% en aquellas que continuaron tratamiento, 66,7% en ambos periodos en aquellas que abandonaron el tratamiento y del 100% a un 50% en aquellas que cambiaron tratamiento.

En aquellas mujeres que durante el periodo de pre-concepción recibieron al menos una prescripción de metformina en combinación con otros antidiabéticos orales (N=65), la proporción de registro de HbA1c en el periodo de pre-concepción y en el primer trimestre en cada grupo fue la siguiente: 42,9% al 51,4% en aquellas que continuaron el tratamiento, 28,6% a 31,4% para aquellas que cambiaron de tratamiento y 33,3% al 66,7% en aquellas mujeres que abandonaron el tratamiento. Centrándonos en aquellas mujeres con registro de HbA1c, la proporción de mal control entre las que continuaron el tratamiento pasó del 86,7% al 61,1%. En aquellas mujeres que cambiaron el tratamiento, de un 70% a un 72,7% durante el primer trimestre. Y en aquellas mujeres que abandonaron el tratamiento se mantuvo constante en ambos periodos en un 100% (estos datos deben ser interpretados con precaución dado que están basados en un total de tres mujeres).

Finalmente, en aquellas mujeres que durante el periodo de pre-concepción no recibieron ninguna prescripción de ningún tratamiento antidiabético (N=276), entre aquellas que durante el primer trimestre continuaron sin recibir ninguna prescripción, la proporción de registro de HbA1c fue del 20,6% durante el periodo de pre-concepción, aumentando a un 24,8% durante el primer trimestre. En aquellas mujeres que comenzaron un tratamiento antidiabético se observó un aumento en el

registro de HbA1c de un 22.58% a un 58.06%. Centrándonos en aquellas mujeres con registro de HbA1c, la proporción de buen control (<7%) durante el periodo de pre-concepción fue del 79,6% y un 77,4% durante el primer trimestre. En aquellas mujeres que iniciaron un tratamiento antidiabético, la proporción de mal control durante el periodo de pre-concepción fue de un 42,9%, aumentando a un 47,2% durante el primer trimestre.

DISCUSIÓN

El presente estudio epidemiológico, identificó un total de 1511 mujeres con diabetes establecida, un 60 % con diabetes tipo 1 y un 40% con diabetes tipo 2, antes del embarazo entre el 1 de enero de 1995 y el 30 de junio de 2012 en Reino Unido, usando para ello una base de datos poblacional de atención primaria, la base de datos THIN.

Con los datos obtenidos se observó que, mientras que en el periodo pre-embarazo las mujeres diabéticas tipo 1 recibieron insulina como tratamiento de elección, más de la mitad de las mujeres diabéticas de tipo 2 no recibieron ningún tratamiento farmacológico antidiabético. De aquellas que recibieron tratamiento, la metformina en monoterapia fue el tratamiento de primera línea. Esta tendencia se mantuvo de forma global durante el primer trimestre. Estos resultados están en línea con las recomendaciones de las guías de manejo de la diabetes en el embarazo de Reino Unido, NICE guidelines², las cuales aconsejan el uso de metformina como adyuvante o como alternativa a la insulina en el periodo de pre-concepción y durante el embarazo, cuando los beneficios de mejorar los niveles de glucosa en sangre son superiores al daño potencial.

En relación a las tasas de continuación durante el primer trimestre, la gran mayoría de mujeres con diabetes tipo 2 (>70%) continuaron el mismo tratamiento recibido durante el periodo de pre-concepción, salvo aquellas mujeres que recibieron metformina en combinación con otros antiadiabéticos orales donde se observó un aumento en la frecuencia de cambio de tratamiento farmacológico durante el primer trimestre. De forma global, entre aquellas que cambiaron de tratamiento, la insulina en combinación con metformina o en monoterapia fue el tratamiento más comúnmente prescrito. Esto se puede deber a que la combinación de distintos antidiabéticos orales no ayudan a mantener la normalidad glucémica¹, aunque hay estudios que afirman que las mujeres bajo un tratamiento de metformina requieren una suplementación con insulina para alcanzar niveles normales de glucemia⁶. Entre aquellas mujeres que no recibieron tratamiento en el pre-embarazo y

sin embargo comienzan un tratamiento durante el primer trimestre, se observa una tendencia de prescripción de insulina en monoterapia como primera elección seguido de metformina en monoterapia. Este hecho está en línea con las recomendaciones de la guía NICE sobre el manejo de la diabetes en el embarazo en Reino Unido. Otros estudios muestran altas tasas de continuidad (92,6%) en aquellas mujeres que recibieron un tratamiento de metformina durante el embarazo, mientras que un 46.3% recibió suplementación de insulina¹².

En cuanto al registro del parámetro de HbA1c, se recomienda la monitorización de la glucosa en sangre para alcanzar un buen control de la glucemia. Durante el periodo de pre-concepción solo un tercio de las mujeres con diabetes tipo 2 presentó registro de HbA1c, de las cuales el 50% presentó un mal control de la glucemia (HbA1c > 7%) durante el periodo de pre-concepción mejorando mínimamente en el primer trimestre. Este dato sugiere que no se cumple la recomendación realizada desde la guía terapéutica NICE sobre el ofrecimiento de controles mensuales de HbA1c a mujeres diabéticas que quieran quedarse embarazadas, dado que el nivel de HbA1c refleja el control glucémico del paciente en los últimos 2-3 meses¹³. Estas bajas tasas de registro se contraponen con las recomendaciones realizadas desde otras plataformas como Diabetes UK¹⁴ donde se recomienda a los profesionales de la salud a trabajar conjuntamente con los pacientes diabéticos sobre sus niveles de glucosa sanguíneos, así como revisiones anuales para un correcto manejo de la diabetes. Esta baja proporción de registro podría explicarse, solo en parte, con embarazos no planeados¹⁵, u otras situaciones tales como consultas privadas o falta de concienciación en el seguimiento de la diabetes. Se ha observado un incremento del riesgo en embriopatía diabética directamente proporcional al aumento de los niveles de HbA1c durante las primeras diez semanas de embarazo, por ello, se recomienda la optimización de los controles de glucemia previos a la concepción, ya que se asocia el nivel de HbA1c < 7% con el menor riesgo de anomalías congénitas³.

En relación al registro y control de HbA1c estratificado por el tipo de patrón de utilización (continuación de tratamiento, discontinuación o cambio de tratamiento), las mujeres que continuaron con el mismo tratamiento en el primer trimestre con respecto al periodo de pre-concepción presentaron el mejor control glucémico en comparación con las que discontinuaron el tratamiento o cambiaron la clase farmacológica, mientras que aquellas que cambiaron de tratamiento en el primer trimestre presentaron porcentajes de registro y control de HbA1c similar a las continuadoras. Concretamente, aquellas mujeres sin tratamiento farmacológico tanto en el periodo de pre-concepción como en el primer trimestre, presentaron el control glucémico más

óptimo; en contraposición con las mujeres que recibieron combinación de antidiabéticos orales, tanto metformina con otros antidiabéticos orales como combinada con insulina, que presentaron un pobre control glucémico en el periodo de pre-embarazo y no mostrando mejora durante el primer trimestre. Aquellas que continuaron con la insulina en monoterapia, solo un tercio presentó buen control, es decir, se quedaron embarazadas con un mal control de HbA1c, hecho que es desaconsejado por varias guías terapéuticas^{2,8}.

El control, por tanto, fue mejor en aquellas que continuaron con el tratamiento que en aquellas que no recibieron tratamiento, pero aunque el control mejoró durante el primer trimestre no fue suficiente. Podría decirse que las medidas tomadas para disminuir la HbA1c de estas mujeres no fueron suficientes o no se llevaron a cabo a tiempo. El hecho de no alcanzarse los niveles óptimos de glucemia antes del embarazo ni durante el primer trimestre del mismo, podría afectar negativamente en la organogénesis y aumentar el riesgo de abortos y muertes fetales intrauterinas.

Al determinar la correlación entre el tratamiento farmacológico recibido y el control de la glucemia de las mujeres en el primer trimestre, observamos que ambos factores son independientes. En las mujeres diabéticas de tipo 2 no tratadas fueron las que mejor control tuvieron, en contraposición a las tratadas con la combinación de fármacos, que obtuvieron los peores resultados. Los datos sugieren que el buen control de la glucemia de las gestantes no dependió tanto del tratamiento farmacológico seguido como del grado de gravedad de su propia enfermedad.

Fortalezas y limitaciones

Una de las fortalezas fundamentales de este estudio es la fuente de información, THIN, una base de datos poblacional representativa de la población de Reino Unido y validada en múltiples ocasiones para la realización de estudios epidemiológicos y farmacoepidemiológicos, incluyendo los temas que se discuten en el presente trabajo¹¹. Las características del sistema sanitario británico, de cobertura universal, hacen de la atención primaria la primera puerta de entrada. Este hecho sumado a la recogida rutinaria de datos de los pacientes por parte de los médicos da lugar a una gran cantidad de información de tipo diagnóstica, terapéutica y de laboratorio.

En este estudio hay limitaciones que caben ser destacadas. Aunque se partió de una población total de mujeres embarazadas de más de 200.000, la población final estuvo constituida por un total

de 1511 mujeres con diabetes establecida. Este tamaño muestral ha podido impedir la evaluación del manejo terapéutico y patrones de utilización de determinadas clases de antidiabéticos orales dado a que el tamaño de la muestra era pequeño y solo se pudieron evaluar en el estudio aquellos tratamientos que presentaron una frecuencia igual o superior a un 5%.

Por último, dado que la base de datos no recoge visitas de las pacientes a médicos privados o especialistas, podría haber una infraestimación tanto de registro de HbA1c como de tratamiento farmacológicos. Sin embargo, se estima que este error es pequeño dado que la gran mayoría de las mujeres embarazadas en Reino Unido eligen a su médico de atención primaria como si primer profesional de la salud¹⁶. Además, la alta proporción de mujeres con tratamiento en diabetes de tipo 1 refuerza este hecho. En relación a este tema, cabría preguntarse se la infravaloración de datos afectaría por igual a los dos tipos de diabetes. Sería esperable un mayor porcentaje de derivaciones al especialista en mujeres con un grado mayor de gravedad de su patología (previsiblemente entre las diabéticas de tipo 1), con embarazos de mayor riesgo que potencialmente podrían acabar en resultados negativos del embarazo. Sin embargo, las elevadas proporciones de tratamiento pre-embarazo en las mujeres diabéticas de tipo 1 indican de nuevo que el porcentaje de error sería en cualquier caso pequeño.

CONCLUSIONES

Las guías terapéuticas, como la guía NICE en Reino Unido, son una importante herramienta en la práctica clínica para los médicos de atención primaria en el seguimiento y manejo terapéutico de mujeres diabéticas embarazadas, dado que la hiperglucemia es un factor de riesgo para el embarazo. En ellas se aconseja que el tratamiento de primera línea en estos casos sea el de insulina en monoterapia, seguido de metformina en monoterapia y la combinación de ambos en aquellos casos en los que la glucemia es difícil de controlar. Nuestro estudio muestra que, las pautas de tratamiento marcadas por las guías terapéuticas se siguieron en líneas generales. Además muestra altas tasas de continuación, lo cual indica que los tratamientos establecidos cumplen el objetivo en cuanto al control de la glucemia. Este control durante el embarazo en mujeres diabéticas es un factor fundamental para prevenir resultados negativos del embarazo, y la necesidad del seguimiento de los niveles de HbA1c a lo largo del mismo queda recogida en las guías terapéuticas. Sin embargo, a pesar de que, tanto en la guía NICE como en otras guías, se aconseja mantener un control de la glucemia vía mediciones del parámetro HbA1c durante el embarazo y, en especial, en el periodo

pre-embarazo, nuestro estudio muestra que, a pesar de esta indicación, un alto porcentaje de mujeres diabéticas llegó al embarazo con niveles de HbA1c por encima de las recomendaciones, y éstos no mejoraron durante el primer trimestre.

Dado que la hiperglucemia es un factor de riesgo para el embarazo, es necesario el abordaje más temprano de las estrategias para disminuir los niveles de glucemia antes de la gestación y mantenerlos en niveles recomendables a lo largo de la misma. Futuros estudios con mayor tamaño muestral son necesarios para establecer el impacto de la hiperglucemia en el resultado del embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Charlton RA, Klungsøyr K, Neville AJ, Jordan S, Pierini A, de Jong-van den Berg LTW, et al. (2016) Prescribing of Antidiabetic Medicines before, during and after Pregnancy: A Study in Seven European Regions. PLoS ONE 11(5): e0155737. doi:10.1371/journal.pone.0155737
2. NICE guideline Published: 25 February 2015. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. [<http://www.nice.org.uk/guidance/ng3>]
3. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy. Sec.12. In Standards of Medical Care in Diabetes—2016. Diabetes Care 2016;39(Suppl. 1):S94-S98.
4. Tomado de: <https://www.idf.org/e-library/guidelines.html> Consultada en Abril de 2017
5. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period [<http://www.nice.org.uk/guidance/ng3>]. Consultada en Abril de 2017
6. Diane C. Berry, Kim Boggess, Quinetta B. Jhonson. Diabetes and Pregnancy (CJ Homko, section editor). Management of Pregnant Women with Type 2 Diabetes Mellitus and the Consequences of Fetal Programming in Their Offspring. Published online: 16 March 2016.
7. Durden E., Lenhart G., Lopez-Gonzalez L., Hammer M., Langer J., et al. Predictors of glycemic control and diabetes-related costs among type 2 diabetes patients initiating therapy with liraglutide in the United States: Journal of Medicine Economics: Vol 19, No 4.
8. Blak B, Thompson M, Dattani H, Bourke A. Generalisability of The Health Improvement Network (THIN) database: demographics, chronic disease prevalence and mortality rates. Journal of Innovation in Health Informatics. 2011; 19(4): 251-255)
9. Tomado de: <https://data.gov.uk/dataset/uk-read-code>
10. Tomado de: <http://www.resip.co.uk/gemscript>

11. Cea-Soriano L, García Rodríguez LA, Fernández Cantero O, Hernández-Díaz S. Challenges of using primary care electronic medical records in the UK to study medications in pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(9):977-985
12. Janet A. Rowan, M.B., Ch. B., William M. Hague, M.D., Wanzhen Gao, Ph.D., Malcolm R. Battin, M.B., Ch.B., and M. Peter Moore, M.B., Ch.B., for the MiG Trial Investigators. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *The New England Journal of Medicine*.
13. Tomado de <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/blood-glucose-control/alc/?loc=lwd-slabnav>. Mayo 2017
14. State of the Nation 2016. <https://www.diabetes.org.uk/Professionals/Position-statements-reports/Statistics/State-of-the-Nation-2016-Time-to-take-control-of-diabetes/>
15. Wellings K, Jones KG, Mercer CH, Tanton C, Clifton S, Datta J, et al. The prevalence of unplanned pregnancy and associated factors in Britain: findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *The Lancet* 2013;382(9907):1807-1816.
16. Delivered with care: a national survey of women's experience of maternity care <http://www.npeu.ox.ac.uk/files/downloads/reports/Maternity-Survey-Repor2010.pdf>. Consultado en Abril de 2017

ANEXOS

Figura 1. Tratamiento farmacológico prescrito durante el periodo pre-embarazo y el primer trimestre de gestación por tipo de diabetes.

PRE-EMBARAZO					PRIMER TRIMESTRE				
DIABETES	1	%	2	%	DIABETES	1	%	2	%
Insulina monoterapia	776	85,56	47	7,78	Insulina monoterapia	791	87,21	94	15,56
No tratamiento	92	10,14	276	45,70	No tratamiento	75	8,27	242	40,07
Metformina monoterapia	3	0,33	155	25,66	Metformina monoterapia	2	0,22	122	20,20
Sulfonilureas monoterapia	2	0,22	11	1,82	Sulfonilureas monoterapia	2	0,22	7	1,16
GLPI	0	0,00	1	0,17	GLPI	0	0,00	1	0,17
Meglitinidas monoterapia	0	0,00	2	0,33	Meglitinidas monoterapia	0	0,00	1	0,17
Metformina combinada con ADOs	1	0,11	65	10,76	Metformina combinada con ADOs	0	0,00	45	7,45
Otros ADOs	0	0,00	5	0,83	Otros ADOs	0	0,00	1	0,17
Insulina combinada con metformina	33	3,64	42	6,95	Insulina combinada con metformina	37	4,08	91	15,07
TOTAL	907		604		TOTAL	907		604	

Figura 2. Tratamiento farmacológico prescrito en mujeres diabéticas de tipo 2 durante el primer trimestre de gestación con respecto al periodo de pre-concepción.

INSULINA MONOTERAPIA (N=47)			METFORMINA MONOTERAPIA (N=155)			NO TRATADAS (N=276)		
	N	%		N	%		N	%
Insulina monoterapia	37	78.72	Insulina monoterapia	9	5.81	Insulina monoterapia	29	10.51
No tratamiento	4	8.51	No tratamiento	16	10.32	No tratamiento	214	77.54
Metformina monoterapia	1	2.13	Metformina monoterapia	99	63.81	Metformina monoterapia	21	7.61
Sulfonilureas monoterapia	1	2.13	Metformina con ADOs	3	1.94	Sulfonilureas monoterapia	3	1.09
Insulina con metformina	4	8.51	Insulina con metformina	28	18.06	GLP1	1	0.36
CAMBIOS		N=6 (12.77%)	CAMBIOS		N=40 (25.81%)	Metformina con ADOs	3	1.09
Metformina monoterapia	1	6	Insulina monoterapia	9	22.5	Insulina con metformina	5	1.81
Sulfonilureas monoterapia	1	6	Metformina con ADOs	3	7.5	CAMBIOS		N=62 (22.46%)
Insulina con metformina	4	6	Insulina con metformina	28	70	Insulina monoterapia	29	46.77

METFORMINA CON ADOs (N=65)			INSULINA CON METFORMINA (N=42)		
	N	%		N	%
Insulina monoterapia	9	13.85	Insulina monoterapia	8	19.05
No tratamiento	3	4.62	No tratamiento	2	4.76
Metformina con ADOs	35	53.85	Metformina monoterapia	1	2.38
Insulina con metformina	18	27.69	Insulina con metformina	31	72.81
CAMBIOS		N=27 (41.54%)	CAMBIOS		N=9 (21.43%)
Insulina monoterapia	9	33.33	Insulina monoterapia	8	88.89
Insulina con metformina	18	66.67	Metformina monoterapia	1	11.11

CONTINUADORAS
ABANDONO DE TRATAMIENTO
CAMBIO DE TRATAMIENTO

ADOs: Antidiabéticos orales.

Figura 3. Proporción de registro y control de la glucemia (HbA1c) según el patrón de manejo farmacológico durante el primer trimestre de gestación respecto al periodo pre-embarazo.

INSULINA MONOTERAPIA (N=47)							METFORMINA MONOTERAPIA (N=15)						
	CONTIENE ABOGAS N=17		ABANDONA TTO N=4		CAMBIA TTO N=6			CONTIENE ABOGAS N=9		ABANDONA TTO N=4		CAMBIA TTO N=8	
PRE-EMBARAZO	N	%	N	%	N	%	PRE-EMBARAZO	N	%	N	%	N	%
COS TEST REALIZADO	11	28.75	2	50	3	50	COS TEST REALIZADO	42	42.42	7	43.75	13	37.50
<7%	4	36.36	0	0	1	33.33	<7%	22	52.38	2	28.57	7	46.67
>7%	7	43.64	2	100	2	66.67	>7%	20	47.62	5	71.43	6	53.33
NO TEST REALIZADO	24	51.25	2	50	3	50	NO TEST REALIZADO	17	57.58	9	56.25	15	62.50
PRIMER TRIMESTRE							PRIMER TRIMESTRE						
COS TEST REALIZADO	18	46.45	2	50	3	50	COS TEST REALIZADO	44	44.44	7	43.75	13	35
<7%	9	50	1	50	1	33.33	<7%	27	61.36	4	57.14	11	50
>7%	9	50	1	50	2	66.67	>7%	17	38.64	3	42.86	11	50
NO TEST REALIZADO	19	41.55	2	50	3	50	NO TEST REALIZADO	16	55.56	9	56.25	14	47

NO TRATAMIENTO (N=27)							INSULINA CON METFORMINA (N=42)						
	CONTIENE ABOGAS N=14		ABANDONA TTO		CAMBIA TTO N=42			CONTIENE ABOGAS N=10		ABANDONA TTO N=2		CAMBIA TTO N=8	
PRE-EMBARAZO	N	%	N	%	N	%	PRE-EMBARAZO	N	%	N	%	N	%
COS TEST REALIZADO	44	26.56			14	22.58	COS TEST REALIZADO	13	43.34	1	50	3	37.5
<7%	15	34.09			0	0	<7%	3	23.08	0	0	1	33.33
>7%	9	20.45			6	42.86	>7%	10	76.92	1	100	2	66.67
NO TEST REALIZADO	176	76.44			48	77.42	NO TEST REALIZADO	18	56.66	1	50	4	66.67
PRIMER TRIMESTRE							PRIMER TRIMESTRE						
COS TEST REALIZADO	53	24.77			26	59.86	COS TEST REALIZADO	15	48.39	1	100	3	37.5
<7%	41	77.36			19	52.78	<7%	3	20	1	100	1	33.33
>7%	12	22.63			17	47.22	>7%	12	80	1	100	2	66.67
NO TEST REALIZADO	161	75.23			26	40.14	NO TEST REALIZADO	14	71.43	0	0	4	66.67

METFORMINA CON ADOs (N=45)						
	CONTIENE ABOGAS N=18		ABANDONA TTO N=1		CAMBIA TTO N=27	
PRE-EMBARAZO	N	%	N	%	N	%
COS TEST REALIZADO	15	42.86	1	100	10	37.04
<7%	2	13.33	0	0	3	30
>7%	13	66.67	1	100	7	70
NO TEST REALIZADO	20	57.14	1	66.67	17	48.97
PRIMER TRIMESTRE						
COS TEST REALIZADO	18	51.43	1	66.67	11	40.74
<7%	7	38.89	0	0	3	27.27
>7%	11	61.11	1	100	8	72.73
NO TEST REALIZADO	17	48.57	1	100	16	45.71