



INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Insulina detemir 100UI/mL inyectable
Institución que lo solicita:	Hospital Rezola de Cañete
Indicación solicitada:	Diabetes mellitus gestacional
Número de casos anuales:	40 casos
Motivo de la Solicitud:	<p><u>Criterios fundamentales:</u> Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del Petitorio Nacional.</p> <p><u>Criterios complementarios:</u> No indica</p>

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Insulina detemir
Formulación propuesta para inclusión	Insulina detemir 100UI/mL inyectable
Verificación de Registro Sanitario¹:	01 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME²:	Insulina humana 100UI/mL inyectable Insulina isofana humana (NPH) 100UI/mL inyectable

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional, el manejo con el esquema de insulina detemir es más efectivo y seguro que el esquema con insulina humana cristalina o insulina NPH para disminuir la morbi-mortalidad materna y fetal?

P	Mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional
I	Insulina Detemir
C	Insulina humana Insulina isofana humana (NPH)
O	Macrosomía Muerte fetal Pre-eclampsia Parto pre-término Hipoglicemia materna Hipoglicemia neonatal Traslado a UCIN (Unidad de Cuidados Intensivo Neonatal)

¹ SI-DIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso: Noviembre 2017

² Resolución Ministerial N°399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso Noviembre 2017

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática fue realizada hasta diciembre del 2017

Términos de Búsqueda: Medline/Pubmed

Considerando la pregunta clínica se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	<p>("antepartum" OR "diabetes and pregnancy" Diabetes, Gestational"[Mesh]) AND "Insulin Detemir"[Mesh] AND ("Insulin, Regular, Human"[Mesh] OR "Isophane Insulin, Human"[Mesh]) OR (("gestational diabetes" OR "diabetes OR "diabetes in pregnancy" OR "diabetes mellitus arising in pregnancy" OR "diabetes mellitus gestational" OR "diabetes mellitus in pregnancy" OR gdm OR "gestational diabetes mellitus" OR "maternal diabetes" OR "maternal gestational diabetes mellitus" OR "pregnancy induced diabetes" OR "gestational diabetes" OR "gestational diabetes mellitus") AND ("detemir insulin" OR "insulin detemir" OR detemir OR nn304 OR "nn 304" OR "tetradecanoyllysyl(b29)" OR levemir) AND (("humulin n" OR insulatard OR "insulin isophane" OR "insulin nph" OR "isophane insulin" OR novolin OR "neutral protamine hagedorn insulin" OR "novolin n" OR "nph insulin" OR "protamine hagedorn insulin" OR "regular isophane insulin" OR nph) OR ("human insulin" OR "insulin human regular" OR "regular insulin" OR humulin OR "humulin s"))</p> <p>Resultado: 32</p> <p>Filtros: Meta-Analysis: 2 Systematic Reviews: 3 Randomized Controlled Trial: 4</p>	0 MET/RS 1 ECAs

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La diabetes gestacional se caracteriza por hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre) que aparece durante el embarazo y alcanza valores que, pese a ser superiores a los normales, son inferiores a los establecidos para diagnosticar una diabetes. Las mujeres con diabetes gestacional corren mayor riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo y el parto. Además, tanto ellas como sus hijos corren mayor riesgo de padecer diabetes de tipo 2 en el futuro; asimismo, esta condición clínica suele diagnosticarse mediante las pruebas prenatales, más que porque el paciente refiera síntomas.⁴

La base de datos BestPractice⁵ señala que existen datos limitados de la prevalencia de la diabetes mellitus gestacional en el mundo, indica también que un informe de la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), del Reino Unido, sugiere que la prevalencia de la diabetes mellitus gestacional en Inglaterra y Gales es aproximadamente del 3.5% de todos los embarazos. La prevalencia parece depender de factores, como el de origen étnico y varía de acuerdo con la región. Datos de altas hospitalarias de los Estados Unidos de 1994 a 2004 sugieren que de los 4.3% de los partos de madres con diabetes, más del 80% (3.7% de partos) presentaban un código de diagnóstico para diabetes mellitus gestacional. En otro estudio realizado en Estados Unidos, la prevalencia de diabetes mellitus gestacional en una población étnicamente diversa de California varió cerca del 5% en mujeres blancas no hispanas al 8.5% en mujeres asiáticas, las mujeres de raza oscura e hispanas presentaron un riesgo intermedio. Este mismo estudio documentó un aumento del 68% de diabetes mellitus gestacional desde 1991 a 1997. Mundialmente se observa tendencias similares, con mayor prevalencia y mayor crecimiento en estadounidenses asiáticas, asiáticas en Australia y aborígenes australianas.

En el 2013, la Dirección General de Epidemiología del Ministerio de Salud⁶ en su Boletín Epidemiológico publicó la situación de la vigilancia de la diabetes en el Perú, siendo la información al I semestre del 2013 la siguiente:

Tabla 1. Casos notificados de Diabetes por Unidad notificante, según Tipo de Diabetes. Acumulado al I Semestre de 2013

UNIDAD NOTIFICANTE	TIPO DE DIABETES				TOTAL	%
	NE	TIPO 1	TIPO 2	GESTACIONAL		
HOSPITAL NAC. DANIEL A CARRION	46	24	937	3	1010	20.2
HOSPITAL SANTA ROSA	4	15	978	5	1002	20.0
HOSPITAL REGIONAL HUACHO	70	12	872	8	962	19.2
HOSPITAL JAMO TUMBES		2	347		349	7.0
HOSPITAL APOYO III SULLANA	104	5	147	1	257	5.1
HOSPITAL REZOLA DE CAÑETE	16	3	189	2	210	4.2
HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA	6	2	191	2	201	4.0
HOSPITAL REGIONAL DE ICA	2	2	196		200	4.0
HOSPITAL DOS DE MAYO	11	1	156		168	3.4
HOSPITAL POLICIA NACIONAL	2	2	138	1	143	2.9
HOSPITAL LAS MERCEDES-PAITA	8		121	1	130	2.6
CLINICA SAN FELIPE	15	12	86		113	2.3
HOSPITAL DANIEL A CARRION - HUA	1	1	76		78	1.6
HOSPITAL SAN BARTOLOME		3	25	46	74	1.5
HOSPITAL DE APOYO BARRANCA		1	36		37	0.7
HOSPITAL SJ BAUTISTA HUARAL	2		33		35	0.7
HOSPITAL DE CHANCAY			13		13	0.3
HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE SUPE			5		5	0.1
OTRO	1	1	11	1	14	0.3
Total general	288	86	4557	51	5001	100.0

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica en Salud Pública – DGE – MINSA

⁴ Organización Mundial de la Salud OMS. Diabetes Gestacional. Datos y Cifras. [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>

⁵ Seely E, Zera C. Gestational diabetes mellitus. BestPractice [Internet]. Actualizado Enero 12, 2018. [Consultado 31 de enero de 2018]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>

⁶ MINSA-Dirección General de Epidemiología. Revilla L. Situación de la vigilancia de diabetes en el Perú, al I semestre de 2013. Bol. Epidemiol 2013; 22 (39): 825 – 828.

Ylave G. y Guatarra R.⁷, realizaron un estudio observacional, analítico, longitudinal, comparativo, retrospectivo con el objetivo de determinar cómo ha evolucionado la incidencia de la diabetes mellitus gestacional en el Hospital Militar Central "Luis Arias Schreiber" (Lima-Perú) durante el periodo 2000-2005. Durante el periodo de estudio se registraron un total de 1809 atenciones de parto, de los cuales solo 86 resultaron PTOG (prueba de tolerancia oral a la glucosa) positivo para diabetes mellitus gestacional (4.78%). De acuerdo al año de diagnóstico, 33.3% (602 casos) presentaron algún criterio clínico que motivó se solicitara una PTOG para descartar diabetes mellitus gestacional.

Distribución de la población de pacientes gestantes que recibieron atención del parto

Año	Partos (N)	PTOG (N)	DMG (N)	PTOG/Partos (%)	DMG/Partos (%)
2000	290	99	13	34,1	4,5
2001	357	123	17	34,5	4,8
2002	367	134	18	36,5	4,9
2003	235	86	12	36,6	5,1
2004	143	53	8	37,1	5,6
2005	317	107	18	33,8	5,7
Total	1809	602	86	33,3	4,75

Leyenda: PTOG, Prueba de tolerancia oral a la glucosa; DMG, Diabetes mellitus gestacional

V. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UpToDate⁸

Diabetes gestacional (terapia farmacológica)

Si la normoglucemia no se puede mantener mediante la terapia nutricional médica, se debe iniciar tratamiento con agentes antihiper glucemiantes. El umbral óptimo para iniciar el tratamiento farmacológico no ha sido establecido, se puede iniciar el tratamiento en cualquiera de los siguientes umbrales:

- Concentración de glucosa en sangre en ayunas > 95mg/dL (5.3mmol/L).
- Concentración de glucosa en sangre postprandial de una hora > 140mg/dL (7.8mmol/L).
- Concentración de glucosa postprandial de dos horas > 120mg/dL (6.7mmol/L).

Para las pacientes embarazadas que requieren terapia médica para controlar la glucosa en sangre, existen dos opciones farmacológicas: insulina (y algunos análogos de la insulina) y agentes orales antihiper glucémicos seleccionados. UpToDate considera que la insulina es el tratamiento de elección.

Insulinas

El uso de preparaciones de insulinas de baja antigenicidad puede minimizar el transporte transplacentario de anticuerpos de insulina, la insulina humana es la menos inmunogénica de las preparaciones disponibles comercialmente. Los tres análogos de insulina de acción rápida (lispro, aspart, glulisina) son comparables en inmunogenicidad a la insulina regular humana, pero solo lispro y aspart se han investigado en el embarazo y muestran perfiles de seguridad aceptables, existe mínima transferencia a través de la placenta y ninguna evidencia de teratogénesis. Estos dos análogos de insulina mejoran las excursiones posprandiales en comparación con la insulina regular humana y se asocian con un menor riesgo de hipoglucemia posprandial retardada.

⁷ Ylave G, Guatarra B. Diabetes mellitus gestacional. Experiencia en el Hospital Militar Central. Rev Per Ginecol Obstet. 2009;55:135-42

⁸ Coustan D. Gestational diabetes mellitus: Glycemic control and maternal prognosis. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>.



Los análogos de insulina de acción prolongada (insulina glargina, insulina detemir) no se han estudiado exhaustivamente en el embarazo, en el 2012 un ensayo multinacional sobre la seguridad y eficacia de la insulina detemir para el tratamiento en mujeres con diabetes tipo 1 informó resultados tranquilizadores de seguridad y eficacia, lo que llevó a la Food and Drug Administration (FDA) a reclasificar la insulina detemir de categoría de riesgo en el embarazo de "C" a "B". Los estudios de perfusión in vitro han demostrado que la insulina glargina no atraviesa la placenta; o bien insulina detemir o glargina parecen ser seguros para su uso en el embarazo. Con base en los datos disponibles, Uptodate recomienda el uso de insulina humana (NPH) como parte del régimen de inyección múltiple en mujeres embarazadas con diabetes mellitus gestacional. Existen buenos datos que respaldan la seguridad y la eficacia de NPH en el embarazo y las dosis pueden ajustarse con frecuencia y rapidez en respuesta a los requisitos que son cambiantes en la mujer embarazada. Además la diabetes mellitus gestacional rara vez, o nunca, es tan fácil de controlar como para justificar el gasto adicional de los análogos de insulina de acción prolongada.

Agentes orales antihiper glucemiantes

Los resultados de las revisiones sistemáticas de los estudios del embarazo en mujeres con diabetes mellitus gestacional tratadas con agentes anti-hiperglucémicos orales o insulina, han encontrado que ambos enfoques pueden ser efectivos. Sin embargo, las inconsistencias en los criterios para determinar la diabetes mellitus gestacional, objetivos de la glucosa, adherencia del paciente al tratamiento y las medidas de los resultados en todos los estudios y la falta de datos sobre los resultados a largo plazo hacen que sea difícil sacar conclusiones firmes sobre el enfoque óptimo.

Uptodate cree que los agentes anti-hiperglucemiantes son una alternativa razonable para las mujeres que suspenden la terapia nutricional y se niegan a utilizar, o no pueden cumplir con la terapia de insulina. El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Asociación Estadounidense de Diabetes, prefieren el uso de insulina para el tratamiento de la diabetes durante el embarazo, pero han respaldado el uso de agentes anti-hiperglucémicos orales (metformina o glibenclamida) en ciertas circunstancias; en los Estados Unidos, dicha terapia no ha sido específicamente aprobada para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional por la FDA. La ACOG recomienda un agente oral para mujeres que rechazan la terapia de insulina o cuando el proveedor de atención médica cree que el paciente no podrá pagar o administrarse la insulina de manera segura, y recomienda la metformina sobre la glibenclamida como agentes anti-hiperglucemiantes orales preferidos. Los pacientes deben comprender las limitaciones de los datos de seguridad disponibles y la posibilidad que la administración de suplementos de insulina sea necesaria para lograr la euglicemia (normoglucemia).

BestPractice⁹

En la diabetes mellitus gestacional el objetivo principal del tratamiento es un buen control glucémico durante el embarazo para evitar la macrosomía con sus riesgos concomitantes. La evidencia es insuficiente para apoyar algunos resultados, como las complicaciones metabólicas neonatales (hipoglucemia, hipocalcemia, etc) y cesárea materna, pero el tratamiento parece disminuir el riesgo de la distocia de hombro. El tratamiento para la diabetes mellitus gestacional también reduce el riesgo de pre-eclampsia y trastornos hipertensivos en el embarazo. En mujeres con diabetes manifiesta, el control glucémico reduce el riesgo de malformación fetal.

Una revisión sistemática de Cochrane, sobre el efecto de varias estrategias de manejo de la diabetes mellitus gestacional y la alteración de la tolerancia a la glucosa en el embarazo en los resultados materno-infantiles, halló que el tratamiento específico que incluye orientación dietética e insulina para la diabetes mellitus gestacional leve, redujo el riesgo de morbilidad

⁹ Seely E, Zera C. Gestational diabetes mellitus. BestPractice [Internet]. Actualizado Enero 12, 2018. [Consultado 31 de enero de 2018]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>



materna y perinatal, aunque se ha asociado con un riesgo mayor de inducción de trabajo de parto. Esta revisión no encontró evidencia sólida sobre la mejor opción de tratamiento y concluyó que es necesario continuar con la investigación para evaluar el impacto de diferentes formas de tratamiento intensivo para la madre y el bebé a corto y largo plazo, que incluyen fármacos hipoglucémicos orales e insulina.

Tratamiento con insulina

- El inicio directo con insulina es adecuada en mujeres con hiperglicemia más grave, en especial las que tienen glucosa plasmática en ayunas $> 5.8\text{mmol/L}$ ($> 105\text{mg/dL}$) o valores postprandiales $> 11.1\text{mmol/L}$ ($> 200\text{mg/dL}$).
- Las pacientes con diabetes gestacional y glucemia fuera de los niveles aceptables tras una tentativa de terapia nutricional médica se les prescribe insulina. Algunos autores sugieren iniciar el tratamiento con insulina después de varios días si los objetivos glucémicos no han sido alcanzados.
- De acuerdo con el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), se debe considerar la terapia hipoglucémica, como la insulina, si los niveles objetivo de glucemia no se mantienen entre 1 a 2 semanas después de la introducción de cambios en la dieta y del inicio de ejercicios. Si hubiera sospecha de macrosomía fetal en los exámenes de ultrasonido, el tratamiento farmacológico también deberá ser considerado en el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional.
- El American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomienda guías de práctica clínica para la iniciación de la insulina cuando la glucosa plasmática en ayunas es $>5.3\text{mmol/L}$ ($>95\text{mg/dL}$), la glucosa plasmática postprandial en 1 hora es >7.2 a 7.8mmol/L (>130 a 140mg/dL) o la glucosa plasmática postprandial en 2 horas es $>6.7\text{mmol/L}$ ($>120\text{mg/dL}$). Datos de ensayos clínicos aleatorizados controlados apoyan estos criterios.
- Las necesidades de insulina son altamente variables, los requisitos aumentan a lo largo del embarazo y corresponde a un promedio de 0.8 unidades/kg/día en el primer trimestre, 1.0 unidad/kg/día en el segundo trimestre y 1.2 unidades/kg/día en el tercer trimestre.
- El tratamiento con insulina requiere un ajuste de la dosis altamente individualizado. Para la hiperglucemia aislada en ayunas, un abordaje útil es iniciar con 10 unidades de insulina de acción prolongada NPH al acostarse y luego ajustar la dosis para alcanzar una glucemia en ayunas de $<5.3\text{mmol/L}$ ($>96\text{mg/dL}$).
- Para tratar la hiperglucemia postprandial, un abordaje es utilizar la insulina de acción prolongada una o dos veces al día, con insulina prandial de acción corta (ejm. lispro, aspart) ajustada para alcanzar los objetivos glucémicos.
- Las insulinas humanas (y no de origen animal) son las más estudiadas y son clasificadas por la FDA en la categoría de riesgo B para uso en el embarazo. Cada vez más evidencias sugieren que las insulinas análogas de acción rápida lispro y aspart también son seguros durante el embarazo (clase B de la FDA). Estas insulinas de acción rápida ofrecen una mayor comodidad y mejor control postprandial; sin embargo, hay poca información para respaldar la superioridad de cualquier tipo de análogo de insulina durante o fuera del embarazo.
- Aunque hay una experiencia más limitada con la insulina detemir de acción prolongada, está se encuentra clasificada como clase B de la FDA para el tratamiento de la diabetes en el embarazo.
- La experiencia en el embarazo con la insulina glulisina de acción rápida y la insulina glargina de acción prolongada es limitada, y éstos análogos de insulina deben usarse cuando se cree que el beneficio supera el riesgo en comparación con otras insulinas (clasificadas por la FDA como categoría C en el embarazo).
- Una revisión de la literatura sobre el uso de la insulina glargina en el embarazo reveló que este fármaco no parece tener actividad mitogénica más intensa en comparación con la de la insulina humana nativa, ni tampoco resultados adversos consistentes e identificables en la madre o en el feto (incluido el primer trimestre). Su transferencia transplacentaria parece ser insignificante (aunque es posible que la insulina glargina, que se liga a anticuerpos, pueda llegar al compartimiento fetal).

Opciones primarias

- » insulina isófana humana (NPH)
- o-
- » insulina detemir
- Y--
- » insulina lispro
- o-
- » insulina asparta

Dynamed¹⁰

Indicaciones para la terapia farmacológica

- Si es necesario utilizar medicamentos, la insulina es el tratamiento preferido para la diabetes gestacional.
- Aunque la insulina es el medicamento preferido para la diabetes gestacional, se puede considerar el uso de metformina y glibenclamida.
 - La metformina es una opción razonable de segunda línea para las mujeres que rechazan el tratamiento con insulina o si la mujer no podrá administrarse la insulina de manera segura.
 - Glibenclamida no se recomienda como opción de primera línea.
- No suspenda el uso de corticoides para mejorar la madurez pulmonar debido al diagnóstico de diabetes mellitus gestacional; si se usa controle de cerca la necesidad de agregar insulina temporalmente o aumentar la dosis de insulina.

Terapia con insulina

- La insulina humana y los análogos de insulina de acción rápida tienen evidencia de seguridad y eficacia.
- No hay evidencia de superioridad de una insulina específica o de un régimen de insulina en diabetes mellitus gestacional.
- Dosificación de insulina:
 - Enfoques basados en la opinión de expertos incluyen:
 - ♦ Comenzar con una dosis única de insulina NPH para la hora de acostarse (dosis inicial habitual de 0.2 unidades/kg de peso corporal) en respuesta a los niveles elevados de glucosa en ayunas.
 - ♦ Use inyecciones de insulina de acción corta para cubrir la hiperglucemia postprandial.
 - Si se presenta hiperglucemia en ayunas y postprandial, pueden usarse inyecciones múltiples que combinen insulina de acción intermedia e insulina de acción corta (dosis generalmente de 0.7-1 unidad/kg/día).
 - ♦ 50% como insulina NPH.
 - ♦ El resto como insulina lispro o asparta antes de las comidas según sea necesario.
- La insulina detemir se encuentra en la categoría B de embarazo, según un estudio en mujeres embarazadas con diabetes tipo 1, pero no se estudió en diabetes gestacional.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

INTERNACIONALES

ESTADOS UNIDOS (2017)¹¹

El American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) en su boletín de prácticas para el manejo clínico de obstetras y ginecólogos en la diabetes mellitus gestacional, señala:

¹⁰ DynaMed powered by EBSCOhost®. Gestational diabetes mellitus (GDM) [En línea]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

¹¹ ACOG Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. Obstet. Gynecol. 2017, 13, e17–e31.



¿Qué tratamientos farmacológicos son efectivos en el manejo de la diabetes mellitus gestacional?

Se recomienda el tratamiento farmacológico cuando los objetivos de glucosa no se pueden lograr consistentemente a través de la terapia de nutrición y ejercicios. Sin embargo, una revisión sistemática no encontró evidencia concluyente de un valor umbral específico en el que se deba iniciar tratamiento médico.

Históricamente se ha considerado que la insulina es la terapia estándar para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional en los casos refractarios a la terapia nutricional y ejercicios, y esto ha seguido siendo reforzado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA).

La insulina que no atraviesa la placenta, puede lograr un control metabólico estricto y tradicionalmente se ha agregado a la terapia nutricional si los niveles de glucosa en sangre en ayunas son consistentemente mayores o iguales a 95mg/dL, si los niveles de 1 hora son consistentemente mayores o iguales a 140mg/dL, o si los niveles de 2 horas son consistentemente mayores o iguales a 120mg/dL. Estos umbrales en gran parte se han extrapolado de las recomendaciones para el manejo del embarazo en mujeres con diabetes preexistentes.

Si se usa insulina, la dosis total inicial típica es de 0.7 – 1.0 unidades/kg/día, administrada en dosis divididas. En los casos en que hay hiperglucemia en ayunas y postprandial, se administra un régimen de múltiples inyecciones con insulina de acción prolongada o de acción intermedia en combinación con insulina de acción corta. Sin embargo, si solo hay valores anormales aislados en un momento específico del día, se prefiere enfocar el régimen de insulina para corregir la hiperglucemia específica. Por ejemplo, en mujeres con valores elevados de glucosa en ayunas, la administración nocturna de insulina de acción intermedia, como la insulina NPH, puede ser adecuada. De manera similar, en mujeres con valores elevados solo en el postprandial, la insulina de acción corta antes del desayuno puede ser la única insulina necesaria.

Independientemente de la dosis inicial, los ajustes de dosis posteriores deben individualizarse de acuerdo con los niveles de glucosa en sangre monitoreados por la mujer en determinados momentos del día.

Para la insulina de acción prolongada e intermedia, la insulina NPH ha sido el pilar principal, pero recientemente se ha descrito a la insulina glargina y detemir para el uso de acción prolongada. Para la insulina de acción corta, los análogos de insulina, como la insulina lispro y la insulina aspart, se han usado en embarazo y estos análogos de insulina no atraviesan la placenta. La insulina lispro y la insulina aspart se deben usar preferentemente sobre la insulina regular porque ambas tienen un inicio de acción más rápido, lo que permite que el paciente administre su insulina en el momento de la comida en lugar de 10-15 minutos antes de una comida anticipada. Esto proporciona un mejor control glucémico y ayuda a evitar los episodios de hipoglucemia a partir de los errores en el tiempo.

ESTADOS UNIDOS (2017)¹²

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) en su guía de práctica clínica para el manejo de la diabetes, hace las siguientes recomendaciones:

Diabetes Mellitus Gestacional

- La diabetes mellitus gestacional aumenta el riesgo de macrosomía, complicaciones en el nacimiento y diabetes materna después del embarazo.
 - Los riesgos aumentan con la hipoglucemia progresiva.

¹² American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2017. Diabetes Care. 2017;39(suppl 1):S1-S135



- El riesgo se puede reducir con la dieta, la actividad física y el asesoramiento sobre el estilo de vida.
- Manejo del estilo de vida.
 - Nutrición médica, actividad física, control de peso.
- Terapia farmacológica:
 - Insulina (primera línea)
 - ♦ Requiere de una titulación frecuente para que coincida con los requisitos cambiantes.
 - ♦ Se recomienda la remisión a un centro especializado.
 - ♦ La mayoría de las insulinas son de categoría B; glargina, glulisina y degludec son de categoría C.
 - Sulfonilureas
 - ♦ Puede ser inferior a la insulina y a la metformina, debido a un mayor riesgo de hipoglucemia neonatal y macrosomía.
 - ♦ Sin datos de seguridad a largo plazo.
 - Metformina
 - ♦ Puede ser preferible a la insulina para la salud materna si se puede controlar la hiperglicemia.
 - ♦ Puede aumentar el riesgo de prematuridad.
 - ♦ Menor hipoglucemia y aumento de peso.
 - ♦ Se desconoce los resultados a largo plazo en la descendencia.

REINO UNIDO (2015)¹³

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en su guía de práctica clínica "*La diabetes en el embarazo: manejo desde la preconcepción hasta el periodo postnatal*", sobre el manejo de la diabetes gestacional indica:

- Explicar a las mujeres con diabetes gestacional:
 - Sobre las implicancias (tanto a corto como a largo plazo) del diagnóstico para ella y el bebé.
 - Que un buen control de la glucemia durante el embarazo reducirá el riesgo de macrosomía fetal, trauma durante el parto (para ella y su bebé), inducción de parto y/o cesárea, hipoglucemia neonatal y muerte perinatal.
 - Este tratamiento incluye cambios en la dieta y ejercicios, y podría incluir medicamentos.
- Enseñar a las mujeres con diabetes gestacional acerca del automonitoreo de la glucosa en sangre.
- Usar el mismo nivel objetivo de glucosa en plasma capilar para las mujeres con diabetes gestacional que para mujeres con diabetes preexistente.
- Adaptar la terapia hipoglucemiante al perfil de glucosa en sangre y las preferencias de la mujer con diabetes gestacional.
- Ofrecer a las mujeres consejos sobre los cambios en la dieta y el ejercicio en el momento del diagnóstico de la diabetes gestacional.
- Aconsejar a las mujeres con diabetes gestacional que consuman una dieta saludable durante el embarazo, y enfatizar que los alimentos con un índice glucémico bajo deberían reemplazar a aquellos con un índice glucémico alto.
- Derivar a todas las mujeres con diabetes gestacional a un dietista.
- Aconsejar a las mujeres con diabetes gestacional que hagan ejercicios regularmente (como caminar durante 30 minutos después de una comida) para mejorar el control de la glucosa en sangre.
- Ofrecer el uso de metformina a las mujeres con diabetes gestacional si los objetivos de glucosa en sangre no se cumplen con los cambios de dieta y ejercicios en 1-2 semanas.
- Ofrecer insulina en lugar de la metformina a mujeres con diabetes gestacional si la metformina está contraindicada o es inaceptable para la mujer.

¹³ Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [en línea]. 2015 [Fecha de consulta: febrero 2018]. URL disponible en: <http://www.nice.org.uk/>

- Ofrecer la adición de insulina a los tratamientos de cambio de la dieta, ejercicio y metformina para las mujeres con diabetes gestacional si no se alcanzan los objetivos de la glucosa en sangre.
- Ofrecer tratamiento inmediato con insulina, con o sin metformina, así como cambios en la dieta y ejercicio, a mujeres con diabetes gestacional que tienen un nivel de glucosa plasmática en ayunas de 7.0mmol/L o más en el momento del diagnóstico.
- Considerar el tratamiento inmediato con insulina, con o sin metformina, así como cambios en la dieta y ejercicio, para las mujeres con diabetes gestacional que tienen un nivel de glucosa en plasma en ayunas de entre 6.0 y 6.9mmol/L si hay complicaciones como macrosomía o hidramnios.
- Considerar la glibenclamida para mujeres con diabetes gestacional:
 - En los que los objetivos de glucosa en sangre no se alcanza con la metformina pero que disminuyen el tratamiento con insulina o,
 - Que no puede tolerar la metformina.

Seguridad de los medicamentos para la diabetes antes y durante el embarazo

- Se puede recomendar a las mujeres con diabetes que usen metformina como un complemento o alternativa a la insulina en el periodo preconcepcional y durante el embarazo, cuando los probables beneficios del control de glucosa en sangre superan el potencial de daño. Todos los demás medicamentos orales hipoglucemiantes deben suspenderse antes del embarazo y sustituir con insulina.
- Tener en cuenta que los datos de los ensayos clínicos y otras fuentes no sugieren que los análogos de insulina de acción rápida (aspart y lispro) afecten negativamente el embarazo o la salud del feto o del bebé recién nacido.
- Usar insulina isofánica (NPH) como primera opción para la insulina de acción prolongada durante el embarazo. Considerar continuar el tratamiento con análogos de insulina de acción prolongada (insulina detemir o insulina glargina) en mujeres con diabetes que hayan establecido un buen control de la glucosa en sangre antes del embarazo.

CANADA (2013)¹⁴

El Comité de Expertos de la Asociación Canadiense de Diabetes en su guía de práctica clínica de diabetes y embarazo, sobre el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional indica:

Terapia farmacológica

Insulina:

- Si las mujeres con diabetes mellitus gestacional no alcanzan los objetivos glucémicos dentro de las 2 semanas solo con terapia nutricional, se debe iniciar la terapia con insulina.
- En algunos casos, la evaluación del crecimiento fetal por ultrasonido temprano en el tercer trimestre se puede utilizar para guiar el tratamiento.
- El uso de insulina para alcanzar objetivos glucémicos ha demostrado reducir la morbilidad fetal y materna.
- Se han utilizado diversos protocolos, siendo las inyecciones múltiples las más efectivas.
- Por lo general, la insulina debe ajustarse continuamente para alcanzar los objetivos glucémicos, aunque los análogos de bolo de acción rápida aspart y lispro pueden ayudar a alcanzar los objetivos postprandiales sin causar hipoglucemia grave.
- No se ha demostrado mejorías en los resultados fetales con el uso de aspart o lispro en comparación con la insulina regular.
- Un análisis revela que la glargina es segura durante el embarazo y puede considerarse una opción para las pacientes embarazadas.
- Una revisión canadiense de análogos basales de acción rápida y de acción prolongada en diabetes mellitus gestacional para el control glucémico e hipoglucemia no mostró superioridad.

¹⁴ Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical Practice Guidelines, Diabetes and Pregnancy. Can J Diabetes 37 (2013) S168eS183

Recomendaciones

- Las mujeres con diabetes mellitus gestacional deben:
 - Esforzarse para lograr valores de glucosa objetivo
 - ♦ Glucosa plasmática en ayunas <5.3mmol/L
 - ♦ Postprandial de 1 hora <7.8mmol/L
 - ♦ Postprandial de 2 horas <6.7mmol/L
 - Realizar frecuentemente la automonitorización de la glucosa en sangre, tanto en ayunas como postprandialmente, para alcanzar objetivos glucémicos y mejorar los resultados del embarazo.
 - Evitar la cetosis durante el embarazo.
- Recibir asesoramiento nutricional de una dietista durante el embarazo y postparto. Las recomendaciones para el aumento de peso durante el embarazo deben basarse en el índice de masa corporal pre-grávido.
- Si las mujeres con diabetes mellitus gestacional no alcanzan los objetivos glucémicos dentro de las 2 semanas solo con terapia nutricional, se debe iniciar el tratamiento con insulina.
- Se debe usar terapia insulínica en forma de inyecciones múltiples.
- La insulina análoga en bolo de acción rápida se puede usar con respecto a la insulina regular para el control de la glucosa postprandial, aunque los resultados perinatales son similares.
- Para las mujeres que no se adhieren o que rechazan la insulina, puede usarse glibenclamida o metformina como agentes alternativos para el control glucémico. El uso de agentes orales en el embarazo no está indicado en la "etiqueta" y debe discutirse con el paciente.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

En la estrategia búsqueda realizada en PubMed para responder a la pregunta clínica: *¿En mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional, el manejo con el esquema de insulina detemir es más efectivo y seguro que el esquema con insulina humana cristalina o insulina NPH para disminuir la morbimortalidad materna y fetal?*; se encontraron 32 artículos, de estos 3 son meta-análisis/revisiones sistemáticas y 4 ECAs. Ninguno de los meta-análisis/revisiones sistemáticas respondió la pregunta clínica y de los ECAs uno se procede a su revisión en el presente informe.

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron meta-análisis y revisiones sistemáticas que respondan a la pregunta clínica.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

HERRERA K.¹⁵(2015)

Herrera K et al, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, controlado de no inferioridad con el objetivo de determinar si la insulina detemir no es inferior a la insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional y diabetes mellitus tipo 2 en el embarazo.

Fueron elegibles para el estudio, mujeres embarazadas con gestación simple o gemelar, ya sea con diabetes mellitus tipo 2 pre-existente o diabetes mellitus gestacional, que necesitaban tratamiento médico. La diabetes mellitus gestacional fue diagnosticada en base a una prueba positiva de tolerancia a la glucosa de 100g en 3 horas o una prueba de tolerancia a la glucosa de 2 horas con 75g.

¹⁵ Herrera KM, Rosenn BM, Foroutan J, et al. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. Am J Obstet Gynecol 2015;213:426.e1-7



Durante el periodo de estudio (marzo 2013 a octubre 2014), 740 mujeres fueron reclutadas al programa de diabetes en el embarazo, de ellas 635 mujeres fueron excluidas, dejando a 105 mujeres para ser aleatorizadas (53 en el grupo de insulina NPH y 52 en el grupo de insulina detemir).

De los 52 pacientes del grupo con insulina detemir fueron excluidas 10 pacientes (6 pacientes no recibieron el fármaco asignado ya que tenían una reacción alérgica, 2 pacientes se perdieron durante el seguimiento y 2 suspendieron el tratamiento con detemir debido a una preferencia personal y cambiaron a un régimen hipoglucémico oral o terapia de dieta) esto dejó a 42 pacientes para el análisis.

En el grupo de insulina NPH, de los 53 pacientes 51 recibieron el tratamiento asignado y 2 no, ya que su seguro no cubría NPH, de ellos dos pacientes se perdieron durante el seguimiento, cuatro pacientes interrumpieron NPH y cambiaron a dieta o hipoglucemiantes orales, esto dejó con 45 pacientes para el análisis.

Patient demographics		
Demographic	IDet, n = 42	NPH, n = 45
Age, y	35 [31–38]	35 [32–38]
Race		
White	11 (26%)	17 (38%)
Black	7 (17%)	5 (11%)
Hispanic	12 (29%)	15 (33%)
Native American/Alaskan	12 (29%)	6 (13%)
Biracial/multiracial	0 (0%)	0 (0%)
Other	0 (0%)	2 (4%)
T2DM	7 (17%)	7 (16%)
GDM in previous pregnancies	8 (19%)	9 (20%)
Multiple gestation	2 (5%)	3 (7%)
Polycystic ovary syndrome	5 (12%)	12 (27%)
Chronic hypertension	5 (12%)	6 (13%)
Renal disease	1 (2%)	5 (11%)
Thyroid disease	6 (14%)	8 (18%)

Los resultados del estudio señalan:

- No hubo diferencias significativas en los niveles medios de glucosa en sangre entre los grupos de detemir y NPH ($105,5 \pm 10.0$ vs 107.4 ± 7.1 mg/dL, $p=0.2937$).
- El porcentaje de pacientes que lograron el control total de la glucosa fue 67% para detemir frente a 78% con NPH.
- Además no hubo diferencias entre detemir y NPH en los niveles medios de ayuno: 101.2 ± 9.2 vs 99.3 ± 8.8 mg/dL, $p=0.4598$
- Glucosa postprandial: (115.2 ± 9.6 vs 113.4 ± 9.0 p=0.3879)

Los autores del estudio concluyeron indicando que la insulina detemir no es inferior a la insulina NPH para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional y la diabetes mellitus tipo 2 en el embarazo.

TABLE 2

Per protocol analysis: glucose concentrations (mg/dL) during treatment with insulin

Mean BG	IDet, n = 42	NPH, n = 45	Difference	P value	1-sided upper 95% confidence limit
Overall BG	109.5 ± 10.0	107.4 ± 7.1	2.1	.2937	5.5
Fasting BG	100.7 ± 10.1	97.3 ± 7.4	3.4	.1093	6.9
Postprandial BG	115.2 ± 10.2	112.9 ± 8.9	2.3	.3204	6.0
Median BG^a					
Overall BG	103.3 [100.0–116.3]	103.7 [99.6–108.6]	-0.4	.8542	3.0
Fasting BG	92.2 [88.5–100.3]	91.3 [87.0–95.3]	0.9	.5476	3.3
Postprandial BG	108.8 [104.0–120.6]	108.7 [103.0–115.4]	0.1	.9550	4.8
Mean BG excluding T2DM patients					
	IDet, n = 35	NPH, n = 38			
Overall BG	107.3 ± 8.3	107.2 ± 7.2	0.1	.9503	3.4
Fasting BG	97.4 ± 8.1	96.8 ± 7.3	0.6	.7642	3.9
Postprandial BG	113.3 ± 9.1	112.1 ± 8.5	1.2	.5870	5.1

Data presented as least squares mean ± SD compared using mixed effects model.

BG, blood glucose; IDet, insulin detemir; NPH, neutral protamine Hagedorn; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

^a Presented as median [interquartile range] compared using simplex algorithm via quantile regression.

Herrera. Insulin detemir vs NPH for treatment of diabetes. Am J Obstet Gynecol 2015.

TABLE 3

Intention-to-treat analysis: glucose concentrations (mg/dL) during treatment with insulin

Mean BG	IDet, n = 50	NPH, n = 51	Difference	P value	1-sided upper 95% confidence limit
Overall BG	109.6 ± 9.3	108.3 ± 7.5	1.3	.4598	4.4
Fasting BG	101.2 ± 9.2	99.3 ± 8.8	1.9	.3347	5.8
Postprandial BG	115.2 ± 9.6	113.4 ± 9.0	1.8	.3879	5.2

Data presented as least squares mean ± SD compared using mixed effects model.

BG, blood glucose; IDet, insulin detemir; NPH, neutral protamine Hagedorn.

Herrera. Insulin detemir vs NPH for treatment of diabetes. Am J Obstet Gynecol 2015.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. ENSAYOS CLÍNICOS

HERRERA K.¹⁶ (2015)

En el estudio realizado por Herrera K et al, con el objetivo de determinar si la insulina detemir no es inferior a la insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional y diabetes mellitus tipo 2 en el embarazo, encontraron los siguientes resultados de seguridad:

- No hubo diferencias en los resultados perinatales, incluidos el peso al nacer, edad gestacional al momento del parto, el puntaje de Apgar y la hipoglucemia neonatal.
- Comparado con el tratamiento con NPH, el uso de detemir se asoció con un menor número de eventos hipoglucémicos sintomáticos (102 frente a 28, p<0.001) y bioquímicos por semana (136 frente a 26, p<0.001); sin embargo, no hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes con hipoglucemia (36% frente a 26%, p=0,34).

¹⁶ Herrera KM, Rosenn BM, Foroutan J, et al. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. Am J Obstet Gynecol 2015;213:426.e1-7

TABLE 5
Hypoglycemic events

Variable	IDet, n = 42	NPH, n = 45	P value
Patients with ≥ 1 symptomatic event ^a	11 (26%)	16 (36%)	.3454
Patients with ≥ 1 symptomatic nocturnal event	2/11 (18%)	8/16 (50%)	.1241
Patients with ≥ 1 biochemical event ^b	14 (33%)	27 (60%)	.0128
Mean no. of symptomatic events/patient	0.67 \pm 1.37	2.27 \pm 5.31	.0245
Mean no. of biochemical events/patient	0.62 \pm 1.15	3.02 \pm 5.57	< .0001
No. of symptomatic events	28	102	
Symptomatic weekly event rate	0.08	0.21	< .0001
No. of biochemical events	26	136	
Biochemical weekly event rate	0.07	0.28	< .0001

Data presented as n (%) compared using χ^2 test. Mean events/patient \pm SD were compared using negative binomial regression model. Weekly rates were compared using Poisson regression model.

IDet, insulin detemir; NPH, neutral protamine Hagedorn.

^a Symptomatic events = at any blood glucose; ^b Biochemical events = glucose <60 mg/dL regardless of presence or absence of symptoms.

Herrera. Insulin detemir vs NPH for treatment of diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2015.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. CONSUMO

Los consumos de insulina detemir reportadas por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud¹⁷ de diciembre 2016 a noviembre 2017 (12 meses) es de 3866 unidades, se desconoce la indicación médica del consumo de este medicamento en los establecimientos de salud.

REGIÓN	ESTABLECIMIENTO	CONSUMO
CUSCO	HOSPITAL DE APOYO DEPARTAMENTAL CUSCO	421
HUÁNUCO	HOSPITAL DE TINGO MARIA	19
HUANCAVELICA	HOSPITAL REGIONAL ZACARIAS CORREA VALDIVIA	342
LA LIBERTAD	HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO	1331
PIURA I	HOSPITAL DE LA AMISTAD PERU	142
LIMA REGIÓN	HOSPITAL REZOLA	1208
LIMA METROPOLITANA	HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE	146
LIMA METROPOLITANA	HOSPITAL DE APOYO SANTA ROSA	4
LIMA METROPOLITANA	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO	15
LIMA METROPOLITANA	HOSPITAL NACIONAL SERGIO E. BERNALES	238
TOTAL		3866

¹⁷ DIGEMID/MINSA. Análisis detallado de la disponibilidad de P.F., D.M. Y P.S. Unidad Funcional de Acceso a Medicamentos- DIGEMID



b. COSTOS

	Coste del tratamiento y comparación con otras alternativas		
	Insulina detemir 100UI/mL inyectable	Insulina humana 100UI/mL inyectable	Insulina NPH 100UI/mL inyectable
Posología	Dosis diaria total inicial: 0.2 a 0.6 unidades/kg/día en dosis divididas	Dosis diaria total inicial: 0.2 a 0.6 unidades/kg/día en dosis divididas	Dosis diaria total inicial: 0.2 a 0.6 unidades/kg/día en dosis divididas
Precio unitario S/.	60.46¹⁸	9.58¹⁹	9.04²⁰

IX. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia respecto al medicamento Insulina detemir inyectable para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), por no existir hasta el momento de la evaluación de este medicamento, suficiente evidencia disponible que muestre mayores beneficios de eficacia, seguridad y costos que las alternativas existente en el PNUME vigente.

¹⁸ Unidad Funcional de Acceso a Medicamentos-DIGEMID. Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. Establecimiento de salud del MINSA Diciembre 2016 a noviembre 2017. Mediana del Precio de Operación.

¹⁹ Unidad Funcional de Acceso a Medicamentos-DIGEMID. Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. Establecimiento de salud del MINSA Diciembre 2016 a noviembre 2017. Mediana del Precio de Operación.

²⁰ Unidad Funcional de Acceso a Medicamentos-DIGEMID. Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. Establecimiento de salud del MINSA Diciembre 2016 a noviembre 2017. Mediana del Precio de Operación.