

11217

88  
2EJ



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

**MACROSOMIA FETAL EN PACIENTES CON FACTORES  
PREDISPONENTES DIRECTOS PARA DIABETES CON  
CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA NORMAL:  
UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**P R E S E N T A :**

**DR. SAUL MALOUL COHEN**

Tutor: Dr. Valentín Ibarra Chavarría



INPer

MEXICO, D. F.

1995



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

MACROSOMIA FETAL EN PACIENTES CON FACTORES PREDISPONENTES DIRECTOS PARA DIABETES CON CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA NORMAL: UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

DR. SAMUEL KARCHMER K.  
DIRECTOR GENERAL DE INVESTIGACIONES Y PROFESOR VICERRECTOR

DR. JESÚS HERRERA SEGURA  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA Y EDUCADOR PROFESIONAL

T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
P R E S E N T A :  
DR. SAUL MALOUL COHEN

Tutor: Dr. Valentín Ibarra Chavarría



INPer

MEXICO, D. F.

1995

## **AGRADECIMIENTO:**

**A los Drs.  
Valentín Ibarra Chavarría  
y  
Antonio Barranco Jaubert  
por su asesoría en la elaboración del  
presente trabajo...**

**A los técnicos del área de Química del INPer  
quienes, con su dedicado trabajo  
permitieron la elaboración de ésta tesis**

**A Daniel  
por su ayuda e inventiva...**

## **DEDICATORIA**

**A mis Padres, Pola y José**

**A mis Hermanos, Marilyn, Vicky y Debbie**

**A mis Tíos, Ivette y Jacobo**

**A mis Amigos...**

## **INDICE**

<b>INTRODUCCION .....</b>	<b>1</b>
<b>I. Metabolismo Materno en el Embarazo.....</b>	<b>1</b>
<b>II. Metabolismo de Carbohidratos: Placentario, Fetal y Neonatal.....</b>	<b>3</b>
<b>III. Macrosomía Fetal .....</b>	<b>3</b>
<b>IV. Factores de Riesgo que Requieren Pruebas para Diabetes en el Embarazo ...</b>	<b>7</b>
<b>V. Criterios de Pruebas para Diabetes Gestacional .....</b>	<b>7</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>9</b>
<b>MATERIAL Y METODO .....</b>	<b>10</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>11</b>
<b>DISCUSION .....</b>	<b>13</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>16</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>17</b>

## **INTRODUCCION:**

La macrosomía fetal es una de las principales condiciones predisponentes para un mal resultado perinatal.

La identificación oportuna de factores predisponentes para la presentación de ésta condición nos ayudará a prevenir sus consecuencias.

En cuanto al valor clínico de la curva de tolerancia a la glucosa oral para el diagnóstico de diabetes gestacional, todavía no se ha definido claramente el intervalo gestacional y el número de pruebas más adecuado para la realización de la misma. En el presente estudio, mediante la realización de una sola curva de tolerancia a la glucosa oral entre las semanas 24 y 28 de gestación, se pretende diagnosticar a las pacientes verdaderamente diabéticas gestacionales y excluirlas, para así identificar el riesgo de macrosomía fetal en pacientes con factores predisponentes directos para diabetes y con curva de tolerancia a la glucosa normal, y de ser estadísticamente significativo, establecer y postular posibles causas de éste hallazgo.

Antes de adentrarnos al mismo estudio, explicaremos algunos conceptos importantes sobre el tema.

El crecimiento fetal normal es el resultado final de múltiples factores, incluyendo la herencia, la nutrición materna antes y después de la concepción, la homeostasis del medio intrauterino, las interacciones metabólicas y hormonales entre madre, placenta y feto, y mecanismos aún no bien dilucidados.<sup>1</sup>

### **I. Metabolismo Materno en el Embarazo:**

#### **A. En el Embarazo Normal:**

En esta ocasión nos referiremos básicamente al metabolismo de los carbohidratos. En las primeras semanas del embarazo se ve rápidamente afectado el metabolismo materno de los carbohidratos por una elevación en los niveles séricos de estrógeno y progesterona, lo cual culmina en hiperplasia de la célula beta-pancreática, aumento de la secreción de insulina, e identificación de la sensibilidad tisular a ésta hormona. Estas alteraciones metabólicas son anabólicas y estimulan el aumento del depósito de glucógeno tisular. Aumenta la utilización de glucosa periférica y disminuyen sus niveles plasmáticos en ayunas en cerca de 10% hacia la mitad o final del primer trimestre, es decir, antes de que exista en el feto una necesidad sustancial de este nutriente.

Durante la segunda mitad del embarazo, el metabolismo materno de los carbohidratos es sometido a estrés por elevación en los niveles de somatomamotropina coriónica placentaria y otras hormonas esteroides y proteínicas sintetizadas por la placenta. Los niveles en plasma de prolactina, cortisol y glucagón son también más altos al final del embarazo. La suma de éstos cambios hormonales origina resistencia discreta a la insulina, movilización de depósitos hepáticos de glucógeno, aumento en la producción de glucosa hepática, y estrés en cuanto a tolerancia normal a la glucosa en estado de alimentación. En general, éstas alteraciones metabólicas facilitan la anabolía durante periodos de alimentación, pero son catabólicas en los periodos post-prandial y nocturno de ayuno con niveles más bajos de glucosa post-absorción que en mujeres no grávidas. Las mujeres embarazadas normales conservan los niveles plasmáticos de glucosa dentro de límites estrechos durante el día.<sup>2</sup>

#### **B. En Pacientes Diabéticas:**

En diabéticas embarazadas, todos los ajustes fisiológicos maternos que acabamos de describir se superponen a las anomalías metabólicas de la diabetes.

El transporte de combustibles maternos al feto requiere metabolismo intermedio normal de la placenta y un aporte también normal de sustratos desde el plasma materno. Como la diabetes puede producir concentraciones netamente anormales de glucosa materna, ácidos grasos libres, triglicéridos, aminoácidos, estradiol o insulina, estas perturbaciones del medio metabólico endocrino materno pueden a su vez alterar la actividad de enzimas del metabolismo intermedio de la placenta.

La modulación placentaria de combustible podría ser completamente distinta en mujeres con diabetes tipo I, en comparación al tipo II o gestacional. Y por otra parte, la descripción de estos mecanismos en embarazos humanos tiene obvias implicaciones para el crecimiento fetal, exceso nutricional o privación in útero.

En las mujeres grávidas con Diabetes mellitus tipo I existe deficiencia de insulina, y por tanto, dependen de ella y son especialmente propensas a cetosis. Con el tiempo estas pacientes pueden mostrar disminución en los niveles plasmáticos de hormonas contrarreguladoras durante episodios de hipoglicemia (noradrenalina, glucagón, cortisol, hormona del crecimiento) y no presentan síntomas premonitorios o tardíos de hipoglicemia antes de la pérdida de la conciencia con niveles de glicemia inferiores a 30 mg/dl.

Durante el embarazo, las mujeres con Diabetes mellitus tipo II no son dependientes de insulina ni propensas a cetosis. Estas pacientes tienen niveles circulantes normales o altos de insulina y péptido C, que pueden

medirse por radioinmunovaloración. En estas pacientes existe también una demora en la liberación de insulina después de estimulación con una comida o glucosa, y además, acentuación de la bien definida resistencia de la célula blanco a insulina, la cual es característica de esta forma de diabetes.

En cuanto a la Diabetes gestacional, tenemos que, el estrés metabólico del embarazo, junto con el crecimiento de la placenta y el feto puede culminar en menoscabo de la tolerancia materna a los carbohidratos.<sup>2</sup>

### C. Estado Metabólico Materno y Crecimiento Fetal:

Los conocimientos actuales de la influencia de las hormonas y factores del crecimiento de la madre sobre los factores de crecimiento del feto son extremadamente limitados. Se han efectuado observaciones importantes en varios modelos animales, pero existen muchos problemas metodológicos y éticos que impiden la valoración directa del feto humano.

Sara y cols, Underwood y D'Ercole, Milner y Hill, Glauckman y Liggins, y Lai y Guyda, han publicado recientemente magníficos y oportunos informes sobre el papel que los péptidos relacionados con insulina y otros factores del crecimiento tienen en el crecimiento fetal y neonatal.<sup>2</sup>

Milner y Hill han aportado pruebas de que la insulina en la vida fetal desempeña un doble papel. Las funciones de la célula beta-pancreática se inician hacia la décima semana de gestación. Afirmar éstos autores que la insulina, secretada posiblemente por estimulación aminoácida, actúa transformando un aporte satisfactorio de nutrientes en un ambiente anabólico en el interior del producto de la concepción, lo cual produce la síntesis y secreción de péptidos



estimulantes del crecimiento que a su vez actúan de una manera autocrina o paracrina sobre una amplia variedad de células. El factor I de crecimiento de la insulina (somatomedina C) y eritropoyetina pueden hallarse sometidos a tal control mientras, al parecer, el factor II no es influido por este mecanismo de control pero puede ser regulado o modulado por la placenta y las hormonas que secreta.<sup>2</sup>

En el último trimestre la célula beta fetal reacciona a la glucosa, y la insulina actúa como hormona glucorreguladora. Milner y Hill comparan al feto en esta etapa con un individuo que recibe nutrición parenteral total, quien es capaz de emitir respuestas endocrinas y metabólicas apropiadas ante perturbaciones del aporte alimenticio por esta vía. Para el feto, el resultado de la hipersecreción de la célula beta no es hipoglicemia, sino adiposidad, lo cual puede tener consecuencias para toda la vida.<sup>2</sup>

Al estimar las interacciones entre hormonas clásicas y factores del crecimiento en el desarrollo fetal, Underwood y D'Ercole consideran a los factores del crecimiento como hormonas mediadoras, reconociendo su papel en la mediación de acciones de las hormonas clásicas sobre los tejidos blancos.<sup>2</sup>

## II. Metabolismo de Carbohidratos Placentario, Fetal y Neonatal:

El metabolismo de la glucosa en la placenta y el feto se caracteriza por un balance bastante exacto entre el aporte de glucosa exógena por la madre y la placenta y la utilización fetal de glucosa. El índice o tasa de utilización de glucosa y su oxidación son determinados en gran medida por la concentración de glucosa materna y mediados en parte por insulina. Así, la glucosa e insulina actúan juntas para sustituir la oxidación de la glucosa por la de otros sustratos de energía y dirigir el carbono de la

glucosa al incremento de grasa, glucógeno y proteína. Después del nacimiento, la producción de glucosa endógena y su ingreso dietético (como glucosa o galactosa) permiten el mantenimiento del aporte de este azúcar. Sin embargo, en muchos casos es inexacto el balance entre ingreso, producción y utilización de glucosa en la transición de la vida intrauterina a la extrauterina, dando origen a hipoglicemia e hiperglicemia. En la actualidad ya pueden efectuarse mediciones básicas de los índices de producción y utilización de la glucosa en el feto, así como en el neonato, pero no se han medido los factores que producen perturbación en el aporte y utilización de glucosa, y en la regulación de las respuestas a éstas perturbaciones.<sup>3,4,5</sup>

## III. Macrosomía Fetal:

### A. En Pacientes No Diabéticas:

Cabe destacar que muchos de los recién nacidos macrosómicos son hijos de mujeres no diabéticas. Entre otros cuadros que a menudo ocasionan crecimiento excesivo del feto son: obesidad, multiparidad de la madre, embarazo posttérmino, y el nacimiento previo de un hermano que pesó más de 4000 g.<sup>4,5,6</sup>

### B. En Pacientes Diabéticas:

#### 1. Historia:

Allen, en 1939, fue el primero en señalar la relación entre la diabetes sacarina de la gestante y el recién nacido grande para la edad gestacional.

En 1959, Farquhar hizo la descripción clásica del hijo de una diabética, además del gigantismo y la visceromegalia, indicó que el niño era pletórico, recubierto abundantemente de unto sebáceo, con cara ancha y rojizo. El cordón umbilical y la placenta también eran gigantes.

#### 2. Definición:

La macrosomía como el peso neonatal que excede de un límite arbitrario, e investigadores distintos "límites" de corte en diversas cifras ponderales. Algunos han escogido 4000 g, otros utilizaron 4500 g, como peso neonatal que se observa aproximadamente en 1% de los embarazos. En varios estudios se definió al neonato macrosómico como aquel que pesa más de 4100 g, y en otros más, como el que pesaba 4536 g (10 libras) o más. Algunos investigadores subdividieron estas categorías en: Recién nacidos que pesaban más de 5000 g (a los que calificaron de extraordinariamente macrosómicos) y aquellos de entre 4500 y 4999 g (macrosómicos leves).

Como vemos, la clasificación de los hijos de madres diabéticas en macrosómicos o no, además de ser artificial es desorientadora, porque denota una distribución bimodal de los pesos neonatales. En realidad la distribución de éstos pesos es unimodal y se desplaza significativamente a la derecha de los límites de referencia, lo cual sugiere que, sea cual fuere el peso neonatal real, los hijos de diabéticas excedieron su potencial genético de crecimiento. Sin embargo, macrosomía es un término útil, porque define al grupo de sujetos que están expuestos a un mayor peligro de complicaciones perinatales, y la posibilidad de que éstas sean permanentes.<sup>6,7</sup>

En cuanto a la definición en mi concepto, la más acertada, práctica y significativa, es la del peso al nacer por arriba del percentil 90 para la edad gestacional.

### 3. Fisiopatología:

En las primeras fases del desarrollo fetal, el crecimiento del producto depende fundamentalmente del genoma. El crecimiento definitivo depende de muchos factores, y necesita de la transferencia constante de nutrimentos de madre a feto. Es influido por la disponibilidad de nutrimentos,

que depende de factores nutricionales maternos y del estado metabólico de la mujer. La captación de nutrimentos en la placenta y su transferencia al feto son fenómenos controlados por factores maternos, placentarios y fetales. La rapidez con que se transfieren al feto la glucosa y otros nutrimentos depende en grado extraordinario del gradiente de concentración a uno y otro lado de la placenta.

Durante la vida intrauterina, la insulina actúa como hormona estimulante del crecimiento. Los receptores de insulina están ya en el embrión en etapa incipiente; en el ratón se ha observado unión a insulina en el blastocisto antes de la implantación, y se identificó en el embrión de pollo insulina inmunorreactiva antes de que surgiera el primordio pancreático. En 1954, Pedersen postuló por primera vez un mecanismo fisiopatológico para explicar la macrosomía de hijos de diabéticas, lo que ahora se denomina hipótesis de hiperglicemia-hiperinsulinemia. Con arreglo a tal hipótesis, la hiperglicemia de la gestante ocasiona hiperglicemia e hiperinsulinemia fetales. La diabetes de la mujer se caracteriza no solo por las mayores concentraciones plasmáticas de glucosa a consecuencia de alteraciones en la homeostasia de carbohidratos en su organismo, sino también por mayores niveles séricos de ácidos grasos libres, triglicéridos y de los aminoácidos alanina, serina e isoleucina. El feto hiperinsulinémico utiliza el exceso de glucosa y aminoácidos para cubrir las mayores necesidades de crecimiento por parte de los tejidos insulinoinsensibles. La hipótesis de Pedersen, aceptada ampliamente, fue modificada después de la demostración de que pueden contribuir al hiperinsulinismo fetal otros nutrimentos que están en mayores concentraciones en la diabética y su feto, como los aminoácidos. Se pusieron modelos animales para estudiar el fenómeno. El crecimiento excesivo del feto se detectó en

monas rhesus en las que se indujo diabetes por estreptozotocina. Los hijos de las monas fueron macrosómicos y tuvieron una organomegalia selectiva que es característica de los hijos de diabéticas humanas. Estos productos, también mostraron hiperglicemia e hiperinsulinemia.<sup>4,17</sup>

La hiperinsulinemia fetal ocasiona mayor utilización de glucosa celular (que estimula el depósito de glucógeno hepático, mayor depósito y menor movilización de grasa), o incremento en la producción de proteínas. La insulina estimula la incorporación de aminoácidos en proteínas, y en las embarazadas diabéticas se advierte una mayor captación de aminoácidos por el feto, y aumento de la síntesis proteica, así como menor catabolia proteínica. En las últimas 12 semanas del embarazo, el feto de la diabética deposita 50 a 60% más de grasa que el hijo de la mujer no diabética. El patrón de consumo de grasa por parte de la diabética embarazada no guarda relación con la adiposidad ulterior del lactante.

La placenta humana es impermeable a la insulina libre, la insulina del feto y del líquido amniótico proveniente del producto.

Los estudios histológicos de los hijos macrosómicos de diabéticas indicaron que el mayor tamaño de las vísceras fetales es causado por un incremento del número de células y no por su simple agrandamiento. El mayor número de células es efecto de la insulina, y no del exceso de sustrato; la hiperinsulinemia fetal con concentraciones normales plasmáticas del sustrato metabólico, creado por la introducción de insulina a largo plazo, por goteo, en el feto de una mona gestante normal, produjo una organomegalia selectiva semejante a la observada en los hijos de diabéticas humanas. El crecimiento fetal excesivo clínicamente significativo en un embarazo complicado por diabetes de la

mujer se manifiesta más bien en el tercer trimestre. Sin embargo el control metabólico de la gestante tiene enorme influencia en el crecimiento fetal desde las primeras fases de la gestación. El control estricto de la glucosa sanguínea de la mujer entre las 20 y las 31 semanas de gestación aminor<sup>F</sup> significativamente la incidencia de macrosomía, en comparación con pacientes cuyo control fue de mediano a insatisfactorio. Los niveles de fructosamina sérica, metabolito utilizado como índice de la homeostasia de la glucosa aumentaron significativamente durante el primer trimestre de embarazo, en diabéticas insulino dependientes que dieron a luz neonatos macrosómicos, en comparación con las diabéticas que tuvieron hijos de peso normal. La mejoría sostenida en el control de la glicemia de la mujer durante el tercer trimestre, reflejada por valores menores de fructosamina y hemoglobina A 1, no evitó la macrosomía fetal.<sup>4,13,14,15,16</sup>

Cabe destacar que en el embarazo de la mujer diabética se combinan la acción del hiperinsulinismo fetal y el aporte patológico de nutrientes por alteración de la función y/o de la estructura placentaria para inducir sobrecrecimiento.

Se ha postulado, además, que la transferencia transplacentaria desde la madre, del complejo insulina-anticuerpo, constituye un mecanismo que contribuye a producir hiperinsulinismo fetal crónico.

Adicionalmente, se ha estudiado la intervención de otros factores. La somatomedina C (factor de crecimiento I, seudoinsulínico, IGF I) es un péptido de 7500 daltons, muy dependiente de la hormona de crecimiento hipofisiaria y estructuralmente similar a la proinsulina. El factor de crecimiento II (seudoinsulínico, IGF II) es menos dependiente de la hormona de crecimiento y más similar a la insulina. Las

somatomedinas estimulan el crecimiento de células fetales in vitro; éstas están dotadas de receptores específicos y se ha demostrado que existe correlación entre la concentración de somatomedinas en la sangre del cordón umbilical y el tamaño del recién nacido.

Se ha sugerido que la somatotrofina coriónica es el principal regulador de la producción de somatomedinas maternas, las que actuarían sobre receptores placentarios para regular el flujo de sustratos hacia el feto. La presencia de receptores en el lado fetal de la placenta indicaría que la somatomedina fetal provee una señal de retroalimentación que influye sobre el flujo de sustratos y sobre la producción de somatotropina coriónica. Esta hipótesis tiene importante implicancia en la comprensión del fenómeno de sobrecrecimiento y también en el de retardo del crecimiento intruterino.<sup>1,4,10,11,12,13,14,16,17,18</sup>

#### 4. Características Morfológicas de los Hijos de Madres Diabéticas:

La hiperinsulinemia fetal crónica hace que aumente el peso corporal total y surja organomegalia selectiva, como resultado de hipertrofia de tejidos insulinosensibles. Varios órganos son particularmente sensibles al efecto de la estimulación del crecimiento, propio de la insulina. El peso del corazón en hijos macrosómicos de diabéticas aumenta por una mayor masa de núcleos del miocardio, un mayor número de células, e incremento en las fibras miocárdicas. Además la hiperinsulinemia estimula la aparición de hepatomegalia, causa hiperplasia e hipertrofia de células del parénquima hepático y hematopoyéticas, y hay 63% más de citoplasma por célula. La hiperinsulinemia también estimula la hiperplasia del bazo, tino, suprarrenales y músculos estriados, por proliferación celular. El páncreas tiene mayor peso y hay abundancia y tamaño mayor de los islotes. Además los hijos de madres diabéticas tienen más grasa subcutánea en

cualquier punto de la escala ponderal neonatal que los hijos de madres no diabéticas. El feto no muestra afección de los tejidos que no son insulinosensibles. Unos cuantos reportes señalan disminución del peso cerebral en hijos de diabéticas, quizás como consecuencia de retardo de la maduración, según lo sugieren los patrones electroencefalográficos congruentes con inmadurez.<sup>4,15</sup>

#### 5. Peligros de la Macrosomía por Diabetes:

La morbimortalidad perinatal es más alta en el neonato macrosómico, que en el nacido a término con peso apropiado.

El neonato macrosómico suma a los riesgos metabólicos ya descritos, riesgo aumentado de traumatismos inherentes al parto. Así se encuentra aumentada la incidencia de distocia de hombro con fractura de clavícula, parálisis braquial, cefalohematoma voluminoso, hemorragia subdural, parálisis facial, hemorragia ocular, parálisis diafragmática, hemorragia subcapsular de hígado, hemorragia suprarrenal, hidrocele testicular y hemorragias de los órganos genitales.<sup>1,4,20,21,22</sup>

#### 6. Diagnóstico de Macrosomía Diabética por Ultrasonido:

El ultrasonido es hoy el método más utilizado para estimar el peso fetal. Por medio de mediciones ultrasonográficas es posible demostrar la aceleración del crecimiento de tejidos insulinosensibles en hijos de diabéticas, y también es factible la identificación temprana del feto destinado a ser macrosómico.<sup>4,23</sup>

#### 7. Tratamiento:

Las recomendaciones de tratamiento se dividen en dos categorías:

a. Prevención de la Macrosomía por Diabetes:

Los datos sugieren que el control glicémico estricto en el embarazo de una diabética disminuye el peligro de macrosomía fetal, hipoglicemia neonatal y la cifra de mortalidad infantil.<sup>4,24,25,26,27</sup>

**b. Mejoría del pronóstico fetal cuando existe tal anomalía:**

La distocia de hombro ha causado lesión neonatal inmediata en 47% de los productos si se acompaña de prolongación de la segunda etapa del parto y extracción mesopélvica. Por las razones señaladas, si en una diabética embarazada se sospecha macrosomía fetal, hay que vigilar con gran cuidado la evolución del parto y evitar en lo posible la extracción o el parto instrumentado. Si antes de comenzar el trabajo de parto se identifica tamaño excesivo del feto, la gran morbilidad neonatal se puede disminuir por medio de cesárea plancada.<sup>4</sup>

**IV. Factores de Riesgo que Requieren Pruebas para Diabetes durante el embarazo:**

**A. Obesidad.**

B. Historia familiar positiva de diabetes.

C. Antecedente de producto macrosómico (> 4000 g).

D. Antecedente de muerte fetal inexplicable.

E. Antecedente de muerte neonatal inexplicable.

F. Glucosuria.

G. Historia de anomalías congénitas.

H. Historia de prematuridad.

I. Historia de preeclampsia como múltipara.

J. Polihidramnios.

K. Historia de parto traumático con enfermedad neurológica asociada en el niño.

L. Antecedente de infertilidad primaria.

M. Hipertensión crónica.

N. Moniliasis severa recurrente.

Ñ. Infecciones de vías urinarias recurrentes.

O. Edad > de 30 años.

P. Historia anterior de diabetes gestacional.

Algunos pacientes son de alto riesgo para desarrollar diabetes durante el embarazo, y requieren que se realice directamente una curva de tolerancia a la glucosa oral. Estas pacientes son las siguientes:

A. Pacientes con historia familiar directa para diabetes mellitus.

B. Pacientes con un hijo previo macrosómico (> 4000 g).

C. Pacientes con antecedente de muerte fetal inexplicable.

D. Pacientes con antecedente de muerte neonatal inexplicable.

E. Pacientes con antecedente de un hijo con malformaciones congénitas sin causas diagnosticadas.

F. Pacientes con obesidad en el embarazo actual.

G. Pacientes con polihidramnios en el embarazo actual.

H. Pacientes con antecedente de diabetes gestacional en algún embarazo anterior.<sup>6,7</sup>

**V. Criterios de Pruebas para Diabetes Gestacional:**

También hay disputas acerca de las características de la prueba diagnóstica para identificar diabetes gestacional. El primer intento para relacionar de manera prospectiva a la intolerancia a la glucosa durante el embarazo con los resultados maternos y perinatales fue el de O'Sullivan y Mahan. Los límites superiores de esta prueba se definieron como dos desviaciones estándar por arriba de las concentraciones medias en cada tiempo de muestreo.

Tenlan que satisfacerse dos de cuatro valores para hacer el diagnóstico de diabetes gestacional. El objetivo de O'Sullivan al deducir esos criterios fue identificar mujeres con diabetes subsecuente, de inicio en el adulto, con pruebas anormales de tolerancia a la glucosa en el transcurso de la gestación.

La prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral es el estándar usado con mayor frecuencia para diagnosticar diabetes gestacional. Sin embargo, muchos problemas impiden la adopción general de una prueba de tolerancia específica.

En cuanto a los criterios modernos para pruebas de tolerancia a la glucosa con 100 g y de 3 horas tenemos que, la comprobación de las condiciones de pruebas de tolerancia a la glucosa y su vigilancia del embarazo y el resultado final materno efectuada por O'Sullivan y Mahan proporcionan los criterios más ampliamente reconocidos usados en Estados Unidos. No obstante, aún hay controversias respecto a la conversión más apropiada de los valores originales obtenidos por O'Sullivan y colaboradores. El National Diabetes Data Group adoptó esos criterios en 1979 pero modificó los valores umbral con base en suposiciones acerca de medios de prueba y cambios metodológicos. En la actualidad, la American Diabetes Association y el American College of Obstetricians and Gynecologists han recomendado los criterios del National Diabetes Data Group. Las recomendaciones de éste para efectuar pruebas son:

1. La prueba debe practicarse por la mañana.
2. Es necesario que durante los tres días que preceden a la prueba el paciente ingiera a diario una dieta sin restricción que incluya al menos 150 g de carbohidratos.
3. Los enfermos deben ayunar al menos 10 a 16 horas antes de la prueba.

4. Los pacientes deben estar sentados (y sin fumar) durante la prueba.

El National Diabetes Data Group reconoció que casi todas las pruebas se efectúan en plasma venoso más que en sangre entera como lo hicieron O'Sullivan y colaboradores. Se sabe que las concentraciones plasmáticas de glucosa son casi 14% más altas que las encontradas en sangre entera obtenidas a partir de la misma muestra y con el uso del mismo método de valoración. El National Diabetes Data Group aumentó un promedio de 15% los criterios de O'Sullivan y colaboradores al multiplicar sus valores por un factor de 1.14 y redondear a 5 mg/dl más cercano. Aún así, ésta modificación no tomF en cuenta el cambio en el método de prueba. O'Sullivan y colaboradores usaron la cuantificación de sustancias reductoras de Somogyi-Nelson, que es menos específica, en tanto en la actualidad se utiliza el método específico de la glucosa oxidasa o hexocinasa para medir la concentración de glucosa.

Otros autores, efectuaron mediciones simultáneas en muestras de plasma y sangre entera obtenidas de sangre venosa de 995 embarazadas. Se practicó la prueba de Somogyi-Nelson en sangre entera como informaron O'Sullivan y colaboradores. La medición de la glucosa oxidasa se efectuó en plasma. La transformación del National Diabetes Data Group, de los valores de Somogyi-Nelson estuvo constantemente por arriba de los límites de confianza de 95% de los valores de glucosa oxidasa medidos a un valor dado de Somogyi-Nelson. La adaptación de los valores de O'Sullivan y colaboradores por Carpenter y colaboradores estuvieron constantemente dentro de éstos límites. Ese estudio comparativo sugiere que los criterios recomendados en la actualidad pueden diferir de los de O'Sullivan y colaboradores. Sin embargo, en ésta

controversia se ignora el tema más importante, establecer criterios diagnósticos con base en el resultado perinatal más que en estándares estadísticos. Los criterios para diabetes gestacional basados en aspectos clínicos pueden mostrar diferencia sustancial respecto a los de O'Sullivan y colaboradores. Hay incidencia mucho mayor de macrosomía fetal en mujeres cuyos datos de las pruebas de tolerancia a la glucosa tienen distribución "normal" alta según la adaptación del National Diabetes Data Group de los criterios de O'Sullivan y colaboradores en comparación con los valores más bajos. Si se adopta la alteración del crecimiento fetal como una prueba válida para criterios diagnósticos, es posible que se establezcan umbrales diagnósticos más bajos que los usados en la actualidad.

Hay cuatro categorías de la Prueba de tolerancia a la glucosa oral de 180 minutos en el embarazo, según los niveles de glucosa en sangre o en plasma, y éstas se detallan a continuación:

1. Tolerancia normal a la glucosa.
2. Tolerancia anormal a la glucosa.
3. Diabetes establecida.
4. Diabetes Gestacional.

Aunque existen diversos criterios de interpretación como mencioné anteriormente, los más aceptados tradicionalmente son los de O'Sullivan y Mahan, quienes establecen el diagnóstico, cuando existen dos valores de glucosa en el plasma iguales o superiores a los aceptados como normales, que son: 105, 190, 165 y 145 mg/dl.

Existe en la actualidad, la proposición de aceptar como Alteración Gestacional de la Curva de Tolerancia a la Glucosa a aquella gestante cuyo valor de glucosa en el plasma, a las 2 horas de haber ingerido glucosa, esté entre 120 y 164 mg/dl. Este grupo sería intermedio entre las mujeres normales y

aquellas con diagnóstico de diabetes gestacional.<sup>28,29,30,31,32,33,34</sup>

Cabe recalcar en éstos momentos que alteraciones menores en el metabolismo de los carbohidratos pueden producir con mayor frecuencia macrosomía fetal que en pacientes sin estas alteraciones.<sup>31,32</sup>

En la Tabla I se describen los valores de la curva de tolerancia a la glucosa con embarazo, a razón de poder categorizar a cada paciente.

TABLA I

TIEMPO			
Ayuno	<= 104/0	---	>= 105/5
1 Hora	<= 189/0	---	>= 190/7
2 Horas	<= 119/0	120-160/2	>= 165/5
3 Horas	<= 144/0	---	>= 145/5

Puntos	Calif. Metabólica
0	Normal
2 a 7	Alteración Gestacional
>= 10	Diabetes Gestacional

#### OBJETIVOS:

- Establecer una experiencia propia de pacientes mexicanas consultantes del INPER, en cuanto a la presencia de macrosomía fetal en pacientes con factores predisponentes directos para diabetes gestacional y que

presentan curva de tolerancia a la glucosa normal.

- Describir y comparar el peso de recién nacidos de madres potencialmente diabéticas con curva de tolerancia a la glucosa oral normal en relación a un grupo control de pacientes sin factores predisponentes para diabetes.

- Identificar indirectamente el valor de la toma de una sola curva de tolerancia a la glucosa oral entre las semanas 24 y 28 de gestación para el diagnóstico de diabetes gestacional.

- Establecer y sustentar de manera indirecta que la macrosomía fetal o simplemente el mayor peso al nacimiento puede deberse a la presencia de otros factores diferentes al hiperinsulinismo consecuencia de la hiperglicemia en pacientes con factores predisponentes directos para diabetes y con curva de tolerancia a la glucosa normal.

## **MATERIAL Y METODO:**

En el Instituto Nacional de Perinatología se realizó un estudio prospectivo de casos y controles, en el período comprendido entre el 1 de enero de 1992 al 30 de junio de 1992, en donde a todas las pacientes en dicho período que tenían un embarazo entre las 24 y 28 semanas y que tenían factores predisponentes directos para diabetes, se les solicitó una curva de tolerancia a la glucosa oral de 180 minutos utilizando un aporte de 100 g de glucosa oral.

Los factores predisponentes directos para diabetes establecidos para solicitar la prueba fueron los siguientes:

- Pariente de primer grado con diabetes mellitus.

- Un hijo previo con peso al nacer > de 4000 g (macrosómico)

- Muerte fetal previa inexplicable.

- Muerte neonatal previa inexplicable.

- Antecedente de producto con malformaciones congénitas sin causas diagnosticadas.

- Obesidad en el embarazo actual.

- Polihidramnios en el embarazo actual.

- Antecedente de diabetes gestacional en algún embarazo anterior.

La medición de los niveles de glucosa plasmática de la curva de tolerancia a la glucosa oral de 180 minutos se realizó por medio del método de la Glucosa Oxidasa (Merckotest, Diagnostica Merck, México).

A aquellas pacientes que presentaron curva de tolerancia a la glucosa oral alterada, es decir, diabetes gestacional o alteración gestacional de la curva de tolerancia a la glucosa se les excluyó del estudio, todo lo anterior utilizando los criterios de O'Sullivan y Mahan y el nuevo criterio de alteración gestacional de la curva de tolerancia a la glucosa, ya mencionados en el marco teórico.

Además a todas las pacientes que tenían una patología de base que podía condicionar una variación en el peso de los productos también se les excluyó del estudio.

El presente análisis incluyó 75 pacientes identificadas con factores predisponentes directos para diabetes y que tuvieron una curva de tolerancia a la glucosa oral normal entre las 24 y 28 semanas de gestación.

A estas pacientes se les comparó con 75 mujeres controles sin factores predisponentes directos para diabetes en una base de casos y controles en relación a edad

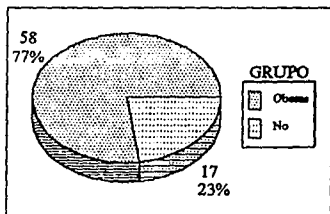


materna, número de gestaciones, talla y hábitos de fumar.

Para clasificar a las pacientes entre obesas y no obesas en el grupo de casos, se tomó como base el % de sobrepeso al final del embarazo, el cual se calculó de la siguiente manera:  $\text{Sobrepeso (Kg)} = \text{Peso real al final del embarazo} - \text{Peso ideal al final del embarazo}$ , y por consiguiente el % de sobrepeso =  $(\text{Sobrepeso en Kg} / \text{Peso ideal al final del embarazo}) \times 100$ ; por lo que se clasificó como obesa a toda paciente que tuviera igual o más de 15% de sobrepeso en relación con el peso ideal al final de embarazo, y como no obesa la que tuviera menos de este valor.

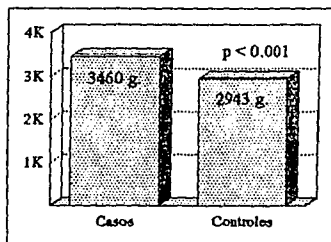
Para clasificar si los recién nacidos eran Grandes, Adecuados o Pequeños para la edad gestacional se utilizó la curva de percentiles de peso al nacimiento para la edad gestacional.

En cuanto al análisis estadístico, tenemos que para la comparación de dos muestras de dos grupos independientes se utilizó el Mann-Whitney U-test, y para medir la asociación entre variables independientes se utilizó el Spearman rank correlation test.



Gráfica No. 1: Proporción de pacientes obesas y No obesas en el Grupo de Casos.

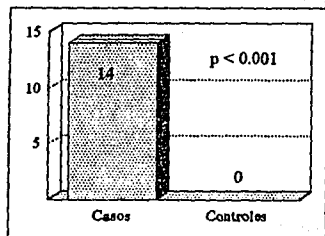
Se tomaron como estadísticamente significativos los valores con  $P < 0.05$ .



Gráfica No. 2: Peso Promedio al Nacer de los Productos. Comparación de Casos y Controles.

## RESULTADOS:

Las tablas II y III muestran la información materna y neonatal de todas las pacientes.

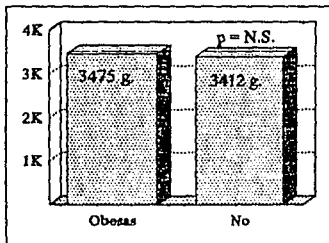


Gráfica No. 3: Número de Productos Macrosómicos por Grupo.

Las pacientes obesas conformaron la mayoría del grupo de casos: 58 de 75 (77%) contra 17

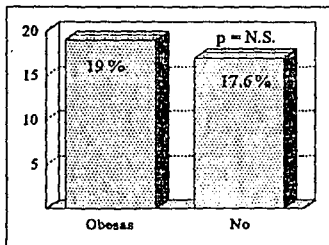
de 75 (23%) de pacientes no obesas (Gráfica 1).

Los recién nacidos del grupo de casos tuvieron peso al nacer significativamente mayor que los del grupo control (3460 g comparado con 2943 g,  $P < 0.001$ ). Ver Gráfica 2.



Gráfica No. 4: Comparación de Peso al Nacimiento de los Productos de Madres Obesas y No Obesas en el Grupo de Casos.

También fue estadísticamente significativa la diferencia de recién nacidos grandes para la edad gestacional (macrosómicos) entre el grupo de casos y el grupo control: 14 de 75 pacientes (18.7%) en el grupo de casos en comparación con 0 de 75

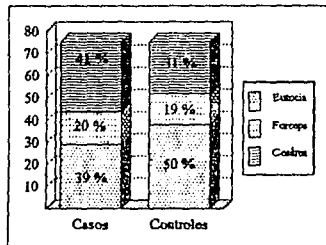


Gráfica No. 5: Porcentaje de Macrosomía según Obesidad en el Grupo de Casos

pacientes (0.0%) en el grupo control, con una  $P < 0.001$  (Gráfica 3).

Cuando las mujeres del grupo de casos se subdividieron en obesas y no obesas NO hubo una diferencia estadísticamente significativa en los pesos al nacimiento promedios entre ambos subgrupos: 3475 g en pacientes obesas comparado con 3412 g en pacientes no obesas, con una  $P = 0.274$  (Gráfica 4).

Además hubo una ligera mayor proporción recién nacidos grandes para la edad gestacional en el subgrupo de pacientes obesas: 11 de 58 (19%) comparado con 3 de



Gráfica No. 6: Vía de Resolución del Embarazo. Comparación de Casos y Controles

17 (17.6) en el subgrupo de pacientes no obesas, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa (Gráfica 5).

No se encontró correlación entre la talla, edad materna, número de gestaciones, hábito de fumar con el peso al nacimiento en ninguno de los grupos.

En el grupo de casos 44 embarazos (59%) se resolvieron por vía vaginal: 29 (39%) por eutocia y 15 (20%) por parto instrumentado, y en el grupo control 52

TABLA II

VARIABLES MATERNAS	GRUPO DE CASOS	OBESAS	NO OBESAS	GRUPO CONTROL
Edad	29 (14-42)	30 (16-42)	28 (14-38)	28 (15-40)
Gesta Para	2.7 (1-6)	2.9 (1-6)	2.3 (1-5)	2.4 (1-6)
Para	0.9 (0-5)	1.0 (0-5)	0.6 (0-2)	0.7 (0-3)
Cesárea	0.4 (0-2)	0.4 (0-2)	0.3 (0-2)	0.3 (0-2)
Abortos	0.5 (0-3)	0.5 (0-3)	0.4 (0-2)	0.4 (0-3)
Talla (cm.)	153 (142-168)	152 (142-163)	156 (145-168)	152 (139-167)
PISE (Kg)	47 (36-62)	46.1 (36-57)	50.1 (39-62)	46.1 (33-61)
PIFE (Kg)	60 (49-75)	59.1 (49-70)	63.1 (52-75)	59.1 (46-74)
PRFE (Kg)	77.8 (56-155)	80.8 (65-155)	67.6 (56-80)	62.2 (49-74)
Sobrepeso Kg	17.8 (0-88)	21.6 (0-88)	4.8 (0-9)	5.8 (0-13)
Sobrepeso %	30.2 (0-131)	36.8 (0-131)	7.6 (0-15)	5.8 (0-13)
Tabaquismo	7 (9.3%)	5 (8.6%)	2 (11.8%)	6 (8.0%)

Los valores son dados como Promedio (Rango) o n (%) cuando son necesarios  
 PISE (Peso ideal sin embarazo)  
 PIFE (Peso ideal al final de embarazo)  
 PRFE (Peso real al final del embarazo)

embarazos (69%) se resolvieron por vía vaginal: 38 (50%) por eutocia y 14 (19%) por parto instrumentado. Además en el grupo de casos 31 embarazos (41%) se resolvieron por cesárea en comparación con el grupo control en donde 23 (31%) se resolvieron por cesárea (Gráfica 6).

También es interesante mencionar el número de pacientes del grupo de casos que presentaron cada uno de los factores predisponentes directos para diabetes para su inclusión:

- 48 pacientes: Parente de primer grado con diabetes mellitus.

- 14 pacientes: Un hijo previo con peso al nacer > 4000 g.

- 8 pacientes: Muerte fetal previa inexplicable.

- 3 pacientes: Muerte neonatal previa inexplicable.

- 3 pacientes: Antecedente de producto con malformaciones congénitas sin causas diagnosticadas.

- 58 pacientes: Obesidad en el embarazo actual.

- 7 pacientes: Polihidramnios en el embarazo actual.

- 2 pacientes: Antecedente de diabetes gestacional en algún embarazo anterior.

#### DISCUSION:

Se sabe que el metabolismo de la glucosa alterado causa un exceso de

TABLA III

VARIABLES NEONATALES	GRUPO DE CASOS	OBESAS	NO OBESAS	GRUPO CONTROL
Edad Gestac.	39 (32-42)	39 (32-42)	39 (35-41)	39 (35-42)
Peso al Nacer	3461 (2100-4300)	3475 (2100-4300)	3412 (3000-4075)	2943 (2400-3750)
RNGEG	14 (18.7 %)	11 (19%)	3 (17.6%)	0 (0 %)
RNPEG	1 (1.3 %)	0 (0 %)	1 (5.9 %)	7 (9.3 %)
Pretrémico(<37s.)	4 (4.0%)	2 (3.4 %)	1 (5.9 %)	4 (5.3 %)

Los valores son dados como Promedio (Rango) ó n (%) cuando son necesarios.

RNGEG: Recién Nacido Grande para Edad Gestacional

RNPEG: Recién Nacido Pequeño para Edad Gestacional.

transporte de glucosa a través de la placenta produciendo macrosomía fetal.

Con los resultados obtenidos en el presente estudio se confirma que existe un riesgo de mayor peso del producto y de presencia de macrosomía en pacientes embarazadas con factores predisponentes directos para diabetes con curva de tolerancia a la glucosa normal que en pacientes embarazadas sin dichos factores predisponentes. Ford y colaboradores en un estudio similar encontraron los mismos hallazgos.

El diagnóstico de diabetes gestacional generalmente se establece por medio de una curva de tolerancia a la glucosa oral, y los criterios de anormalidad de la misma ya tienen parámetros predefinidos.

Los hallazgos encontrados en nuestro estudio de mayor peso del recién nacido y mayor macrosomía fetal en pacientes con

factores predisponentes directos para diabetes y curva de tolerancia a la glucosa normal (estadísticamente significativos) sugieren en cierta manera que la toma de una sola curva de tolerancia a la glucosa oral entre las semanas 24 y 28 de gestación puede fallar en hacer el diagnóstico de diabetes gestacional.

Backx y colaboradores, en un esfuerzo de averiguar la eficacia de la curva de tolerancia a la glucosa oral para detectar hiperglicemia en pacientes con diabetes gestacional, compararon los resultados de una curva de tolerancia a la glucosa oral con los resultados en casa de 3 valores de glucosa post-prandial en 250 mujeres, encontrándose que la curva de tolerancia a la glucosa oral sobrestimó la presencia de hiperglicemia por un 28%, y que las determinaciones de glucosa en casa subestimaron su presencia por un 5%.<sup>37</sup>

Hill y colaboradores, realizaron un estudio para investigar si los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs/somatomedinas) están relacionados a

crossomía en neonatos de madres normales o diabéticas insulino-dependientes, y encontraron, que la ausencia de niveles elevados de factores de crecimiento similares a la insulina en madres diabéticas insulino-dependientes con productos macrosómicos, sugiere que el proceso patológico no involucra un simple aumento de éstos factores; sin embargo, por los hallazgos encontrados en nuestro estudio y en algunos otros más, se establece de manera indirecta que la macrosomía fetal o simplemente el mayor peso al nacimiento puede deberse a la presencia de otros factores diferentes al hiperinsulinismo consecuencia de la hiperglicemia en aquellas pacientes con factores predisponentes directos para diabetes y con curva de tolerancia a la glucosa normal, pero todavía tienen que realizarse estudios más directos para confirmar ésta hipótesis.<sup>14,40</sup>

Steninger y colaboradores, en una investigación prospectiva de un año, estudiaron a todos los recién nacidos de madres con diabetes gestacional en un condado, y concluyeron con sus resultados que las madres con diabetes mellitus gestacional deben ser intensamente tratadas para evitar la presencia de macrosomía en sus hijos y que el recién nacido debe ser cuidadosamente observado y tratado en el sentido de evitar la hipoglicemia neonatal.<sup>24</sup>

Forsbach y colaboradores, investigaron en 1988, la prevalencia de diabetes gestacional y de recién nacidos macrosómicos en una población mexicana, y estudiaron para éste fin 693 pacientes embarazadas entre las semanas 24 y 28 de gestación, en donde a 30 pacientes (4.3%) se les diagnosticó diabetes gestacional por medio de una curva de tolerancia a la glucosa oral, y éstas tuvieron 5 productos macrosómicos (16.6%).<sup>19</sup>

Varios estudios se están realizando en la actualidad sobre la restricción calórica como tratamiento de la diabetes gestacional, y la mayoría hasta el momento demuestran que las madres con diabetes gestacional a las que se les restringe las calorías tienen recién nacidos de pesos normales y la frecuencia de macrosomía es menor que incluso en mujeres no diabéticas con factores predisponentes directos para la misma.<sup>25,26,27</sup>

También se ha relacionado por sí sola la obesidad con macrosomía fetal, sin embargo, en nuestro estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa.

Además, como se corroboró en nuestro estudio, las pacientes con factores predisponentes directos para diabetes a parte de la obesidad, también tienen un riesgo aumentado de presentar productos macrosómicos, sin muchas veces tener alteración en la curva de tolerancia a la glucosa. Una posible explicación a esto, es que el consumo de glucosa por parte del feto con hiperinsulinemia establecida puede ser suficiente para corregir la hiperglicemia materna y manifestarse normal la curva de tolerancia a la glucosa. También como se mencionó antes, por un lado puede fallar la curva de tolerancia a la glucosa oral en detectar en una sola toma entre las 24 y 28 semanas de gestación la diabetes gestacional, y por el otro lado pueden estar participando otros factores diferentes al hiperinsulinismo consecuencia de la hiperglicemia en la fisiopatología del sobrecrecimiento fetal en pacientes con factores predisponentes directos para diabetes y curva de tolerancia a la glucosa normal.

También hay que diferenciar la macrosomía neonatal en pacientes diabéticas y/o con factores predisponentes directos para la misma, de la macrosomía constitucional, y para ésta diferenciación se necesitan estudios

que incluyan antropometría, utilizando el índice ponderal y el grosor del pliegue cutáneo, además de mediciones de insulina y péptido C de sangre del cordón umbilical.

puede ser suficiente para corregir la hiperglicemia materna y manifestarse normal la curva de tolerancia a la glucosa.

d. O simplemente que se trate de una macrosomía constitucional.

### CONCLUSIONES:

1. Se estableció una experiencia propia del INPer, en cuanto a la presencia de macrosomía fetal en pacientes con factores predisponentes directos para diabetes y con curva de tolerancia a la glucosa normal.

2. Se encontró mayor peso al nacimiento y macrosomía neonatal en el grupo de pacientes con factores predisponentes directos para diabetes y curva de tolerancia a la glucosa normal, con una diferencia estadísticamente significativa en relación con el grupo control, por lo que es evidente, el riesgo aumentado de mayor peso al nacimiento y de macrosomía en pacientes con factores predisponentes para diabetes y curva de tolerancia a la glucosa normal en relación con el grupo control.

3. Las posibles explicaciones para la presencia de mayor peso al nacimiento y macrosomía en el recién nacido en pacientes con factores predisponentes para diabetes y con curva de tolerancia a la glucosa oral normal son las siguientes:

a. Que se deba a una falla en hacer el diagnóstico de diabetes gestacional en algunas pacientes por medio de la toma de una sola curva de tolerancia a la glucosa oral entre las 24 y 28 semanas de gestación.

b. Que estén participando otros factores fisiopatológicos que no conocemos con claridad en la producción de macrosomía fetal, diferentes al hiperinsulinismo consecuencia de la hiperglicemia.

c. Que el consumo de glucosa por parte del feto con hiperinsulinemia establecida

4. Se necesitan todavía muchos estudios en este campo para conocer a ciencia cierta el mecanismo o los mecanismos que producen macrosomía fetal en pacientes en las cuales no se ha hecho el diagnóstico de diabetes gestacional.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Olivé H, González J: El hijo de madre diabética. En: Parada O, Alvarñas J, Salcedo L: Diabetes y Embarazo-Enfoque diabetológico, obstétrico y neonatal, Primera Edición, El Ateneo, 1989, Buenos Aires.
2. Hollingsworth D: Metabolismo materno en el embarazo normal y en el embarazo complicado por diabetes sacarina. En: Pitkin R, Scott J: Clínicas Obstétricas y Ginecológicas, Interamericana, Vol. 3, 1985, Madrid.
3. Hay W, Sparks J: Metabolismo de Carbohidratos placentario, fetal y neonatal. En: Pitkin R, Scott J: Clínicas Obstétricas y Ginecológicas, Interamericana, Vol. 3, 1985, Madrid.
4. Neiger R: Macrosmía fetal en la diabética. En: Podratz K, Divon M: Clínicas Obstétricas y Ginecológicas, Interamericana-McGraw-Hill, Vol. 1, 1992, México, D.F.
5. Hollingsworth D: Infants of Diabetic Mothers. In: Hollingsworth D: Pregnancy, Diabetes and Birth. A Management Guide, Second Edition, Williams & Wilkins, 1991, Baltimore.
6. Nelson D: Diabetes and pregnancy. In: Arias F: High-Risk Pregnancy and Delivery, First Edition, The C.V. Mosby Co., 1984, St. Louis.
7. Hollingsworth D, Moore T: Diabetes and Pregnancy. In: Creasy R, Resnik R: Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice, Second Edition, W.B. Saunders Co., 1989, Philadelphia.
8. Oh W, Gelardi N, Cha C: Maternal hyperglycemia in pregnant rats: its effect on growth and carbohydrate metabolism in the offsprings. *Metabolism*. 37(12): 1146-51, 1988.
9. Gelardi N, Cha C, Oh W: Glucose metabolism in adipocytes of obese offspring of mild hyperglycemic rats. *Pediatr Res*. 28(6): 641-5, 1990.
10. Morris F: Infants of diabetic mothers. Fetal and neonatal pathophysiology. *Perspect Pediatr Pathol*. 8(3): 223-34, 1984.
11. Cha C, Gelardi N, Oh W: Accelerated growth and abnormal glucose tolerance in young female rats exposed to fetal hyperinsulinemia. *Pediatr Res*. 21(1): 83-7, 1987.
12. Knip M, Lautala P, Leppaluoto J, et al: Relation of enteroinsular hormones at birth to macrosomia and neonatal hypoglycemia in infants of diabetic mothers. *J Pediatr*. 103(4): 603-11, 1983.
13. MacFarlane C, Tsakalagos N: Relative fetal hypoxia as a contributing factor to fetal macrosomia in diabetic pregnancy. *Med Hypotheses*. 11(3): 365-74, 1983.
14. Hill W, Pelle-Day G, Kitzmiller J, Spencer E: Insulin-like growth factors in fetal macrosomia with or without maternal diabetes. *Horm Res*. 32(5-6): 178-82, 1989.
15. Langer O, Kozlowski S, Brustman L: Abnormal growth patterns in diabetes in pregnancy: a longitudinal study. *Isr J Med Sci*. 27 (8-9): 516-23, 1991.

16. Gelardi N, Cha C, Oh W: Evaluation of insulin sensitivity in obese offspring of diabetic rats by hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique. *Pediatr Res.* 30(1): 40-4, 1991.
17. Oh W, Gelardi C, Cha C: The cross-generation effect of neonatal macrosomia in rat pups of streptozotocin-induced diabetes. *Pediatr Res.* 29(6): 606-10, 1991.
18. Ng W, Ha M, Davies D, et al: Early post-natal growth of large for dates of non-diabetic mothers is influenced by maternal glucose metabolism. *Early Hum Dev.* 20(1): 37-44, 1989.
19. Forsbach G, Contreras-Soto J, Fong G, et al: Prevalence of gestational diabetes and macrosomic newborns in a Mexican population. *Diabetes Care.* 11(3): 235-8, 1988.
20. Leiper J, Small M, Talwar D, et al: Fetal glycaemic control and neonatal complications in diabetes pregnancy. *Diabetes Res.* 8(3): 143-6, 1988.
21. Herman G, Raimondi B: Glucose tolerance, fetal growth, and pregnancy complications in normal women. *Am J Perinatol.* 5(2): 168-71, 1988.
22. Widness J, Cowett R, Coustan D, et al: Neonatal Morbilities in Infants of Mothers with Glucose Intolerance in Pregnancy. *Diabetes.* 34 (2): 61-5, 1985.
23. Tamura R, Dooley S: Ultrasonografía en el tratamiento de diabéticas embarazadas. En: Pitkin R, Scott J: *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*, Interamericana-McGraw-Hill, Vol. 3, 1991, México, D.F.
24. Steninger E, Schollin J, Aman J: Neonatal macrosomia and hypoglycaemia in children of mothers with insulin-treated gestational diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand.* 80(11): 1014-8, 1991.
25. Dornhorst A, Nicholls J, Paterson C, et al: Caloric restriction for treatment of gestational diabetes. *Diabetes.* 40(2): 161-4, 1991.
26. Lin C, River P, Blix P, Moawad A: Good diabetic control early in pregnancy and favorable fetal outcome. *Obstet Gynecol.* 67(1): 51-6, 1986.
27. Wechter D, Kaufmann R, Amankwak K, et al: Prevention of neonatal macrosomia in gestational diabetes by the use of intensive dietary therapy and home glucose monitoring. *Am J Perinatol.* 8(2): 131-4, 1991.
28. Carpenter M: Fundamento y rendimiento de pruebas para diabetes gestacional. En: Pitkin R, Scott J: *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*, Interamericana-McGraw-Hill, Vol. 3, 1991, México, D.F.
29. Leikin E, Jenkins J, Pomeratz G, Klein L: Abnormal glucose screening tests in pregnancy: a risk factor for fetal macrosomia. *Obstet Gynecol.* 69(4): 570-3, 1987.
30. Truscello A, Hollingsworth D, Felice M: Routine screening for gestational diabetes in white, black, and Mexican - American teenagers. *J Adolesc Health Care.* 9(2): 150-5, 1988.
31. Witter F, Niebyl J: Abnormal glucose screening in pregnancy in patients with normal oral glucose tolerance tests as a screening test for fetal macrosomia. *Int J Gynaecol Obstet.* 27(2): 181-4, 1988.
32. Linsay M, Graves W, Klein L: The relationship of one abnormal glucose



- tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol.* 73(1): 103-6, 1989.
33. Moodley S, Akthar B, Moodley J, Naidoo C: Maternal serum fructosamine values after delivery of macrosomic babies and unexplained stillbirths. *S Afr Med J.* 79(9): 558-9, 1991.
34. Ghosh G, Pildes R, Richton S, et al: Maternal and cord serum glycosylated protein in neonatal macrosomia and correlation with birth weight. *Obstet Gynecol.* 75(1): 79-83, 1990.
35. Bacigalupo G, Langner K, Saling E: Glycosylated hemoglobin (Hb A1), glucose tolerance and neonatal outcome in gestational diabetes and non diabetic mothers. *J Perinat Med.* 12(3): 137-45, 1984.
36. Baxi L, Barad D, Reece E, Farber R: Use of Glycosylated hemoglobin as a screen for macrosomia in gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 64(3): 347-50, 1984.
37. Backx C, Lotgering F, Cornelis H, Wallenburg S: Oral glucose tolerance test is a poor predictor of hyperglycemia during pregnancy. *J Perinat Med.* 17: 253-7, 1989.
38. Metzger B: Summary and Recommendations of the Third International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 40(2): 197-201, 1991.
39. Karchmer S, Delgado J, Pineda J, Cabral F: Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología. INPer, 1990, México, D.F.
40. Ford F, Bruce C, Fraser R: Fetal macrosomia in potential diabetics with normal oral glucose tolerance: a case control study. *Br J Obstet Gynaecol.* 97: 957-9, 1990.