

218 11217



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA  
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.**

**TESIS DE POSTGRADO:  
AMINOFILINA COMO INDUCTOR DE MADUREZ  
PULMONAR EN PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS TIPO 1, 2 Y GESTACIONAL.  
RESULTADOS PERINATALES.**

**TRABAJO DE INVESTIGACION  
QUE PRESENTA:  
LA DRA. MARIA ANTONIETA RAMIREZ FERNANDEZ  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
LA ESPECIALIDAD DE:  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**



MEXICO, D. F. AGOSTO DE 2002

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

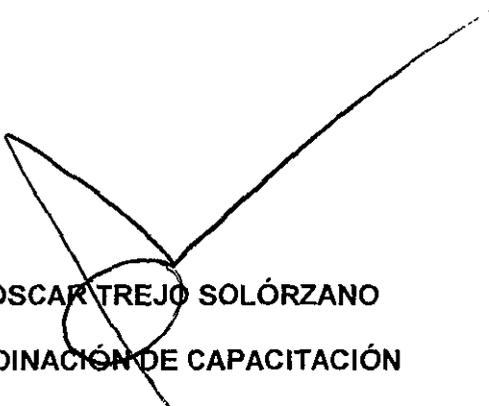


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.



DR. OSCAR TREJO SOLÓRZANO  
COORDINACIÓN DE CAPACITACIÓN  
DESARROLLO E INVESTIGACIÓN.



PROFESOR TITULAR DEL CURSO.



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

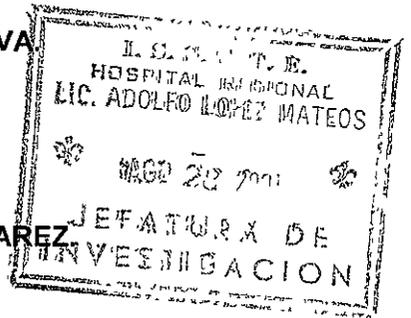
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*Quello*

**DRA. MARÍA DE LA PAZ DEL VILLAR CASO.  
ASESORA DE TESIS.**

*11/09/3*

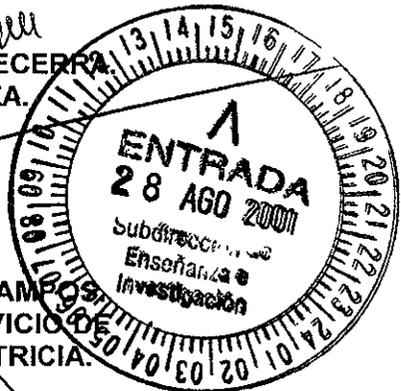
**DR. RAÚL BARRETO VILLANUEVA  
VOCAL DE INVESTIGACIÓN.**



**DR. LUIS SERAFÍN ALCAZAR ALVAREZ  
JEFE DE INVESTIGACIÓN.**

*11/09/3*

**DR. JULIO CÉSAR VAZ BÉCERRA  
JEFE DE ENSEÑANZA.**



**DR. CARLOS MENESES CAMPOS  
COORDINADOR DEL SERVICIO DE  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**AGRADECIMIENTOS:**

- **A MIS PADRES:**

**PORQUE GRACIAS A SU APOYO Y CONSEJO  
HE LLEGADO A REALIZAR LA MÁS GRANDE  
DE MIS METAS LA CUAL CONSTITUYE LA  
HERENCIA MÁS VALIOSA QUE PUDIERA RECIBIR.  
CON ADMIRACIÓN Y RESPETO.**

- **A MIS HERMANOS CON CARÍÑO.**

- **A mi tío el Dr. Angel Fernández García con admiración y  
Respeto.**

- \* **A MIS MAESTROS : GRACIAS POR SU ENSEÑANZA.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**INDICE:**

	Páginas:
Resumen . . . . .	1
Introducción . . . . .	4
Material y Métodos . . . . .	10
Metodología . . . . .	11
Resultados . . . . .	13
Discusión . . . . .	17
Conclusiones . . . . .	19
Anexo , cuadros y Gráficas . . . . .	20
Bibliografía . . . . .	53

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## RESUMEN:

Durante el embarazo son frecuentes las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, y en el 1 a 3 % de todas las gestantes muestran intolerancia a la glucosa o desarrollan diabetes mellitus gestacional . El mejor conocimiento de la fisiopatología de la diabetes asociada al embarazo así como el tratamiento con insulina para lograr niveles normales de glucosa en la madre, han logrado abatir casi por completo la mortalidad materna, no obstante la morbimortalidad perinatal en la actualidad a nivel mundial, continúa siendo alta, alrededor del 2 al 5% El síndrome de dificultad respiratoria es cinco veces más frecuente en hijos de madres diabéticas, debido a la interferencia de la glucosa en la formación de glicerol y al efecto inhibitorio de la insulina sobre enzimas que intervienen en la producción de surfactante pulmonar por lo que es necesario la prevención del mismo con inductores de madurez pulmonar

*El objetivo* del estudio fue valorar la utilidad de la aminofilina como inductor de madurez pulmonar en las pacientes embarazadas con diabetes gestacional o pregestacional, así como el análisis de los resultados perinatales

*Material y métodos:* para ello se realizó un estudio retrospectivo parcial en 1,500 expedientes del servicio de perinatología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, desde Diciembre de 1996, a Diciembre del año 2000, se consideraron como criterios de inclusión, pacientes embarazadas con el diagnóstico de diabetes gestacional o pregestacional, que iniciaron su control prenatal a más tardar con el inicio del tercer trimestre de gestación , sin ningún manejo anterior para maduración pulmonar fetal

Se consideraron como criterios de exclusión - pacientes que hubieran recibido un manejo previo con un madurador pulmonar fetal y a productos con alteraciones genéticas.

Como criterios de eliminación se consideraron . - el no continuar con su control obstétrico en este hospital, -que acudieron a la resolución de su embarazo a otro hospital , y -la no terminación del esquema de madurez pulmonar

Se consideró como un esquema de aminofilina a la administración de 250 mgs de aminofilina diluida en 100 cc de solución hartman para pasar por vía intravenosa en una hora c/12 hrs por 4 dosis En 5 pacientes se presentaron reacciones adversas no

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

tolerables por las pacientes (cefalea en dos, diaforesis en una, y palpitaciones en dos), motivo por el que se usó dexametasona como inductor de madurez pulmonar en éstas 5 pacientes, considerándose un esquema a la administración de 8 mgs i.m. c/12 hrs por 4 dosis administrada desde las 28 semanas y repitiendo el esquema cada semana hasta las 32 semanas de embarazo

Se obtuvieron un total de 66 pacientes, las cuales se dividieron en 4 grupos el grupo 1 constituido por 16 pacientes a las que se administró como madurador pulmonar aminofilina 2 ó menos esquemas de la misma, el grupo 2 constituido por 42 pacientes a las que se administraron 3 o 4 esquemas (más de 2 esquemas), el grupo 3 constituido por 5 pacientes a las que se administró dexametasona, y el grupo 4 constituido por 3 pacientes a las que no se administró ningún madurador pulmonar (se ingresaron al servicio desde la semana 28 pero no acudieron posteriormente sino hasta la resolución del embarazo)

Para el análisis estadístico se creó una base de datos en el programa estadístico SPSS para windows (versión 10), el análisis estadístico se realizó por ANOVA con análisis de diferencias entre las varianzas y diferencias de medias, realizándose la prueba F de snedecor, la prueba de tukey para contrastes de medias y la prueba de levene para igualdad de varianzas, tomándose como valor de  $p < 05$  para ser considerado como estadísticamente significativo

*Resultados* No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de estudio en cuanto al tipo de diabetes, distribución por edades, enfermedad hipertensiva asociada (la cual fue de un 25.7%), pesos de los productos y valoración de capurro

Se realizó amniocentesis a 47 pacientes de las 66, para valoración de madurez pulmonar fetal, no observándose diferencias significativas ( $p > 05$ ) en los resultados obtenidos con la administración de aminofilina y dexametasona

Hay que mencionar, que de las 13 pacientes que tuvieron productos con capurros menores a 37 semanas, se le realizó amniocentesis a 9 de las mismas, obteniendo muy buenos resultados con la administración de aminofilina, ya que se corroboró madurez pulmonar fetal, 2 por prueba de clemens y 7 por prueba de perfil de fosfolípidos

En cuanto a las valoraciones de apgar, tampoco hubo diferencias significativas entre el grupo de pacientes que recibió aminofilina dos o menos esquemas o más de 2 esquemas (grupo 1 y 2), (la puntuación de apgar del primero fue de 8.93 en el segundo de 9.16) con el grupo que recibió dexametasona (8.8), ( $p=1$ ,  $p> .05$ ) y sí entre éstos grupos y el grupo 4 (5.66) ( $p= 0.23$ ,  $p > .05$ )

Con el uso de aminofilina se observó una disminución importante en la presencia del síndrome de dificultad respiratoria, lo que se pudo observar con las valoraciones de silverman, siendo el promedio para el grupo 1 de 0.18, para el grupo 2 de 0.023.

No hubo diferencias significativas en los resultados de estos dos grupos, ( $p= .5$ ,  $p> .05$ ) y sí entre estos grupos y el grupo 3 (promedio de silverman de 0.75), ( $p = .023$ ,  $p< .05$ ). Así como también entre grupo 1, 2, 3 y el grupo 4 cuyo promedio de silverman fue de 3, ( $p = .001$ ,  $p < .05$ )

*Conclusiones* La aminofilina es una alternativa eficaz, para la prevención del síndrome de dificultad respiratoria, en pacientes con diabetes pregestacional o gestacional, por inducir adecuadamente la madurez pulmonar, no siendo necesario la administración de más de 2 esquemas de la misma; la aminofilina no provoca efectos adversos a nivel fetal, y permite un adecuado control metabólico en estas pacientes.

## **INTRODUCCIÓN:**

### **ANTECEDENTES:**

Durante el embarazo son frecuentes las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, y el 1-3% de todas las gestantes muestran intolerancia a la glucosa, o desarrollan diabetes mellitus gestacional (DMG), teniendo un riesgo posterior al embarazo de desarrollar otro tipo de diabetes (principalmente DMNID) (1) lo cual muestra similitudes en el tipo de patogenia de ambas alteraciones(2).

La mayoría de estas pacientes son mujeres con predisposición genética o metabólica a la diabetes, incapaces de compensar adecuadamente los efectos diabetogénicos del embarazo (diabetes gestacional), un grupo menor de pacientes está formado por mujeres con diabetes ya diagnosticada antes del embarazo (diabéticas pregestacionales, DMNID y DMID).

Antes de 1856 no se encuentran comunicaciones sobre la asociación de diabetes mellitus y embarazo; se pensaba que no eran compatibles, debido, entre otras causas, a una probable "atrofia del útero y los ovarios" que explicarían la "menopausia prematura" que era común en mujeres con diabetes. A partir de 1882 y hasta antes del descubrimiento de la insulina, aparecieron algunas comunicaciones sobre los resultados de embarazo y diabetes y, para ese entonces, la mortalidad materna era de alrededor de 30% y las pérdidas reproductivas, abortos, óbitos y muertes neonatales, cercanas a 75%.

Se observó un 25% de muertes maternas dentro de los 2 años siguientes a la terminación del embarazo, principalmente por cetoacidosis diabética (3)

El mejor conocimiento de la fisiopatología de la diabetes asociada al embarazo, así como el tratamiento con insulina para lograr niveles normales de glucosa en la madre, han logrado abatir casi por completo la mortalidad materna.

No obstante, la morbimortalidad perinatal en la actualidad a nivel mundial continúa siendo alta , alrededor del 2 al 5% ; pudiendo presentarse asfixia y taquipnea transitoria con una frecuencia 3 veces mayor que en un embarazo normal ( 4 ).

Las malformaciones congénitas en hijos de madres diabéticas son de dos a tres veces más frecuentes que en la población general (5).

*El síndrome de dificultad respiratoria es cinco a seis veces más frecuente en hijos de madres diabéticas, debido a la interferencia de la glucosa en la formación de glicerol y al efecto inhibitorio de la insulina sobre enzimas que intervienen en la producción del surfactante pulmonar.(6)*

Por lo que es necesario la prevención del mismo con el uso de inductores de madurez pulmonar fetal

La aminofilina es una metilxantina, sustancia que se forma entre la teofilina y la etilendiamina usada ampliamente en el tratamiento de la apnea en niños pretérmino (7) su mecanismo de acción como estimulador de la producción del factor surfactante está bajo estudio, el cuál se creé se deba a la estimulación en la producción de ácidos grasos (fosfatidilcolina) en los neumocitos tipo II por el efecto de elevación importante en el AMP cíclico( 8, 11).

Ya en 1976 , karotkin y colaboradores, encontraron aceleración en la maduración pulmonar fetal de conejos, aplicando durante 7 a 10 días aminofilina a dosis de 10 mg por día i.m. por kilogramo de peso repartido en dos dosis (8) .En 1978, la Dra. Barrett y colaboradores compararon la liberación de fosfatidilcolina en los pulmones de conejos prematuros(9), previa aplicación de aminofilina a dosis de 6.25 mg por kg por día repartida en dos dosis diarias pero esta vez por solo tres días y se le compara con la aplicación de cortisol a dosis de 2 mg por kg por día, demostrando una mayor efectividad en cuanto a producción de fosfatidilcolina en los conejos tratados con aminofilina, esto da pié para que en el mismo año se estudie la secreción de factor surfactante en fetos de conejos, usando dexametasona , aminofilina y solución salina comparando resultados (7)

El Dr Corbet y colaboradores en este estudio demuestra que la aminofilina aumenta la secreción del factor surfactante y que disminuye la tensión superficial alveolar en mayor grado que el glucocorticoide y con una diferencia muy significativa con respecto a los

resultados con solución salina, en este estudio la dosis usada fue de 5 mgs por kg. dosis única , 2.5 hrs Previas a sacrificio de la coneja (10). En 1979, Hadjigeorjoui y colaboradores usaron aminofilina anteparto como método preventivo del síndrome de distress respiratorio y lo compararon con un grupo control, encontrando diferencias significativas en el desarrollo del síndrome de distress respiratorio, y por lo tanto en la morbilidad perinatal, sin aparición de efectos adversos en la madre por el uso de aminofilina (11) En 1984, la Dra Landers y colaboradores demostraron que la aminofilina mejora la liberación de factor surfactante y también acelera el desarrollo anatómico pulmonar en general ( 12, 13) En 1986 Cosmi y colaboradores disminuyen tiempo y dosis de administración de aminofilina en conejas embarazadas, logrando resultados favorables (14)

Ese mismo año Papageorgiou y Stern, estudian los riesgos beneficios materno-fetales de la aminofilina en comparación con ambroxol, esteroides y hormonas tiroideas ( 15) .En 1987 Luerti y colaboradores propone a la aminofilina como medicamento alternativo de la betametasona previniendo los efectos adversos de los glucocorticoides (16). En los años recientes se ha estudiado mucho la mejoría del síndrome del distress respiratorio en neonatos prematuros En 1992 Annibale y colaboradores ; y en 1993 Barrington y colaboradores demostraron mejoría de la función pulmonar en neonatos afectados con distress respiratorio aunque los neonatos hayan requerido manejo de ventilador al nacimiento (17, 18), así como Abbas Al Omran et al 1997 muestran un efecto benéfico del uso de la aminofilina en neonatos pretérmino en cuanto a la mejoría de la función pulmonar, concluyendo que dosis similares de aminofilina intravenosa y teofilina oral mantienen los mismos niveles de concentración de teofilina en suero terapéuticos

En México en el Hospital General de México en 1995 se llevó a cabo un trabajo que tenía por objetivo demostrar la eficacia de la aminofilina como inductor de la maduración pulmonar fetal en embarazos de 28 y 34 semanas sin enfermedades crónicas agregadas en 24 pacientes en comparación con 23 a las que se administró betametasona como inductor de madurez pulmonar fetal, concluyéndose que ambos medicamentos tenían efectos similares en cuanto a la inducción de madurez pulmonar fetal, y que la aminofilina era un medicamento efectivo como preventivo del síndrome del distress respiratorio del recién nacido, induciendo adecuadamente madurez pulmonar (21)

## *-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-*

La aminofilina , derivado de las metilxantinas , se ha visto tiene varias propiedades farmacológicas , últimamente se ha usado en apnea de productos pretérminos, y como inductor de madurez pulmonar fetal en algunos estudios(21)

El síndrome del distrés respiratorio es cinco a seis veces más frecuente en hijos de madres diabéticas Hubell y colaboradores han reportado una incidencia de este síndrome del 27%, (19) en estas pacientes existe una contraindicación relativa de los esteroides como inductores de maduración pulmonar fetal por su efecto de aumentar el cortisol circulante y provocando hiperglicemia marcada (20)

De ahí el beneficio del uso de la aminofilina como alternativa en el embarazo de alto riesgo complicado con diabetes mellitus donde existe una contraindicación relativa del uso de esteroides

## *-HIPOTESIS*

*\*Hipótesis alterna* Dada la contraindicación relativa de los esteroides en la inducción de madurez pulmonar fetal , y el elevado índice del síndrome del distrés respiratorio (27%) en estos productos por inmadurez pulmonar fetal independientemente de la edad gestacional, el uso de aminofilina tendrá un efecto benéfico en cuanto a resultados perinatales como inductor de madurez pulmonar

*\*Hipótesis nula* El uso de aminofilina como inductor de madurez pulmonar fetal no tendrá ningún efecto benéfico en cuanto a resultados perinatales

## **-OBJETIVOS-**

**\*Contar con otra alternativa de manejo para prevenir el síndrome del distress respiratorio en los productos de madres con alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en las cuáles existe una contraindicación relativa del uso de esteroides**

**\*Mejorar la morbimortalidad neonatal en los productos de pacientes con alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, al disminuir el porcentaje de productos con inmadurez pulmonar fetal con el uso de aminofilina como inductor de madurez pulmonar fetal.**

**\*Precisar el momento idóneo para la interrupción del embarazo con alteraciones del metabolismo de los carbohidratos de acuerdo a los resultados de la amniocentesis en cuanto a la determinación de madurez pulmonar fetal.**

## **- JUSTIFICACIÓN:**

La Diabetes es una complicación médica que se presenta en el 7 al 12% de los embarazos en México con una morbimortalidad perinatal elevada del 2 al 5% a nivel mundial (6).

Siendo la segunda causa de ingreso en la UCIFEM del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos (H.R.L.A.L.M) . siendo uno de los factores importantes en la morbimortalidad de estos productos la inmadurez pulmonar fetal independientemente de la edad gestacional.

De ahí el beneficio que tendría el uso de la aminofilina con inductor de madurez pulmonar fetal como alternativa al uso de esteroides contraindicados relativamente en el embarazo de una paciente diabética.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes gestacional o pregestacional (tipo I y II) que se encuentren en el inicio del tercer trimestre de gestación sin ningún manejo anterior para maduración pulmonar fetal.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

\*Pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes gestacional o pregestacional con algún manejo previo de maduración pulmonar fetal.

\*Pacientes en los que el resultado de amniocentesis demostró alguna alteración genética.

- **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

\*Pacientes que no continuaron su control en este hospital.

\*Pacientes que acudieron a la interrupción de su embarazo a otro hospital

\*No terminación del esquema propuesto para maduración pulmonar fetal.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Se realizó el estudio en pacientes embarazadas del servicio de perinatología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, a las que se les diagnosticó diabetes gestacional y pregestacional antes de las 28 semanas de embarazo, las cuales fueron valoradas semanalmente con registro cardiotocográfico (cardiotocógrafos marca Advanced Medical Systems) y ultrasonografía (USG general electric 3T 3000), las determinaciones de las glicemias de control se realizaron en el laboratorio de este hospital.

La realización de amniocentesis para determinación de madurez pulmonar fetal se realizó entre las semanas 35 y 36 de gestación, ésta se realizó en 25 pacientes en este hospital con la técnica habitual y guía ultrasonográfica, para la determinación de madurez pulmonar fetal con prueba de clemens; se usaron agujas espinales calibres 22, y jeringas desechables de 20cc, y tubos de ensayo de 5cc, con tapones de hule para agitación posterior de las diluciones. Se consideró madurez pulmonar fetal: clemens positiva 1:4, madurez pulmonar en transición: clemens positiva 1:2, e inmadurez clemens negativa. A 22 pacientes se les envió al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre para la determinación de la misma por determinación de perfil de fosfolípidos, considerándose como madurez pulmonar fetal: relación lecitina/esfingomielina (L/E)  $\geq 2$ , fósforo de lecitina  $\geq 3$ , fosfatidilglicerol: presente,  $\geq 10\%$ . Como madurez fetal en transición: relación L/E . 1.5 -1.9, fosfatidilinositol: presente, fosfatidilglicerol ausente. Y como inmadurez: relación L/E  $\leq 1.4$ , fósforo de lecitina  $\leq 0.4$ , fosfatidilinositol: ausente, fosfatidilglicerol ausente.

La aminofilina y la dexametasona utilizadas se obtuvieron de la unidad por ser parte del cuadro básico de medicamentos, la aminofilina en ampulas de 250 mgs. / 10 ml, y la dexametasona en ampollitas de 2 ml con 8mgs.

## **METODOLOGÍA:**

Este estudio es retrospectivo parcial, longitudinal, comparativo y observacional, se recabó la información de 1,500 expedientes, de diciembre de 1996 a diciembre del año 2000. Con los criterios de inclusión ya mencionados, quitando para este estudio aquellas que tenían los criterios de exclusión y eliminación ya mencionados.

El madurador pulmonar a estudiar fue la aminofilina, la cual se administró de la siguiente manera: se consideró como un esquema de la misma a la administración de 250 mgs, de aminofilina diluida en 100cc. de solución hartman para pasar por vía intravenosa en una hora cada 12 horas por 4 dosis. En 5 pacientes a las que se les administró la misma presentaron reacciones adversas no tolerables por las pacientes (cefalea en 2 pacientes, diaforesis en una, y palpitaciones en 2) motivo por lo que se usó dexametasona en estas 5 pacientes como inductor de madurez pulmonar, considerándose un esquema a la administración de 8mgs, i.m. c/12 hrs por 4 dosis administrada desde las 28 semanas y repitiendo el esquema cada semana hasta las 32 semanas del embarazo.

Se obtuvieron un total de 66 pacientes, las cuales se dividieron en 4 grupos, el grupo 1 constituido por 16 pacientes a las que se administró como madurador pulmonar aminofilina 2 o menos esquemas de la misma; el grupo 2 constituido por 42 pacientes a las que se administró como madurador pulmonar aminofilina más de 2 esquemas de la misma (3 ó 4, nunca más de 4 esquemas); el grupo 3 constituido por 5 pacientes, a las que se administró como madurador pulmonar dexametasona (por presentar reacciones adversas por la administración de aminofilina); y el grupo 4 constituido por 3 pacientes a las que no se administró ningún madurador pulmonar (se ingresaron al servicio desde las semana 28, pero no acudieron posteriormente, sino hasta la atención de la resolución del embarazo).

Se creó una base de datos en el programa estadístico SPSS para windows (versión 10), definiéndose para cada uno de los siguientes datos variables. tipo de madurador

pulmonar usado , distribución por tipo de diabetes según clasificación de Priscilla White,distribución por edad, resultados de clemens y perfil de fosfolípidos, vía de resolución del embarazo, pesos de los productos al nacer, resultados de apgar al minuto y a los 5 minutos, silverman, valoración de capurro, efectos adversos por aminofilina, complicaciones perinatales como sufrimiento fetal agudo, sufrimiento fetal crónico, presencia de óbito, y por último la presencia o nó de enfermedad hipertensiva asociada al embarazo.

Para el análisis estadístico, se realizó por ANOVA con análisis de diferencias entre las varianzas y diferencias de medias , realizándose la prueba F de snedecor, realizándose contrastes de medias dos a dos de tukey y la prueba de levene de igualdad de varianzas, tomándose como valor de  $p < 0.05$  para ser considerado como estadísticamente significativo. Para poder realizar éstas pruebas , se hallaron los estadísticos descriptivos de cada grupo

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**RESULTADOS:**

Se estudiaron un total de 66 pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes gestacional o pregestacional ( tipo 1 y 2 ), cuyo diagnóstico se realizó antes de las 28 semanas de embarazo y sin ningún manejo anterior con medicamentos para inducir la madurez pulmonar fetal, ingresadas al servicio de perinatología del Hospital Licenciado Adolfo López Mateos desde diciembre de 1996 a diciembre del año 2000.

Se dividieron en 4 grupos: El grupo 1 conformado por 16 pacientes que fueron tratadas con 2 o menos esquemas de aminofilina ; el grupo 2 conformado por 42 pacientes tratadas con más de 2 esquemas de aminofilina ( 3 o 4 esquemas nunca más de 4 ) ; el grupo 3 conformado por 5 pacientes que presentaron reacciones adversas a una o 2 dosis de aminofilina , por lo que se usó dexametasona como inductor de madurez pulmonar fetal, y el grupo 4 conformado por 3 pacientes que no recibieron ningún madurador pulmonar fetal (se ingresaron al servicio desde la semana 28, pero no acudieron posteriormente sino hasta la resolución del embarazo). (cuadro 1, Gráfica 1)

En cuanto a la distribución de las pacientes por tipo de diabetes según la clasificación de Pncilla White, 17 pertenecían al tipo A1, 14 al tipo A2, 25 al tipo B, 7 al tipo C, uno al tipo D, y 2 al tipo R (cuadro 2, Gráfica2).

El promedio de edad de las pacientes en el grupo 1 fue de 33.3 años, en el grupo 2 de 38.3 años, en el grupo 3 de 33 años, y en el grupo 4 de 35 años. (cuadro 3, Gráfica 3)

En cuanto a la valoración de capurro 13 productos tuvieron menor de 37 semanas (4 del grupo1, 6 del grupo2, 1 del grupo 3, y 2 del grupo 4) . Y 53 productos más de 37 semanas , (12 del grupo 1 , 36 del grupo 2, 4 del grupo3, y uno del grupo 4 ).

(cuadro 4 , Gráfica 4)

Se realizó amniocentesis a 47 pacientes de las 66 pacientes estudiadas (71.21%) : -10 pacientes del grupo 1 (62.5%), -32 pacientes (76.19%) del grupo 2, - y a 5 pacientes (100%) del grupo 3.

No se realizó amniocentesis a 19 pacientes ( 28.78%), en 13 pacientes por interrupción del embarazo antes de la fecha programada y en 6 por dificultades técnicas (amniocentesis fallida)

Los resultados de la amniocentesis, mostraron

\*para el grupo 1 1) prueba de clemens transicional en una paciente (10%) , 2) prueba de clemens maduro en 4 pacientes (40%), 3) prueba por perfil de fosfolípidos transicional en una paciente ( 10%) y 4) prueba por perfil de fosfolípidos maduro en 4 pacientes (40%).

\*para el grupo 2 1) prueba de clemens maduro en 16 pacientes ( 50%), 2) prueba por perfil de fosfolípidos transicional en 4 pacientes (12.5%) y, 4) prueba por perfil de fosfolípidos maduro en 12 pacientes ( 37.5%)

\*para el grupo 3: 1) prueba de clemens transicional en 2 pacientes (40%) , 2) prueba de clemens maduro en 2 pacientes (40%) y, 3) prueba de perfil de fosfolípidos transicional en una paciente (20%), no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 y el 2 , ni entre éstos y el grupo 3 con una  $p > .05$  .(cuadro 5, Gráfica 5)

Cabe mencionar que se le realizó amniocentesis a 9 pacientes de las 13 que tuvieron productos con capurros menores a 37 semanas, siendo los resultados -clemens maduro en 2 pacientes y prueba por perfil de fosfolípidos maduro en 7 pacientes. (cuadro 6)

La distribución de los productos por sus pesos al nacimiento, se observa en el cuadro 7 (gráfica 7) , el promedio de los pesos de los productos al nacer, fue de 3,336.77mgs para el grupo 1 y 2 , de 2,995 mgs para el grupo 3 , y de 3,562.5 mgs. para el grupo 4 (cuadro 8)

El promedio de apgar al minuto para el - grupo 1, fue de 7.81, para -el grupo 2 de 8.09, - para el grupo 3 de 7.4 , y para - el grupo 4 de 4.66 (cuadro 9 y12, Gráfica 9)

No habiendo diferencias significativas en el puntaje de apgar al minuto entre el grupo 1 y el grupo 2 ( $p > .05$   $p = .987$ ) , ni entre el grupo 1 y el grupo 3 ( $p > .05$   $p = .83$ ) , ni entre el grupo 2 y el grupo 3 ( $p > .05$   $p = .67$ )

Habiendo diferencias significativas entre el grupo 1, 2 y 3 con el grupo 4 ( $p < .05$ )

El promedio de apgar a los 5 minutos fue - para el grupo 1 de 8.93, - para el grupo 2

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

de 9.16, - de 8.8 para el grupo 3 , y - de 5.66 para el grupo 4 (cuadro 10 y 12 , Gráfica 12)

No habiendo diferencias significativas entre el grupo 1 y el 2 ( $p > .05$ ,  $p=1$ ) ; ni entre el grupo 1 y el 3 ( $p > .05$  ,  $p= 9$ ), ni entre el grupo 2 y el 3 ( $p < .05$  ,  $p= .9$ ).

Habiendo diferencias significativas entre el grupo 1, 2 y 3 con el grupo 4 . ( $p < .05$ )

El promedio de valoración de silverman fue . - de 0.18 para el grupo 1, -de 0.023 para el grupo 2 , - de 0.75 para el grupo 3 , y -de 3 para el grupo 4 . (cuadro 11 y12, Gráfica 11)

No habiendo diferencias significativas entre el grupo 1 y el grupo 2 ( $p > .05$  ,  $p= .5$ ) .

Habiendo diferencias significativas entre los siguientes grupos:

1) entre el grupo uno y el grupo 3 ( $p < .05$  ,  $p= .023$ ) ; 2) entre entre el grupo uno y el grupo 4 ( $p < .05$  ,  $p= .0001$ ) ; 3) entre el grupo 2 y el grupo 3 ( $p < .05$  ,  $p= .001$ ) ; 4) entre el grupo 2 y el grupo 4 ( $p < .05$  ,  $p= .0001$ ) ; 4) entre el grupo 3 y el grupo 4 ( $p < .05$  ,  $p= .001$ ) .

Dentro de las complicaciones perinatales , hubo sufrimiento fetal agudo en uno de los productos del grupo 4 , ( cuadro 13 , Gráfica 13) ; sufrimiento fetal crónico en un producto del grupo uno , en uno del grupo 2, en dos del grupo 3 y en uno del grupo 4 (cuadro 14, Gráfica 14)

En cuanto presencia de producto óbito , de las 66 pacientes hubo 3 óbitos:

- 1) Uno en el grupo 3 (se trató de un embarazo de difícil control metabólico tipo R de diabetes según la clasificación de Priscilla White , que se complicó con preeclampsia severa, el producto fue femenino de 29 semanas de edad gestacional, con circular apretada al cuello.
- 2) Dos en el grupo 4, -uno de ellos producto masculino con edd gestacional de 33 semanas peso de 2,995 grs. Placenta circunvalada, más circular apretada al cuello el tipo de diabetes asociada fue el tipo C.

-El otro producto óbito de este grupo fue del sexo masculino de 34 semanas de edad gestacional de 1,800 grs. El tipo de diabetes asociada fue el tipo C.

Habiendo diferencias significativas : 1)entre el grupo uno y el 4, ( $p < .05$ ) , 2) entre el grupo 2 y el grupo 3 ( $p < .05$  ,  $p= .038$ ) , 3) entre el grupo 2 y 4 ( $p < .05$ ) y 4) entre el grupo 3 y 4 ( $p < .05$  ,  $p= .001$ ) (cuadro 15, Gráfica 15)

En cuanto a enfermedad hipertensiva asociada a embarazo, ésta se observó en el 25.75% de las pacientes, presentándose preeclampsia leve en 14 pacientes (21.21%), preeclampsia severa en 2 pacientes (3.03%), e hipertensión crónica en una paciente (1.5%) no habiendo diferencias significativas entre los grupos ( $p > 0.05$ )

(cuadro 16, Gráfica 16)

La forma de resolución del embarazo fue:

- 1) cesárea - en 16 pacientes (100%) del grupo 1, - en 39 pacientes (92.8%) del grupo 2, - en 5 pacientes del grupo 3 (100%), y - en 2 pacientes (66.6%) del grupo 4
- 2) Parto - en 3 pacientes (7.14%) del grupo 2, y - en una paciente (33.3%) del grupo 4 (Cuadro 17, Gráfica 17)

En cuanto a los efectos adversos con aminofina, éstos se presentaron en 5 pacientes (8.62%). Se encontró que 2 pacientes (3.44%) tuvieron cefalea, una paciente (1.72%) diaforesis, y dos pacientes (3.44%) palpitaciones (Cuadro 18)

***Se rechaza la hipótesis nula.***

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **DISCUSIÓN:**

Se sabe que la morbilidad perinatal en las pacientes embarazadas con diabetes , ya sea pregestacional o gestacional , sigue siendo alta , del 2 al 5% , siendo una de las causas de la misma , el síndrome de dificultad respiratoria en estos productos, debido a la interferencia de la glucosa en la formación de glicerol y el efecto inhibitorio de la insulina sobre las enzimas que intervienen en la producción de factor surfactante pulmonar.

De ahí la importancia de la administración de inductores de madurez pulmonar

El uso de los glucocorticoides como inductores de la madurez pulmonar es muy bien conocido desde los estudios de Liggins en 1972, ( 22) que revelaron una disminución significativa del síndrome de dificultad respiratoria , sin embargo se contraindican relativamente en las pacientes diabéticas por el descontrol metabólico ( hiperglicemia) que pueden ocasionar, de ahí la importancia de valorar el uso de la aminofilina que es una xantina de fácil acceso, y administración, como inductor de madurez pulmonar fetal en este tipo de pacientes

En este estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de estudio en cuanto al tipo de diabetes, distribución por edades, enfermedad hipertensiva asociada ( la cual fue de un 25.7 %) , pesos de los productos y valoración de capurro.

Se realizó amniocentesis para valoración de madurez pulmonar fetal a 47 pacientes de las 66 pacientes que conformaron el estudio, no observándose diferencias significativas, entre los resultados obtenidos con la administración de aminofilina y dexametasona.

Hay que mencionar , que de las 13 pacientes que tuvieron productos con capurros menores a 37 semanas, se les realizó amniocentesis a 9 de las mismas, obteniendo muy buenos resultados con la administración de aminofilina, ya que se corroboró madurez pulmonar fetal , 2 por prueba de clemens y 7 por prueba por perfil de fosfolípidos

En cuanto a las valoraciones de apgar , tampoco hubo diferencias significativas entre el

grupo de pacientes que recibió aminofilina dos o menos esquemas o más de 2 esquemas, (la puntuación de apgar en el primero promedio fue de 8.93, en el segundo de 9.16) con el grupo que recibieron dexametasona ( promedio de las puntuaciones de 8.8), y sí entre éstos grupos y el grupo que no recibió ningúnmadurador pulmonar ( promedio de sus puntuaciones de 5.66).

Con el uso de aminofilina se observó una disminución importante en la presencia del síndrome de dificultad respiratoria, lo que se pudo observar con las valoraciones de silverman, siendo el promedio para el grupo 1 ( en donde su utilizaron dos o menos esquemas de aminofilina) de 0.18 ; para el grupo 2 ( en donde se utilizaron más de dos esquemas , nunca más de 4) de 0 023

No hubo diferencias estadísticamente significativas, en los resultados de estos dos grupos.

Y sí hubo diferencias significativas entre estos grupos y el grupo3 ( en el que se usó dexametasona), cuyo promedio de valoración de silverman fue de 0.75 .

Así como también entre el grupo 1 , el grupo 2 y el grupo 3 con el grupo 4 , cuyo promedio de valoración de silverman fue de 3

No hubo productos óbitos en las pacientes tratadas con aminofilina con inductor de madurez pulmonar fetal. Hubo un producto óbito en el grupo tratado con dexametasona, que presentaba circular a pretada al cuello , y dos en el grupo 4 (uno con placenta circunvalada y otro con circular apretada al cuello)

De las 58 pacientes tratadas con aminofilina, sólo 5 pacientes (8.62%) presentaron reacciones adversas, que consistieron en -cefalea en dos pacientes, diaforesis en una, y palpitaciones en otras dos pacientes.

El síndrome de dificultad respiratoria no se observó en ninguno de los productos que nacieron antes de las 34 a 36 semanas , con la administración previa de aminofilina.

### **CONCLUSIONES:**

1.- La aminofilina es una alternativa eficaz , para la prevención del síndrome de dificultad respiratoria , en pacientes con diabetes pregetacional o gestacional, por inducir adecuadamente la madurez pulmonar.

2.- No es necesario la administración de más de 2 esquemas de aminofilina , para obtener adecuados resultados, y de esta manera disminuir la frecuencia de aparición de sus reacciones adversas.

3 - La frecuencia de aparición de reacciones adversas con aminofilina es baja (8.62%) , siendo entre las más frecuentes : la cefalea , palpitaciones y diaforesis (cuando se usaron más de 4 dosis en un solo esquema)

4.- El uso de aminofilina como inductor de madurez pulmonar fetal permite un adecuado control metabólico en estas pacientes

5.- Hubo diferencias significativas entre el puntaje de valoraciones de silverman entre los productos que recibieron aminofilina como inductor de madurez pulmonar fetal y el grupo que recibió dexametasona, siendo menor en el primero ( 0.1) que en el segundo (0.73)

6.- La aminofilina no provoca efectos adversos a nivel fetal.

7 - También se demostró como la aminofilina disminuye la morbimortalidad neonatal en productos menores a 36 semanas , al prevenir de manera eficaz la presencia del síndrome de dificultad respiratoria.

ANEXO

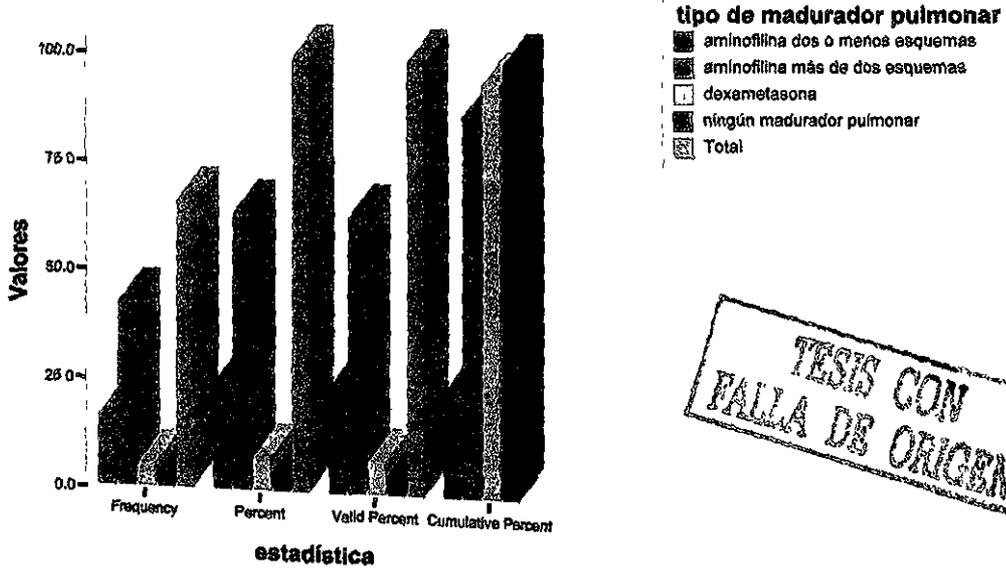
CUADROS Y GRÁFICAS.

Cuadro I .

**Tipo de madurador pulmonar , frecuencias y porcentajes.**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	aminofilina dos o menos esquemas	16	24.2	24.2	24.2
	aminofilina más de dos esquemas	42	63.6	63.6	87.9
	dexametasona	5	7.6	7.6	95.5
	ningun madurador pulmonar	3	4.5	4.5	100.0
	Total	66	100.0	100.0	

Tipo de madurador pulmonar , frecuencias y porcentajes.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Gráfica 1 .

Cuadro 2

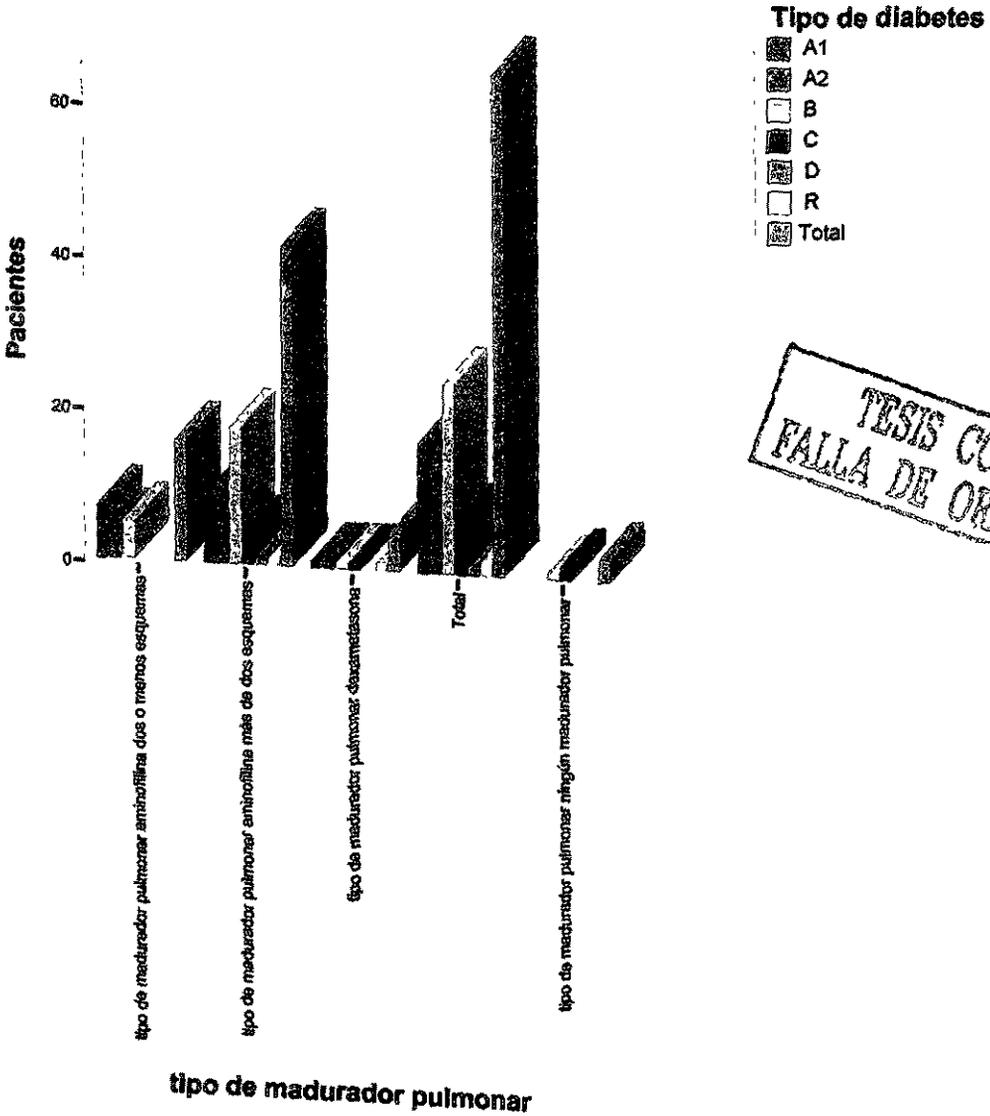
**Tipo de diabetes**

Count

		tipo de madurador pulmonar				
		aminofilina dos o menos esquemas	aminofilina más de dos esquemas	dexameta sona	ningun madurador pulmonar	Total
Tipo de diabetes	A1	7	9	1		17
	A2	4	9	1		14
	B	5	18	1	1	25
	C		4	1	2	7
	D		1			1
	R		1	1		2
<b>Total</b>		<b>16</b>	<b>42</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>66</b>

## Tipo de diabetes

Statistics : Count



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Gráfica 2.

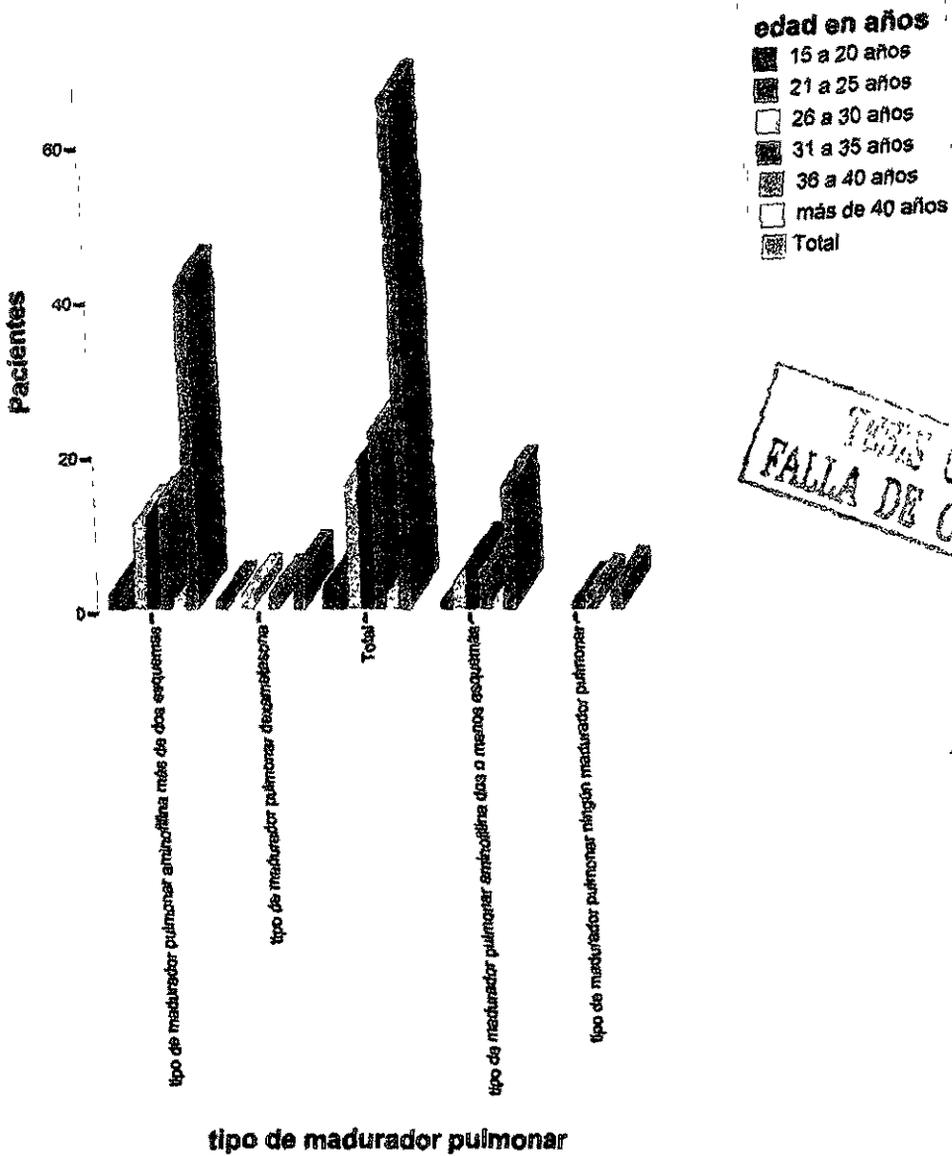
Cuadro 3

Distribución por grupos de edad

Count		tipo de madurador pulmonar				Total
		aminofilina dos o menos esquemas	aminofilina más de dos esquemas	dexameta sona	ningun madurador pulmonar	
edad en años	15 a 20 años		2	1		3
	21 a 25 años	1	2			3
	26 a 30 años	3	11	2		16
	31 a 35 años	6	12		1	19
	36 a 40 años	5	14	2	2	23
	más de 40 años	1	1			2
<b>Total</b>		<b>16</b>	<b>42</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>66</b>

# Distribución por grupos de edad.

Statistics : Count



Gráfica 3

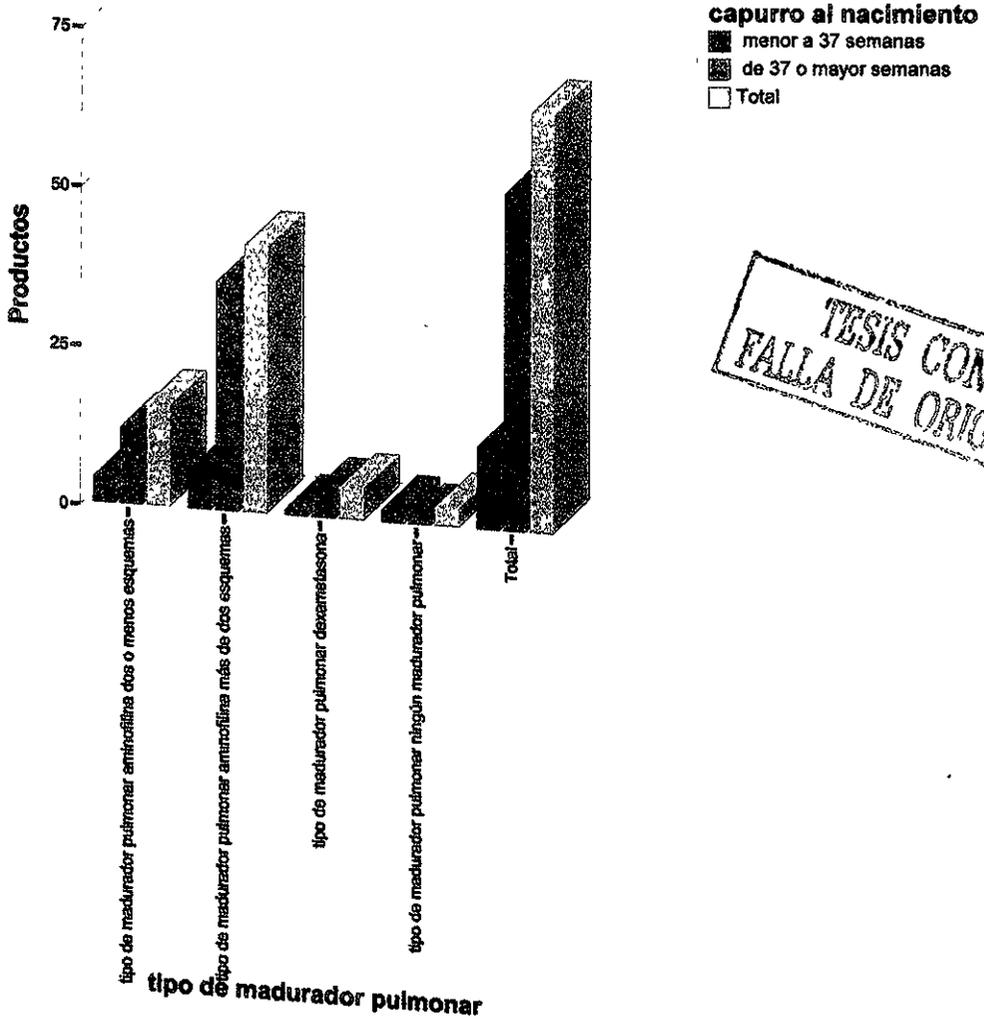
Cuadro 4

Valoración de capurro.

Count		tipo de madurador pulmonar				Total
		aminofilina dos o menos esquemas	aminofilina más de dos esquemas	dexameta sona	ningun madurador pulmonar	
capurro al nacimiento	capurro menor a 37 semanas	4	6	1	2	13
	capurro de 37 o mayor semanas	12	36	4	1	53
<b>Total</b>		<b>16</b>	<b>42</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>66</b>

## Valoración de capurro.

Statistics : Count



Gráfica 4

Cuadro 5

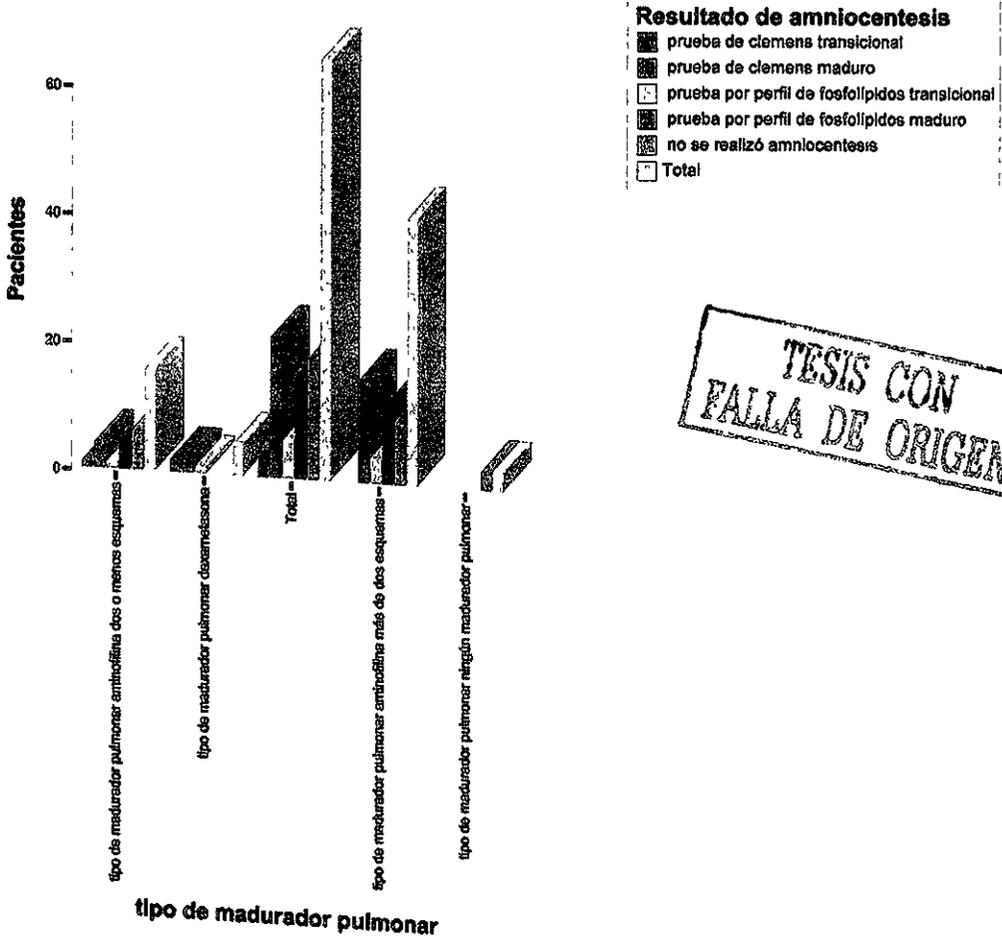
Resultados de amniocentesis

Count		tipo de madurador pulmonar				Total
		aminofilina dos o menos esquemas	aminofilina más de dos esquemas	dexameta sona	ningun madurador pulmonar	
Resultado de amniocentesis	prueba de clemens transicional	1		2		3
	prueba de clemens maduro	4	16	2		22
	prueba por perfil de fosfolípidos transicional	1	4	1		6
	prueba por perfil de fosfolípidos maduro	4	12			16
	no se realizó amniocentesis	6	10		3	19
<b>Total</b>		<b>16</b>	<b>42</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>66</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Resultados de amniocentesis

Statistics : Count



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 5 .

Cuadro 6 .

**Amniocentesis realizadas a pacientes que tuvieron productos con capurro menor a 37 semanas.**

Productos con capurro menor a 37 semanas		13
Amniocentesis realizadas		9
Resultados:		
Clemens maduro	2	
Perfil de fosfolípidos maduro	7	

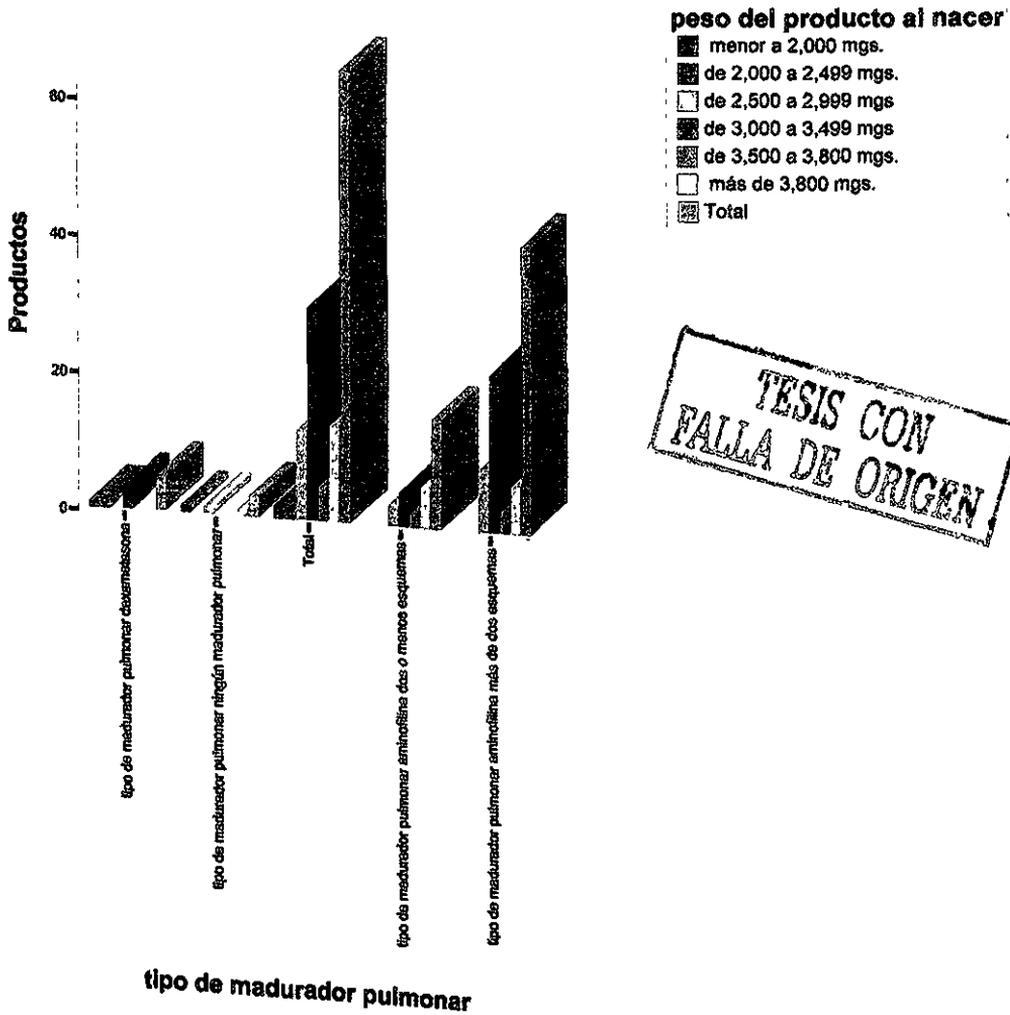
Cuadro 7

## Pesos de los productos al nacer, distribución por rangos

Count		tipo de madurador pulmonar				Total
		aminofilina dos o menos esquemas	aminofilina más de dos esquemas	dexameta sona	ningun madurador pulmonar	
peso del producto al nacer	menor a 2,000 mgs			1	1	2
	2,000 a 2,499 mgs			1		1
	2,500 a 2,999 mgs	3	9		1	13
	3,000 a 3,499 mgs	5	23	3		31
	3,500 a 3,800 mgs	2	3			5
	más de 3,800 mgs	6	7		1	14
<b>Total</b>		16	42	5	3	66

## Pesos de los productos al nacer, distribución por rangos.

Statistics : Count



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN.

Cuadro 8 .

*Promedios de pesos de los productos*

Madurador pulmonar usado.	Promedio de los pesos en miligramos
Aminofilina	3,336 77 mgs
Dexametasona	2,995 mgs.
Ningún madurador pulmonar usado	3,562 5 mgs.

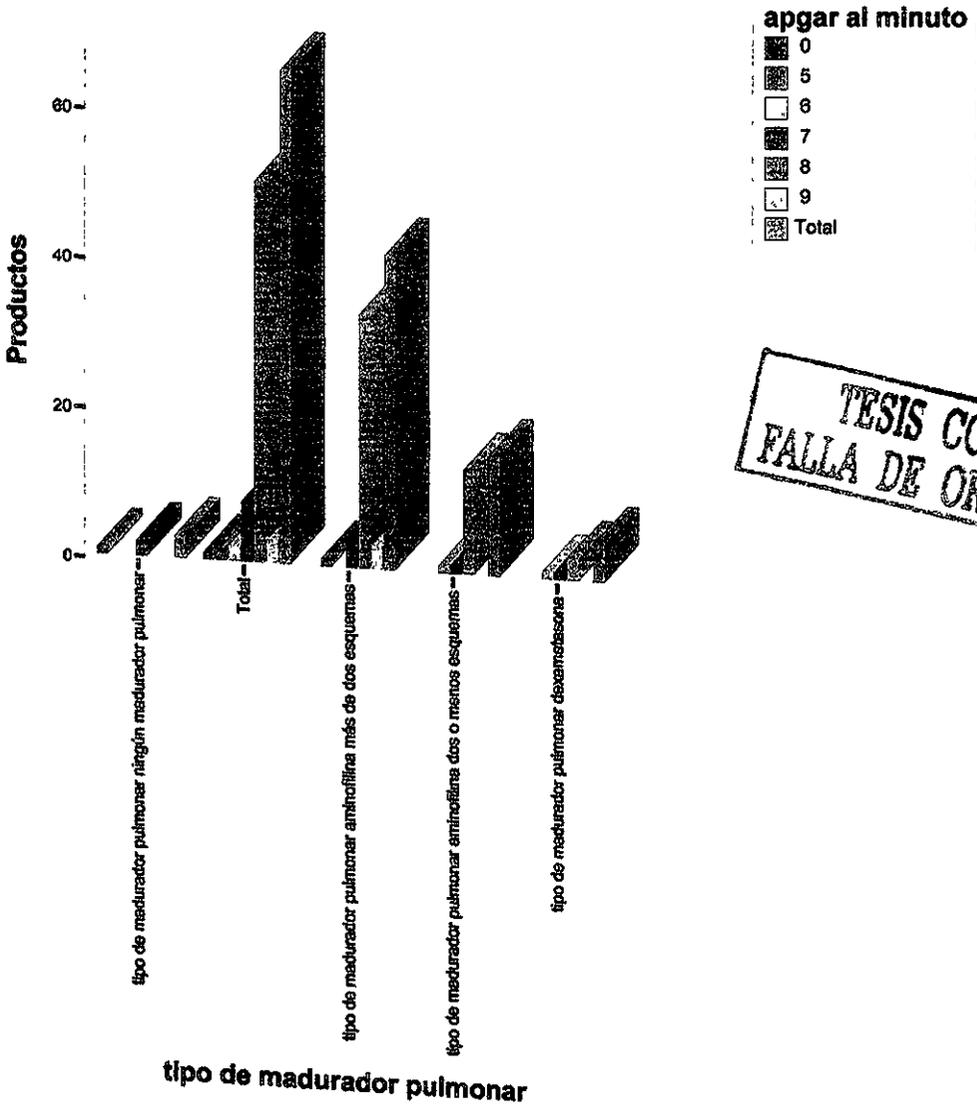
Cuadro 9

Resultados de apgar al minuto

Count		tipo de madurador pulmonar				Total
		aminofilina dos o menos esquemas	aminofilina más de dos esquemas	dexameta sona	ningun madurador pulmonar	
apgar	0				1	1
al	5		1			1
minuto	6	1		1		2
	7	1	4	1	2	8
	8	14	34	3		51
	9		3			3
<b>Total</b>		16	42	5	3	66

# Resultados de apgar al minuto.

Statistics : Count



**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

Gráfica 9 .

Cuadro 10 .

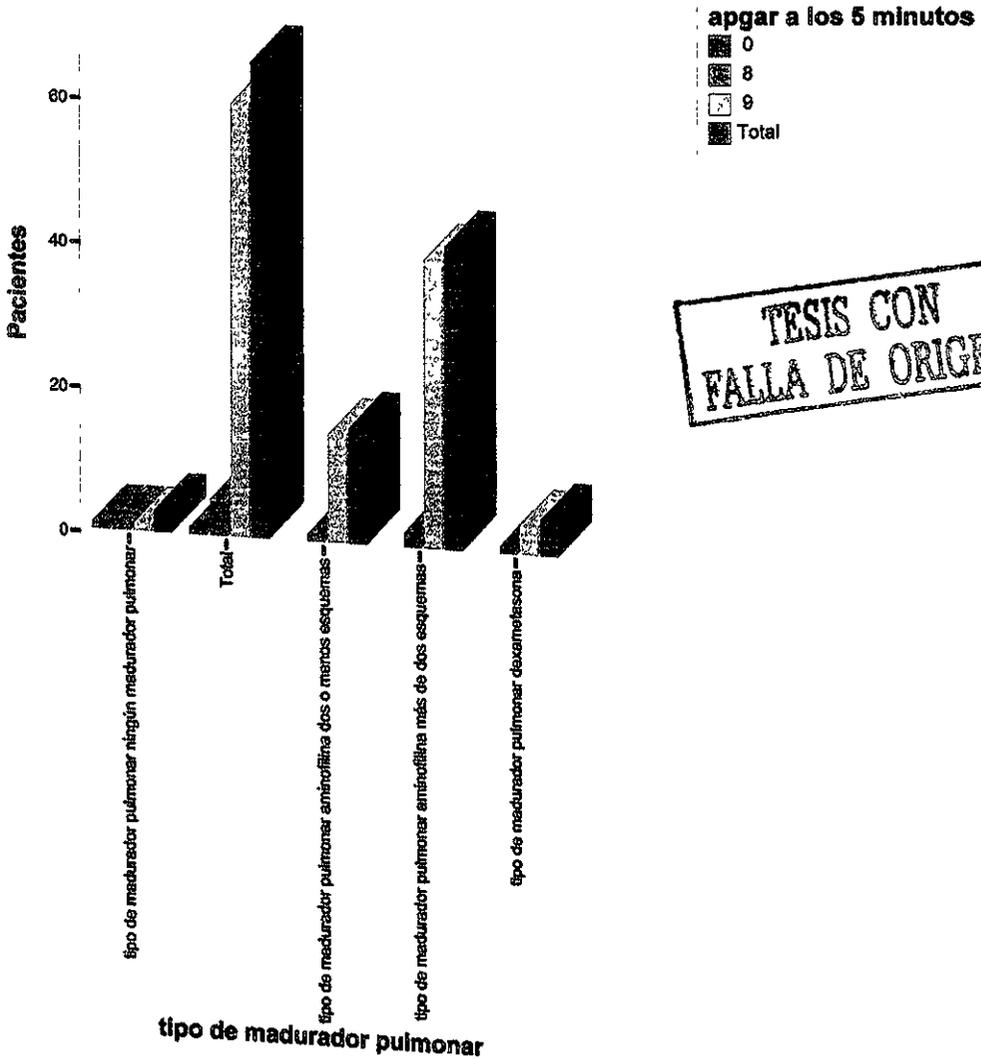
Resultados de apgar a los 5 minutos

Count		tipo de madurador pulmonar				Total
		aminofilina dos o menos esquemas	aminofilina más de dos esquemas	dexameta sona	ningun madurador pulmonar	
apgar a los 5 minutos	0				1	1
	8	1	2	1	1	5
	9	15	40	4	1	60
Total		16	42	5	3	66

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Resultados de apagar a los 5 minutos

Statistics : Count



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 11

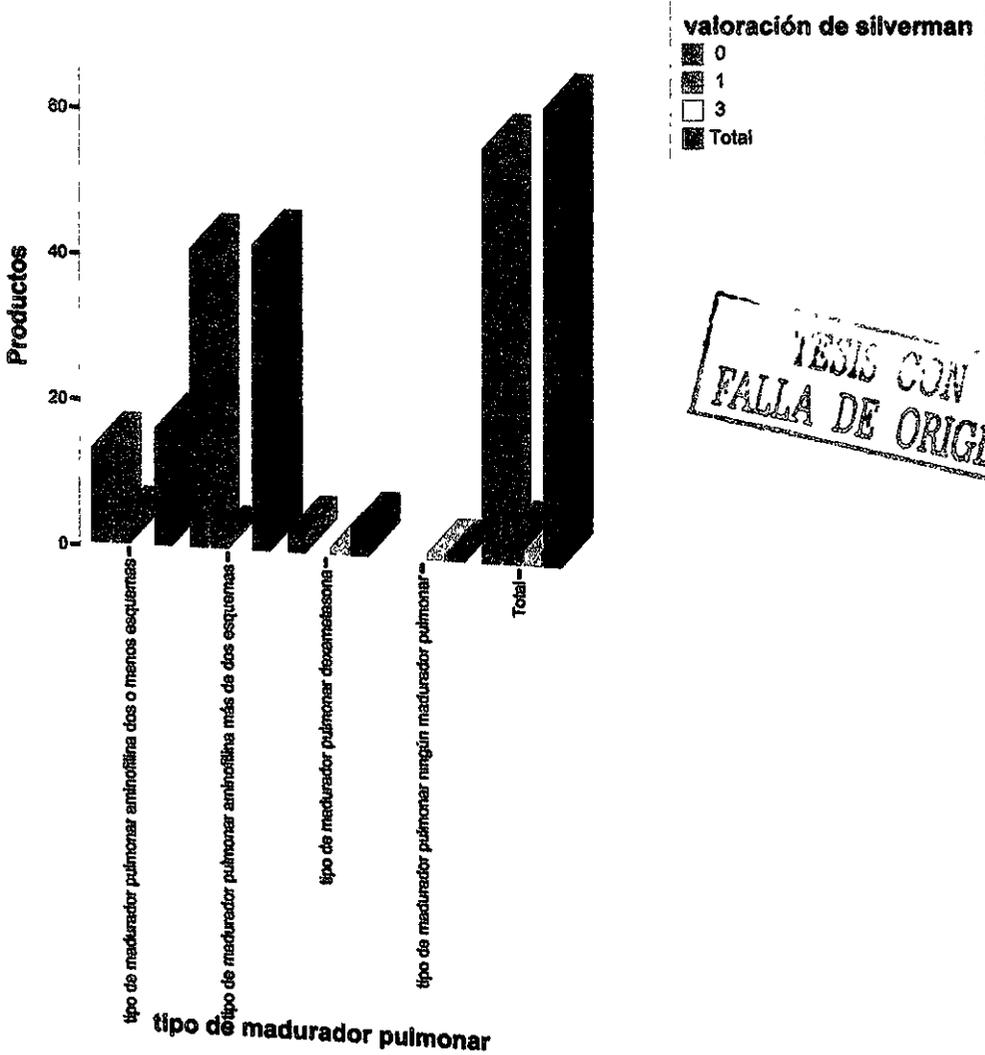
valoración de silverman

Count	tipo de madurador pulmonar				Total	
	aminofilina dos o menos esquemas	aminofilina más de dos esquemas	dexameta sona	ningún madurador pulmonar		
valoración de silverman	0	13	41	3	0	57
	1	3	1	0		4
	3		1	1		2
Total		16	42	4	1	63

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# valoración de silverman

Statistics : Count



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Gráfica 11 .

Cuadro 12 .

**Promedio de valoración del recién nacido.**

Prueba	Aminofilina dos o menos esquemas.	Aminofilina más de dos esquemas.	Dexametasona	Ningún madurador pulmonar.
Apgar al minuto.	7.812	8.095	7.4	4.66
Apgar a los 5 minutos.	8.937	9.166	8.8	5.66
Silverman	0.18	0.023	0.75	3
Capurro	37.30	37.17	36.68	34.7

Cuadro 13

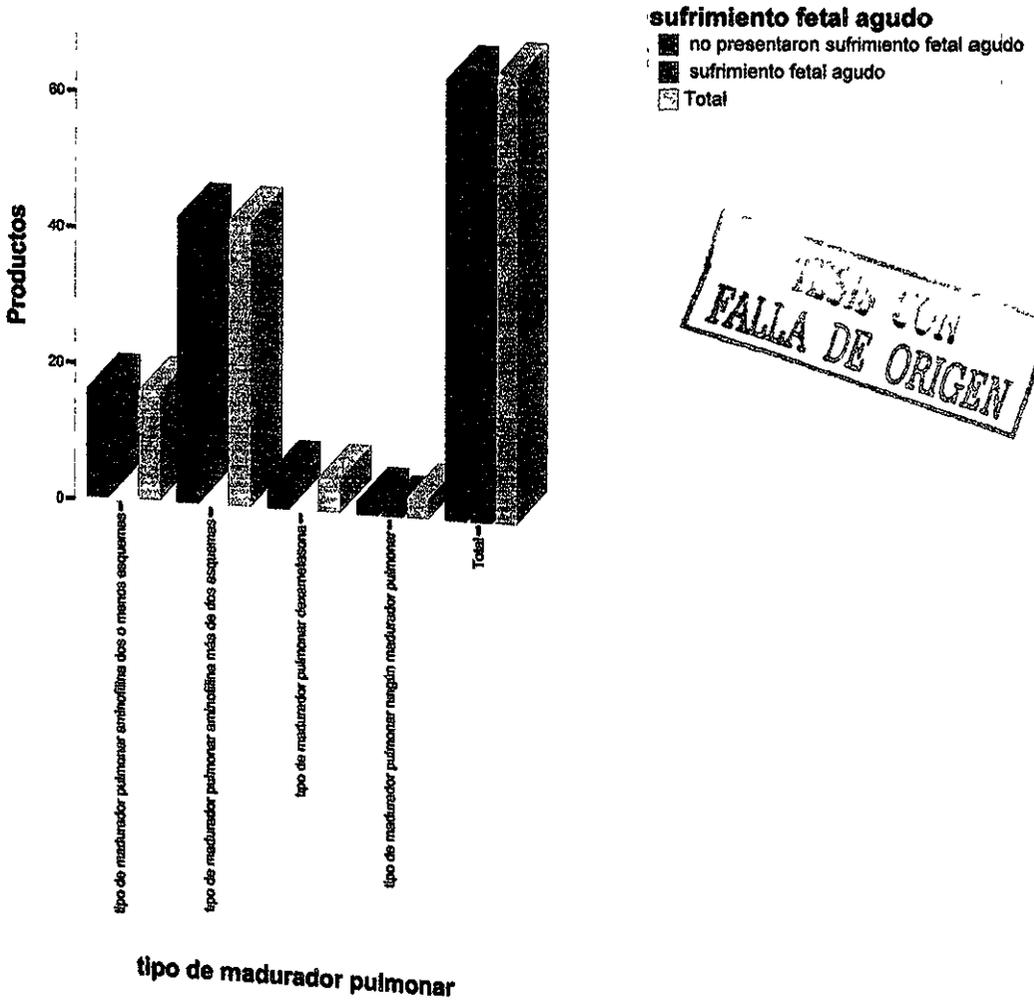
Productos que presentaron sufrimiento fetal agudo

Count

		tipo de madurador pulmonar				Total
		aminofilina dos o menos esquemas	aminofilina más de dos esquemas	dexameta sona	ningun madurador pulmonar	
sufrimiento fetal agudo	no presentaron sufrimiento fetal agudo	16	42	5	2	65
	sufrimiento fetal agudo				1	1
<b>Total</b>		16	42	5	3	66

# Productos que presentaron sufrimiento fetal agudo.

Statistics : Count



Gráfica 13 .

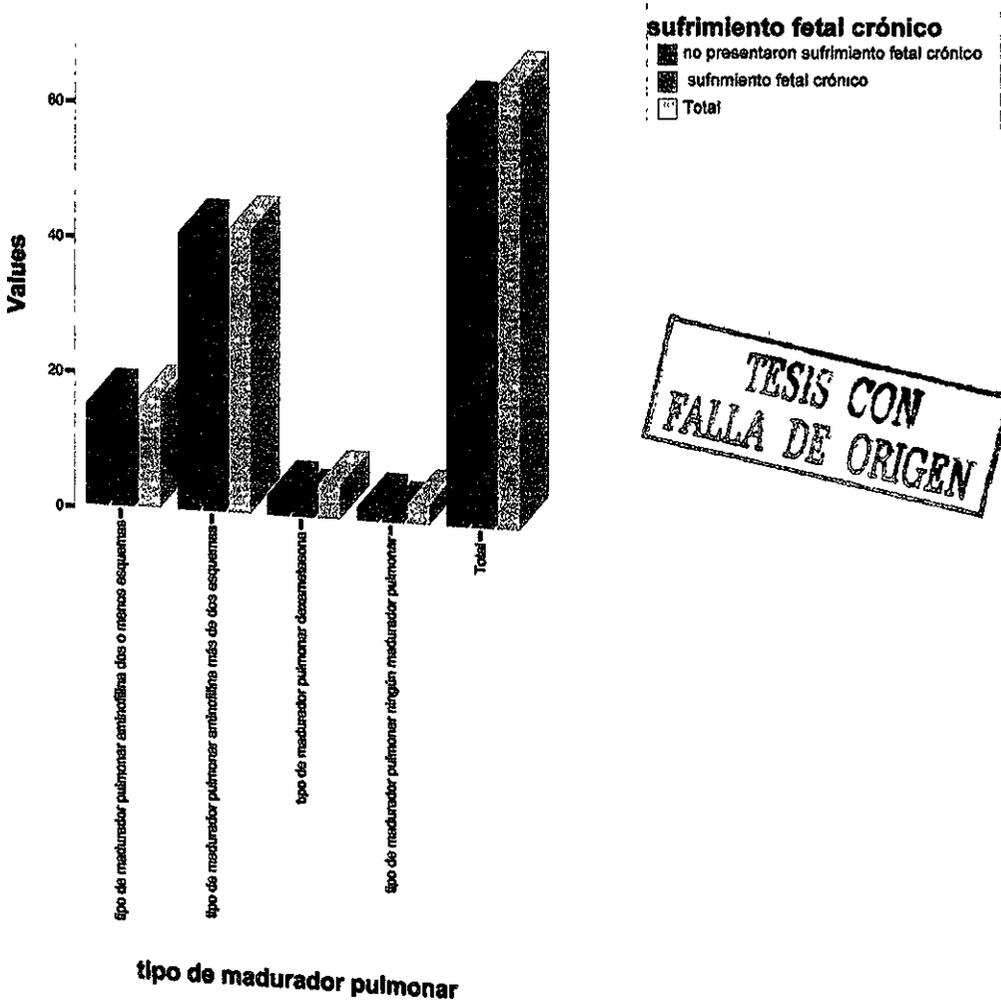
Cuadro 14 .

**Productos que presentaron sufrimiento fetal crónico**

Count		tipo de madurador pulmonar				Total
		aminofilina dos o menos esquemas	aminofilina más de dos esquemas	dexameta sona	ningun madurador pulmonar	
sufrimiento fetal crónico	no presentaron sufrimiento fetal crónico	15	41	3	2	61
	sufrimiento fetal crónico	1	1	2	1	5
Total		16	42	5	3	66

# Productos que presentaron sufrimiento fetal crónico

Statistics : Count



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Gráfica 14 .

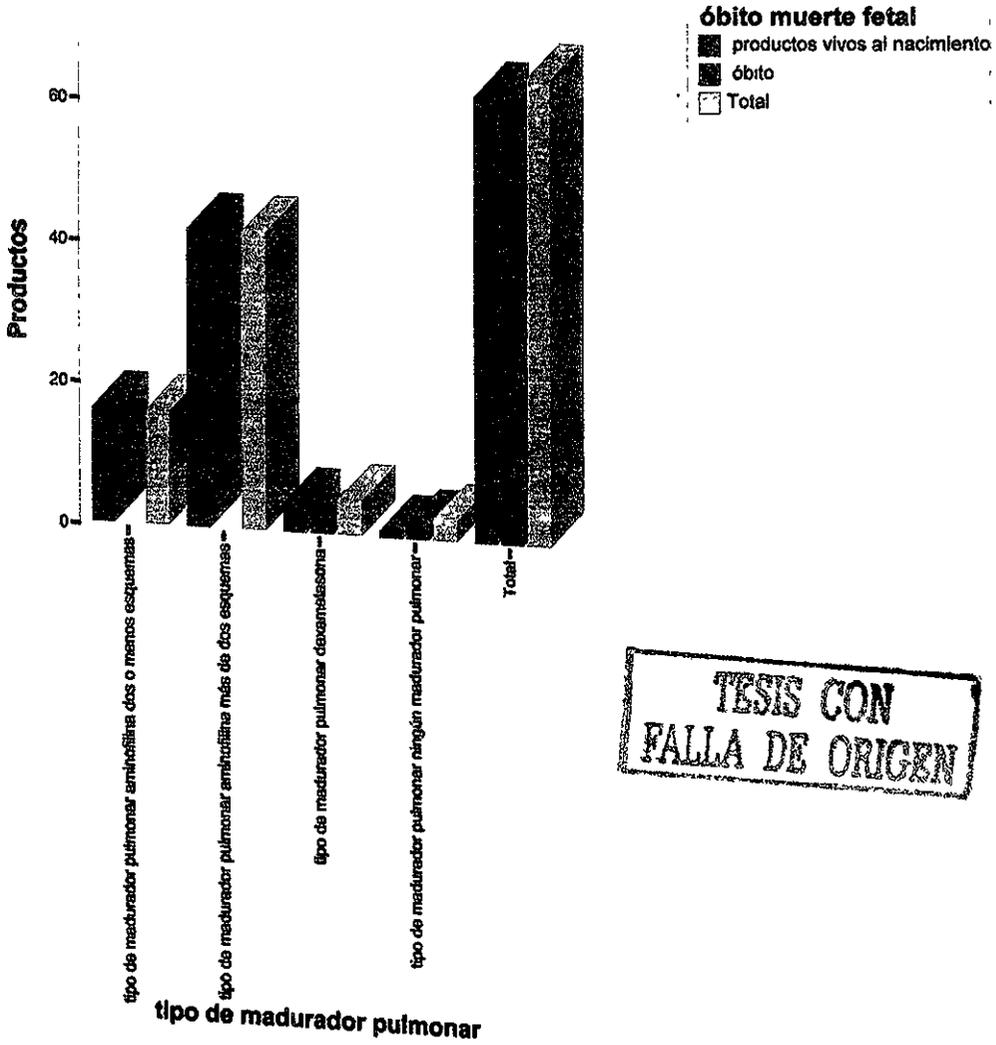
Cuadro 15

Presencia de óbito

Count		tipo de madurador pulmonar				Total
		aminofilina dos o menos esquemas	aminofilina más de dos esquemas	dexameta sona	ningun madurador pulmonar	
óbito muerte fetal	productos vivos al nacimiento	16	42	4	1	63
	óbito			1	2	3
Total		16	42	5	3	66

## Presencia de óbito.

Statistics : Count



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Gráfica 15 .

Cuadro 16 .

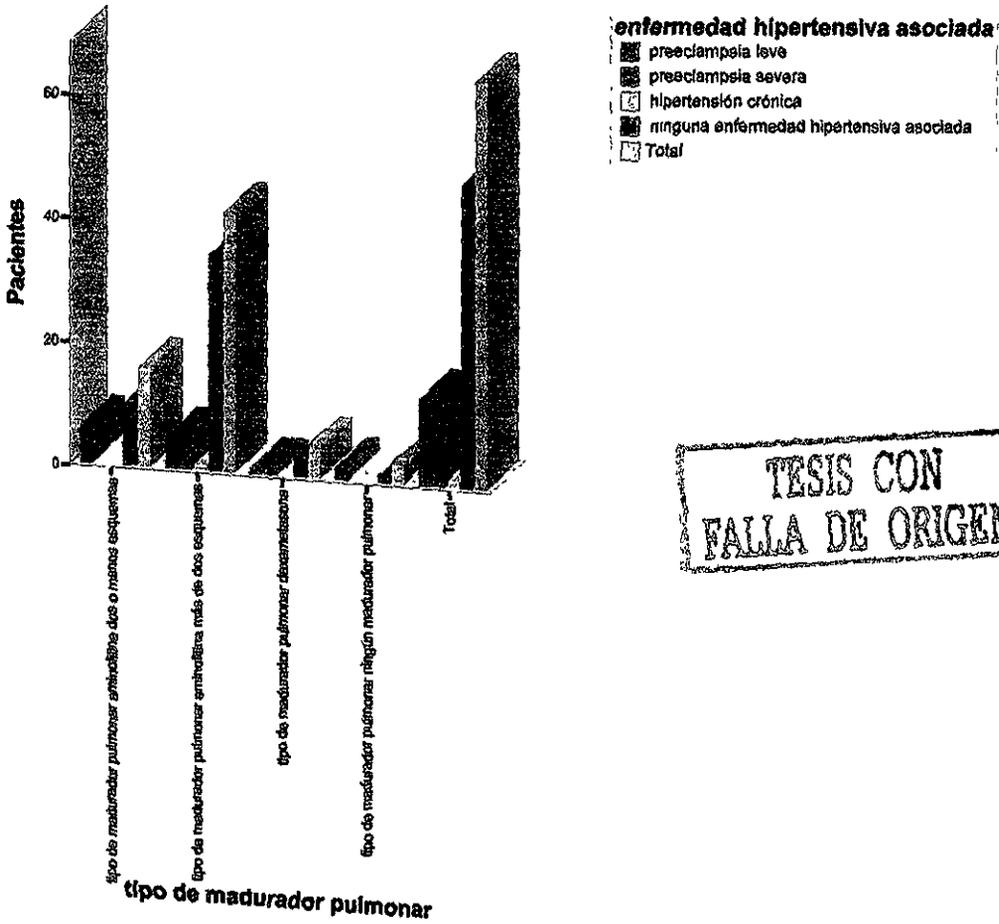
Tipo de enfermedad hipertensiva asociada

Count		tipo de madurador pulmonar				Total
		aminofilina dos o menos esquemas	aminofilina más de dos esquemas	dexameta sóna	ningun madurador pulmonar	
enfermedad hipertensiva asociada	preeclampsia leve	6	5	1	2	14
	preeclampsia severa		1	1		2
	hipertensión crónica		1			1
	ninguna enfermedad hipertensiva asociada	10	35	3	1	49
<b>Total</b>		<b>16</b>	<b>42</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>66</b>

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Tipo de enfermedad hipertensiva asociada.**

Statistics : Count



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS PERTENECE A LA BIBLIOTECA DE LA BIBLIOTECA

Gráfica 16.

Cuadro 17

Resolución del embarazo

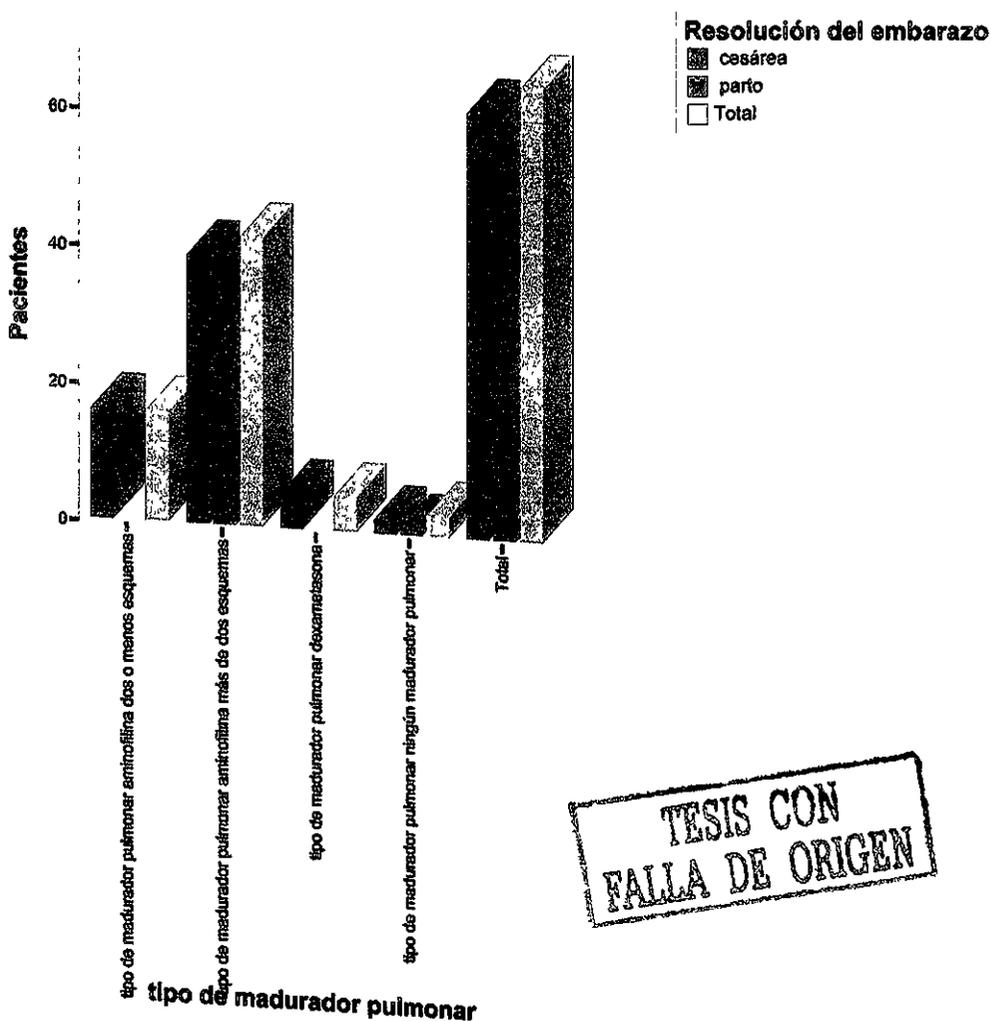
Count

		tipo de madurador pulmonar				Total
		aminofilina dos o menos esquemas	aminofilina más de dos esquemas	dexameta sona	ningún madurador pulmonar	
Resolución del embarazo	cesárea	16	39	5	2	62
	parto		3		1	4
Total		16	42	5	3	66

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Resolución del embarazo

Statistics : Count



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Gráfica 17 .

Cuadro 18 .

**Efectos adversos con aminofilina:**

Efectos adversos	Total de pacientes	% del total de pacientes tratadas con aminofilina
Cefalea	2	3.44%
Difaroresis	1	1.72%
Palpitaciones	2	3.44%
Total	5	8.62%

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFÍA :

- 1 - Peters RK, Kjops SL, Xiang A, Buchanan TA Long -term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus *Lancet* 27 227-230 , 1996
- 2 -Kahn S: Regulation of Cell function in vivo *Diabetes Rev* 4.372 -389 , 1996
- 3 - Hadden D.R A historical perspective on gestational diabetes *Diabetes Care* 1998 , 21 (21 Suppl) 3B – 4B
- 4 - Silverman BL, Purdy LP, Metzger BE The intrauterine environment implications for the offspring of diabetic mothers *Diabetes Rev* 4.21-35 ,1996
- 6 - Fiorelli Rodríguez Sergio y colaboradores Complicaciones médicas en el embarazo ,Editorial Mc Graw -Hill Interamericana, Méxo D F 1996 pag 155-176
- 7 -Abbas Al-Omran, M D, et all Theophylline concentration following equal doses of intravenous aminophylline and oral theophylline in preterm infants *American Journal of perinatology* ,14 (3) 1997 ,147-149
- 8 -karotkin E H y col Aceleration of fetal Lung maturation by aminophyllin in pregnant rabbits *Pediat Res* 10 722 (1976)
- 9 -Barrett C T y cols Effects off aminophylline upon survival pulmonary mechanics, and secreted posphatidil choline of prematurely delivered rabbits. *Pediat Res* 12 38-42 (1978).
- 10 -Corbet A J And Cols. Effectsof aminophyllin and dexametasone on secretion of pulmonary surfactant in fetal rabbits *Pediat Res* 12 797-799 (1978)
- 11 - Hadjigeorgiou E And Cols Antepartum aminphylline treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants *Am J Gynecol* 135 257-260 1979
- 12 - Sevanian and cols Enhancement of fetal lung surfactant production by aminophylline *Pediat Res* 13 , 1335-1349 (1979).
- 13 - Landers S And Cols Effect of aminophylline and caffeine on total and phospholipid in fetal rabbits lung *Am Rev Resp Dis.* 130 204-306,1984
- 14 -Cosmi E V And cols. Effect of aminophylline on lung maturation in preterm rabbit fetuses *Am J Obstet Gynecol* 154 436-439 ,1968

- 15 -Papageorgiou A And Stern L Antenatal prevention of the neonatal respiratory distress syndrome benefits and potential risk of the mother and the infant J, Perinat Med 14. 75-86 (1986)
- 16 - Luerti M and Cols An alternative to steroids of prevention of RDS Multicenter controled study of comparate ambroxol and betametasonone J. Perinato Med 15: 227-238,1987.
- 17 -Annivele D.J and cols. Clinical diagnosis and management of respiratory distress in preterm neonates effect ofparticipation in controlled trial Pediatrics Vol 90 No 3 Sept 1992, 397-400
- 18 -Barringtong K J And Dols A randomized controlled trial of aminophylline in ventilatory weaning of premature infants Crit Care Med. Vol 21 no 6, 1993 846-50
- 19 - Roural L perinatología Salvat Tomo | Méx D F 1993
- 20 - Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes 1998 , voletin Internet
- 21 -Héctor G. Gómez Navarro tesis de posgrado Uso de aminofilina como inductor de madurez pulmonar fetal en pacientes con amenaza de parto prematuro , comparación con betametasona, México D F 1995 Hosptial General de México
- 22 -J Roberto Ahued Ahued ,C Fernández del Castillo S Ginecología y Obstetricia aplicadas Editorial JGH , 2000 193-194