



112424

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional. I. S. S. S. T. E.

NOMBRE: Morales Morales Martha Patricia
FECHA: 12 03 04
FIRMA: [Firma]

RETRASO EN LA MADUREZ PULMONAR FETAL EN
PACIENTES CON EMBARAZO COMPLICADO POR
DIABETES GESTACIONAL O INTOLERANCIA A LOS
CARBOHIDRATOS

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD
MEDICINA MATERNO FETAL
P R E S E N T A :
DRA. MARTHA PATRICIA MORALES MORALES



ASESOR: DR. TOMÁS DE JESÚS MENDOZA MARTÍNEZ

MÉXICO, D. F.

2004



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

AUTORIZACION DE TESIS

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

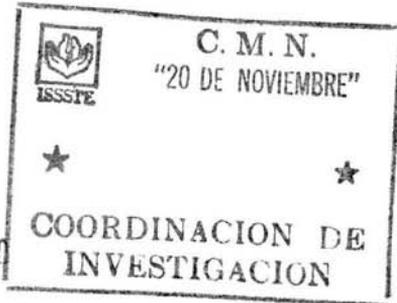
DR. FERNANDO ESCOBEDO AGUIRRE
PROFESOR TITULAR DEL CURSO MEDICINA
MATERNO FETAL

DR. TOMAS DE JESÚS MENDOZA MARTINEZ
ASESOR DE TESIS

DRA. MARTHA PATRICIA MORALES MORALES
SUSTENTANTE.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



INDICE

CAPITULO	PAGINA
RESUMEN.....	1
I. INTRODUCCIÓN.....	2
II.MARCO TEORICO.....	3
1.ANTECEDENTES	3
2.DIABETES.....	4
2.1.Definición.....	4
2.2.Epidemiología.....	4
2.3.Clasificación.....	4
2.4.Fisiopatología.....	7
2.5.Diagnóstico.....	11
2.5.1.Pruebas de detección.....	11
2.5.2.Pruebas diagnosticas.....	16
2.5.2.1.Pruebas de tolerancia a la glucosa.....	16
2.5.2.2.Diagnostico de diabetes en el embarazo.....	19
2.6.Manejo.....	21
2.6.1. Dieta.....	21
2.7. Vigilancia prenatal.....	24
3.DESARROLLO DEL PULMON FETAL.....	26
3.1.Desarrollo anatómico del pulmón fetal.....	26
3.2.Desarrollo bioquímica del pulmón fetal.....	27
3.3.Biosíntesis de fosfolípidos.....	27
3.4.Tensoactivos y estabilidad alveolar.....	30
4.EFECTOS FETALES Y NEONATALES DE LA DIABETES.....	32
4.1.Efectos prenatales.....	34
4.2.Efectos neonatales.....	35
5.DIAGNOSTICO ANTENATAL DELA MADUREZ PULMONAR FETAL.....	39
5.1.Métodos bioquímicos.....	39
5.2.Métodos biofísicos.....	41
6. INDUCCIÓN FARMACOLÓGICA DE LA MADUREZ PULMONAR FETAL.....	43
6.1.Teorías de la inducción de los corticoides.....	43
6.2.Otros fármacos que inducen madurez pulmonar fetal... ..	45
III. JUSTIFICACIÓN.....	46
IV. OBJETIVOS.....	46
V. HIPÓTESIS.....	46
VI. TIPO DE ESTUDIO.....	46
VII. MATERIAL Y METODO.....	46
VIII. RESULTADOS.....	49
IX. CONCLUSIONES.....	68
X. BIBLIOGRAFÍA.....	69

RETRASO EN LA MADUREZ PULMONAR FETAL EN PACIENTES CON EMBARAZO COMPLICADO POR DIABETES GESTACIONAL O INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS.

*Dr. Mendoza M. ** Dra. Morales M. ***Q.F.B. Jiménez P.**** Dr. Escobedo A.
Servicio de Medicina Materno Fetal. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.

Resumen

El objetivo del presente estudio fue determinar el estado de madurez pulmonar fetal en los productos de pacientes complicadas por diabetes gestacional o intolerancia a los carbohidratos e identificar las modificaciones del perfil de fosfolípidos por efecto de los esteroides. Se realizó un estudio observacional, longitudinal, clínico y descriptivo, del 1 De Enero de 2000 al 30 De Abril del 2003, ". Se incluyeron a 231 pacientes a quienes se diagnosticó Intolerancia a los carbohidratos o Diabetes gestacional con prueba confirmatoria de 100 gr de glucosa anhidra utilizando los criterios de Carpenter. En el protocolo de estudio se incluyeron aquellas pacientes en control metabólico demostrado por cifras de HbA1c menores de 6.5%, y glucometrías < 95 mg /dl preprandiales y <120 mg /dl postprandiales (a las 2 horas). Se les realizó amniocentesis antes y después del uso de esteroides. Se determinó perfil de fosfolípidos en líquido amniótico por cromatografía bidimensional en capa fina. Se aplicó una prueba de hipótesis t_{est} a las características generales de ambos grupos resultando una p NS para todas ellas, a excepción de la semana de punción post-tratamiento $p < .0005$. Para análisis estadístico de la evolución de las fracciones en el perfil de fosfolípidos por semana se aplicó una prueba F para ANOVA con una $p < 0.001$ estadísticamente significativa.

Se demostró el retraso en la madurez pulmonar fetal de todas las fracciones del perfil de fosfolípidos. En el grupo de pacientes observadas de 36 semanas o más no hubo correspondencia entre la edad gestacional y el estado de madurez pulmonar (60.5% de los casos) en contraposición a lo reportado en la literatura hasta la fecha. Estos resultados justifican la utilización de esteroides aun después de la semana 34 hasta documentar la madurez pulmonar fetal.

El uso de esteroides como inductores de madurez pulmonar fetal es seguro en este grupo de pacientes, siempre y cuando se cumpla estrictamente el protocolo de vigilancia biofísica fetal y materna.

En el grupo de neonatos no se encontraron casos de síndrome de Microatelectasias múltiples, malformaciones fetales ni productos macrosómicos.

*Jefe de sección del Servicio de Medicina Materno fetal del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

**Residente de segundo año de la especialidad de Medicina materno fetal.

***Química Adscrita al Laboratorio de Líquido amniótico. Servicio de Medicina Materno fetal.

****Jefe del Servicio. Medicina Materno Fetal.

RETRASO EN LA MADUREZ PULMONAR FETAL EN PACIENTES CON EMBARAZO COMPLICADO POR DIABETES GESTACIONAL O INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS

I. INTRODUCCIÓN

El embarazo es un estado metabólico único con respecto a la relación energética y hormonal, en el que la madre aporta sustratos y energía no solo para sus requerimientos sino también para los del feto. A medida que el embarazo avanza se incrementan las demandas del feto en crecimiento, sobre el organismo materno. Ocasionando así varios cambios adaptativos en el metabolismo de la madre, lo que permite mantener una provisión continua de nutrientes para los requerimientos de ambos. Cuando en el proceso fisiológico interfiere una patología como la diabetes pueden observarse un número de anomalías en el feto y el recién nacido que incluyen; la velocidad de crecimiento modificada, incremento en el almacenamiento de energía, y una maduración bioquímica y funcional alterada.

A partir de investigaciones clínicas se ha evidenciado que el punto principal para la prevención y reducción en la morbilidad perinatal es la regulación precisa del metabolismo materno.

Así, con el descubrimiento de la insulina y el conocimiento en la fisiopatología de la diabetes se ha logrado una gran reducción en la morbilidad perinatal. Aunque persisten como complicaciones de la enfermedad la presencia de recién nacidos macrosómicos, y de término que desarrollan síndrome de Microatelectasias múltiples.

Contrario a lo reportado en la literatura mundial en el servicio de Medicina Materno Fetal se han observado productos con embarazo de término que no cuentan con madurez fetal pulmonar acorde a la edad gestacional a pesar de tener un control metabólico adecuado sustentado en controles de hemoglobina glucosilada y monitoreo metabólico intra y extrahospitalario estricto. Basados en los estudios de Gluck y Kulovich y con técnica de cromatografía bidimensional en capa fina se ha evidenciado el retraso en la madurez pulmonar fetal a través del perfil de fosfolípidos completo en líquido amniótico.

II. MARCO TEORICO

1. ANTECEDENTES

A principios del siglo pasado el embarazo se consideraba incompatible con la diabetes. Hasta antes del descubrimiento de la insulina por la evolución natural de la enfermedad la mayoría de las pacientes diabéticas presentaban alteración en la función reproductiva. En 1920 De Lee en el libro *The principles and practice of obstetrics* describe que la causa de esterilidad es frecuente en las mujeres diabéticas posiblemente por atrofia del útero y los ovarios⁽¹⁾. El parto pretérmino y el aborto se presentaban hasta en 33%, tasas muy elevadas de mortalidad perinatal y materna hasta de 70%⁽²⁾. Los principales problemas de los productos de madre diabética eran la prematurez y las lesiones ocurridas durante la gestación secundaria al descontrol metabólico materno así como la fetopatía constante.

En el año de 1909 Peel describió por vez primera la relación entre Diabetes Mellitus y embarazo en una serie de 66 casos en donde la tercera parte de los fetos que llegaron a término nacieron muertos y en otros tantos casos la muerte ocurría en las primeras horas posteriores al nacimiento, el 27% de las madres murieron transparto o en las primeras dos semanas de puerperio y otro 22 % falleció en los siguientes dos años. El embarazo igual que en la actualidad descompensaba la diabetes sin embargo ante la ausencia de tratamiento efectivo el pronóstico era fatal y las madres fallecían generalmente por cetoacidosis⁽³⁾.

Con el descubrimiento de la insulina en el año de 1921 por Banting hubo cambio en el pronóstico de la enfermedad y el potencial reproductivo de la paciente diabética disminuyendo la mortalidad de forma significativa de 65% -45 % al 5% - 2% en la actualidad⁽²⁾. Un año posterior al descubrimiento de la Insulina Leonard Thompson un niño de 14 años, fue el primer paciente al que se administro la nueva hormona cambiando de forma radical el pronóstico de los diabéticos

La mortalidad fetal también empezó a disminuir pero de forma más lenta. Esta disminución progresiva se debe principalmente gracias al avance en el conocimiento de la enfermedad y sus efectos perinatales, al desarrollo de técnicas de control fetal prenatal y la mejoría en los cuidados neonatales.

En la década de los 40' se recomendaba el parto pretermino en la paciente diabética disminuyendo la mortalidad hasta el 15%, pero entonces la muerte por enfermedad de la membrana hialina se transformó en la causa más común. A partir de la década de los 70' La capacidad diagnóstica obstétrica permitió la individualización de la atención mediante la evaluación de la madurez pulmonar fetal y del bienestar fetal, resaltando el control metabólico materno. Al mejorar el pronóstico materno - fetal y lograr la disminución en las complicaciones ; el objetivo actual en el tratamiento de la paciente con diabetes y embarazo se encuentra dirigido al adecuado control metabólico tratando de alcanzar la euglucemia que finalice con resultados perinatales exitosos.

2. DIABETES

2.1 Definición

Diabetes Mellitus: es un grupo de padecimientos que tienen en común la alteración del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, caracterizado por hiperglicemia, ocasionado por la deficiencia absoluta o relativa de la acción de la insulina a nivel celular, Y que producen como complicaciones alteraciones macro y microvasculares específicas por aterosclerosis acelerada y otras complicaciones secundarias.

Diabetes gestacional: cualquier grado de intolerancia a los carbohidratos que ocasiona alteración en el metabolismo energético y que se detecta por primera vez durante el embarazo, independientemente de que requiera o no insulina y de que persista después del parto.

2.2 Epidemiología

La transformación en el perfil epidemiológico en las últimas décadas ha condicionado un incremento notable en defunciones por enfermedades crónico degenerativas, de este grupo la Diabetes se considera actualmente un problema de salud pública por su incremento como causa directa o subyacente de mortalidad que ha ascendido del 4º lugar en 1996 hasta el 2º lugar en los últimos años (Informe estadístico de mortalidad DGEI/SA).

El 90 % de los embarazos que cursan con diabetes son complicados por diabetes gestacional⁽⁵⁾. La incidencia de Diabetes gestacional a nivel mundial varía entre 1 -14 % y es mucho más elevada en poblaciones seleccionadas⁽⁵⁾. Dadas las características dietéticas y condiciones génicas se supone una mayor incidencia en la población Mexicana que varía según diversos reportes entre 1.6 - 12%^(2,4) de todos los embarazos. Alrededor del 60% de las mujeres caucásicas sufrirá diabetes dentro de los 15 años posteriores al diagnóstico, mientras que se estima que 50% de mujeres México-Americanas padecerá diabetes en los 5 primeros años después del diagnóstico de diabetes gestacional⁽⁶⁾

En el servicio de Medicina Materno Fetal que es un centro de concentración de tercer nivel es la primera causa de hospitalización y consulta, y la segunda patología de referencia con una frecuencia de 25-30%

2.3. Clasificación

Tradicionalmente se clasificaba a las diabéticas embarazadas de acuerdo con lo propuesto por Priscila White a finales de los años 40', que ha sufrido diversas modificaciones y se basa en la duración de la enfermedad así como en las anomalías anatómicas específicas existentes secundarias a la misma. En su momento se consideró pronóstica e incluso se utilizó para decidir el momento de interrumpir la gestación. En la tabla 2.1 se muestra con una de las últimas modificaciones.

Tabla 2.1. Clasificación modificada de White de diabetes y embarazo

Clase	Edad de Inicio (años)	Duración (años)	Enfermedad Vascular	Requiere insulina de insulina
Diabetes gestacional				
A1	Cualquiera	Cualquiera	No	No
A2	Cualquiera	Cualquiera	No	Si
Diabetes pregestacional				
B	>20	<10	No	Si
C	10-19	10-19	No	Si
D	<10	>20	Retinopatía benigna O hipertensión	Si
F	Cualquiera	Cualquiera	Nefropatía	Si
R	Cualquiera	Cualquiera	Retinopatía proliferativa	Si
T	Cualquiera	Cualquiera	Embarazo postransplante Renal	Si
H	Cualquiera	Cualquiera	Cardiopatía isquémica	Si

Otros dos sistemas de clasificación que se utilizaron fue la anatómica simplificada que propuesta por Pedowitz en 1964, reunió la clasificación de White en dos grupos; I. el grupo favorable, que contenía pacientes sin evidencia de cambios vasculares, sin tomar en cuenta la edad de aparición o la duración de la enfermedad. El grupo II, o desfavorable, que consistió en pacientes con cambios vasculares, también independientemente de la edad de inicio o duración del proceso. Pederson propuso una clasificación funcional simplificada, en la cual relaciono los indicadores pronósticos con el mal resultado fetal/ neonatal⁽⁷⁾.

En el año de 1997 el Comité de expertos en diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus publican una clasificación tomando en consideración los factores etiológicos de la patología incluyendo ya en un rubro independiente a la diabetes gestacional. En esta se evidencian dos hechos, el primero es que la diabetes constituye en realidad un síndrome clínico que puede obedecer a distintas causas y el segundo es que existen tanto formas primarias como secundarias de la enfermedad. Las formas primarias son las que no se relacionan con otra alteración, es decir, son el resultado de una susceptibilidad individual determinada genéticamente para expresar la enfermedad. Estas formas primarias corresponden a diabetes tipo 1 y 2. (Tabla 2.2)

Tabla 2.2. Clasificación etiológica de Diabetes Mellitus

I. Diabetes Mellitus tipo 1.

- A. Autoinmune.
- B. Idiopática.

II. Diabetes Mellitus tipo 2.

III. Otros tipos específicos.

A. Defectos genéticos de las células β .

- 1. Cromosoma 12, HNF -1- α (antes MODY 3)
- 2. Cromosoma 7, glucocinasa (antes MODY 2)
- 3. Cromosoma 20, HNF-4- α (antes MODY 1)
- 4. DNA mitocondrial
- 5. Otros

B. Defectos genéticos en la acción de la insulina

- 1. Resistencia a la insulina tipo A
- 2. Leprechaunismo
- 3. Síndrome de Rabson- Mendenhall
- 4. Diabetes lipopéptica
- 5. Otros

C. Enfermedades del páncreas exócrino

- 1. Pancreatitis
- 2. Traumatismo/pancreatectomía
- 3. Neoplasia
- 4. Fibrosis quística
- 5. Hemocromatosis
- 6. Pancreatopatía fibrocalculosa
- 7. Otros

D. Endocrinopatías

- 1. Acromegalia
- 2. Síndrome de Cushing
- 3. Glucagoma
- 4. Feocromocitoma
- 5. Hipertiroidismo
- 6. Somatostatina
- 7. Aldosteronoma
- 8. Otros

E. Inducida por fármacos o sustancias químicas.

- 1. Vacor
- 2. Pentamidina
- 3. Ácido nicotínico
- 4. Glucocorticoides
- 5. Hormonas tiroideas
- 6. Diazóxido
- 7. Agonistas beta adrenérgicos
- 8. Tiacidas
- 9. Dillantin
- 10. Interferon alfa
- 11. Otros

- F. Infecciones
 1. Rubéola congénita
 2. Citomegalovirus
 3. Otros
- G. Formas poco comunes de diabetes inmunológica
 1. Síndrome del "hombre tieso"
 2. Anticuerpos antirreceptor de insulina
 3. Otros
- H. Otros síndromes genéticos asociados en ocasiones a la diabetes
 1. Síndrome de Down
 2. Síndrome de Klinefelter
 3. Síndrome de Turner
 4. Síndrome de Wolfram
 5. Ataxia de Friedreich
 6. Corea de Huntington
 7. Síndrome de Lawrence –Moon- Beidl
 8. Distrofia miotónica
 9. Porfiria
 10. Síndrome de Prader- Willi
 11. Otros

IV. Diabetes gestacional

Fuente: Diabetes Care Vol. 20 No 7 July 1997

2.4. Fisiopatología

En las primeras semanas de la gestación los niveles crecientes de estradiol y progesterona estimulan las células β del páncreas materno, de tal manera que existe hipertrofia de las mismas con niveles incrementados de insulina en la sangre materna, como consecuencia, la producción de glucosa por el hígado disminuye, así en el principio se observa tendencia a la hipoglucemia, entonces las hormonas maternas interactúan con el fin de incrementar el depósito de grasas, disminuir el gasto energético y retrasar la depuración de la glucosa, al mismo tiempo que aumentan los requerimientos energéticos, también se incrementan las concentraciones de hormonas gluconeogénicas maternas.

Conforme la gestación avanza, se elevan progresivamente los niveles de somatomatotropina corionica hCS. (hormona proteica con propiedades biológicas semejantes a la de la hormona de crecimiento) es el principal efector contrainsulinico. El cortisol tiene gran efecto diabetogeno y alcanza su pico máximo a la semana 26 de la gestación, la progesterona tiene propiedades antiinsulinicas y alcanza su máximo niveles a la semana 32₍₈₎. Al elevarse las concentraciones de prolactina y cortisol, inicia una etapa de resistencia a la insulina con gran tendencia a la lipólisis en ayuno para proporcionar energía sobre todo a la madre y reservar glucosa para el feto; en el postprandio hay dificultad para utilizar glucosa pese a las cantidades crecientes de insulina.

Se resumen en las tablas 2.3 y 2.4 (9) efectos de las hormonas gestacionales sobre los carbohidratos

Tabla 2.3. Metabolismo de los carbohidratos antes de la semana 20

Cambio Hormonal	Efecto	Cambio metabólico
<ul style="list-style-type: none"> ▫ Estrógenos y progesterona 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Deposito de glucógeno ↓ Producción de glucosa hepática ▫ utilización periférica de la glucosa 	<ul style="list-style-type: none"> Anabólica
<ul style="list-style-type: none"> Hiperplasia de células β ▫ secreción de insulina 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Rápida de glicemia 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ esteroides sexuales Hiperinsulinemia

Tabla 2.4. Metabolismo de los carbohidratos entre la semana 20 – 40

Cambio Hormonal	Efecto	Cambio metabólico
<ul style="list-style-type: none"> ▫ hCG 	<ul style="list-style-type: none"> Efecto "diabetogeno" ↓ tolerancia a la glucosa 	<ul style="list-style-type: none"> Aceleración del anabolismo durante los alimentos Inanición acelerada
<ul style="list-style-type: none"> ▫ Prolactina 	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia a la insulina 	
<ul style="list-style-type: none"> ▫ cortisol y 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Reservas de glucógeno hepático ▫ glucólisis 	<ul style="list-style-type: none"> Asegura glucosa y aminoácidos al feto

Hormonas pancreáticas en el embarazo

La resistencia a la insulina es una característica del embarazo, en diversos estudios se ha demostrado que la mujer embarazada secreta mayor cantidad de insulina como respuesta a una carga de glucosa oral, y una disminución discreta en la tolerancia a los carbohidratos en comparación con la mujer no embarazada, lo que traduce una disminución en la sensibilidad a la insulina.

Con la técnica de "pinzas euglucemicas" se encontró una reducción en la sensibilidad de la insulina de 33 a 56% en el 3er trimestre de la gestación en mujeres sanas y a través de otras técnicas se observó disminución de hasta 70% lo que confirma la magnitud y evolución de la resistencia a la insulina durante el embarazo(6)

Jul y Holst compararon las respuestas a 50 gr. de glucosa administrados por vía oral en la mitad y final de la gestación con las que se producen en el puerperio, en condiciones estándar, las concentraciones séricas de glucosa en ayuno permanecieron relativamente constantes durante toda la gestación normal, mientras que las concentraciones plasmáticas de insulina en ayuno aumentaron en el último trimestre. Tras una carga de glucosa oral se observó que las concentraciones séricas permanecen en valores normales para las mujeres no

embarazadas. En cambio se observó mayor respuesta a la insulina a medida que el embarazo progresa.

En las pacientes que cursan con diabetes gestacional la concentración en respuesta a la carga de glucosa se elevó a niveles de tres desviaciones estándar por encima de las mujeres no embarazadas 1 y 2 horas después de la prueba. Por otro lado la insulina plasmática solo aumento proporcionalmente con la concentración sanguínea de la glucosa y no se incremento como en la gestación normal, de igual manera Fisher y cols descubrieron que las curvas de respuesta media de la insulina durante la perfusión constante de glucosa eran uniformemente inferiores en su grupo de diabéticas gestacionales. Así la etapa más precoz de la diabetes parece manifestarse por una insuficiencia del aumento inducido por el embarazo de la respuesta de las células β del páncreas a un estímulo glucémico.

Por lo tanto, la diabetes gestacional se traduce en una incapacidad progresivamente severa del páncreas para producir insulina en respuesta a una carga de glucosa y una reducción en la eficiencia de dicha hormona. La severidad de la diabetes se relaciona directamente con el grado de disfunción de la célula β pancreática La enfermedad entonces, aparece como un estado insulino deficiente "desenmascarado" por la acción antiinsulínica de las hormonas gestacionales.⁽⁷⁾

Glucagón

Se ha examinado por algunos investigadores la respuesta del glucagón plasmático al ayuno breve y a la administración de glucosa oral durante el embarazo observándose una tendencia al incremento de glucagón plasmático en ayuno al final de la gestación sin diferencias importantes entre las embarazadas normales y la diabéticas gestacionales y se concluye que es poco probable que el glucagón pancreático tenga un papel principal en los efectos antiinsulínicos o en la diabetogenicidad de la gestación.

Tabla 2.5. Potencial diabetógeno de las hormonas del embarazo

HORMONA	PICO MÁXIMO (SEMANAS)	POTENCIAL DIABETOGENO
Prolactina	10	ligero
Estradiol	26	Muy ligero
HCS	26	Moderado
Cortisol	26	Muy fuerte
Progesterona	32	Fuerte

Fuente: Diabetes Metab. Rev. 12:287- 308.1996

Nuevos factores descritos para el equilibrio energético en el embarazo

Factor de necrosis tumoral α (TNF- α)

Es una citosina producida por: monocitos, macrófagos, células T, neutrófilos, fibroblastos y adipocitos. Se ha encontrado correlación positiva entre la concentración de TNF α , el índice de masa corporal e hiperinsulinemia con seres humanos y animales obesos. La administración de TNF α produce aumento en la resistencia a la insulina en la rata y células del músculo estriado humano. Catalano y cols informaron de los cambios en la sensibilidad a insulina en embarazos tempranos (22 a 24) semanas hasta el tardío de (34-36) semanas que tiene relación con TNF α Hubo un incremento significativo del 25% que se correlaciono con el cambio en porcentaje de grasa corporal de las etapas tardías del embarazo. Por lo que concluyen que las investigaciones apoyan la importancia del TNF α como contribuyente a la disminución en la sensibilidad de la insulina durante la gestación.

Leptina

Es una hormona polipeptídica que se produce en tejido adiposo, puede inhibir la ingestión de alimentos y aumentar el gasto de energía al actuar sobre el hipotálamo. La concentración circulante de leptina se correlaciona con la concentración de insulina en ayuno y el porcentaje de grasa corporal que lo hace un marcador de obesidad y de síndrome de resistencia a la insulina. La cifra plasmática de leptina se encuentra muy aumentada en embarazadas en comparación con las que no lo están. Masuzaki y cols encontraron que las concentraciones plasmáticas se encuentran muy elevadas en el 2º y 3er trimestre, determinado una gran disminución a las 24 horas posteriores al alumbramiento. En seres humanos, la mayor concentración de leptina en venas umbilicales que en las arterias y la disminución notoria durante el periodo neonatal sugiere que la placenta es una de las principales fuentes de leptina de la circulación fetal. En diversas investigaciones se ha encontrado que las cifras de leptina en sangre de cordón tuvieron correlación positiva con el peso al nacer, el índice ponderal, la talla y la circunferencia cefálica. Así la leptina puede tener un papel importante en el crecimiento fetal y el metabolismo materno de la glucosa⁽¹⁰⁾.

Transportadores de glucosa

La captación de glucosa estimulada por insulina en células ocurre a través de una familia de proteínas de membrana, vinculadas que comparten similitud significativa en su secuencia, denominadas GLUT1, GLUT4. La distribución tisular de esos transportadores de glucosa es especial. El GLUT4, transportador de glucosa sensible a insulina se expresa de manera exclusiva en músculo estriado, miocardio y tejido adiposo, en tanto que la expresión de GLUT1 es relativamente baja en esos tejidos. En condiciones basales, GLUT4 pasa por ciclos, lentamente entre la membrana plasmática y uno o más compartimientos intracelulares, con la mayor parte del transportador ubicado en compartimientos vesiculares del interior de la célula. Después de la estimulación por insulina, aumenta la velocidad de exocitosis de vesículas de GLUT4 y disminuye el proceso de endocitosis. Así, el

cambio de las vesículas GLUT4 estimulado por insulina produce un aumento de GLUT4 sobre la superficie celular e incrementa así la captación de glucosa.

El sistema de transporte de glucosa es importante en la regulación de la captación de glucosa estimulada por insulina en tejidos sensibles a la hormona. A diferencia de lo que sucede en músculo estriado, estudios de tejido adiposo humano han encontrado que la expresión de la proteína GLUT4 estaba disminuida en embarazadas y que la disminución era más importante en mujeres con Diabetes gestacional. La insulina induce translocación de GLUT4 de microsomas de baja densidad a membranas plasmáticas en controles, pero no altera la distribución subcelular en pacientes con DG. Ellard y Cols. recientemente encontraron que la expresión de GLUT4 humana en roedores C57BL6/J Lepr db/+ diabéticas gestacionales espontáneas mejora las señales de insulina en DG, lo que produce una mayor secreción de insulina estimulada por glucosa y un mejor control de glucemia. Los mecanismos para la expresión y distribución alterada de GLUT4 en la resistencia a la insulina inducida por el embarazo no son claros, pero pudieran vincularse con hiperinsulinemia debido a que los sujetos obesos insulinoresistentes muestran cambios similares⁽³²⁾.

2.5 Diagnóstico

Existe una considerable variación entre el personal médico con respecto a los criterios de investigación y el diagnóstico de diabetes gestacional. El reconocimiento clínico de la diabetes es importante no sólo para la atención inmediata de la madre y el feto sino también porque están en riesgo de desarrollar diabetes mellitus años después.

Así existen pruebas de detección o escrutinio y pruebas diagnósticas las primeras identifican un grupo en riesgo alto de algún trastorno particular y en las segundas se identifican aquellas personas que en realidad tienen el trastorno más que un alto riesgo.

2.5.1 Pruebas de detección.

La más temprana y simple prueba de detección oportuna es la elaboración de una historia clínica, y fue descrita por vez primera en la década de 1940 en términos de historia clínica y se supuso que estaba presente en embarazos de individuos en quienes se manifestaría después diabetes mellitus. Posteriormente se observó que los individuos con factores de riesgo, como antecedentes familiares, la presencia de glucosuria durante el embarazo y una prueba de tolerancia a la glucosa anormal tenían mayor riesgo de mortalidad perinatal, con el paso de los años se fueron agregando otros factores como, hijo previo macrosómico, antecedente de diabetes gestacional, mayores de 25 años, peso pregestacional mayor de 67.5 Kg, óbito previo etc.

A) TAMIZ METABOLICO.

Antes de 1994 el colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras recomendaba hacer una prueba de tamizaje con carga de 50 gr a todas las mujeres de más de 30 años y a las más jóvenes que tenían factores de riesgo. Observándose que no se había beneficiado en las pruebas de detección en la población y se modificó para que los grupos de riesgo alto se les realizara de forma universal en tanto que en otros se requerían criterios distintos, por ejemplo: en un grupo de adolescentes se presentarían pocos casos de diabetes gestacional y el costo superaría el beneficio. Por el contrario en una población del tipo de los indios Pima donde la prevalencia es muy alta lo más conveniente sería proceder a pruebas de diagnóstico de forma directa. Recientemente el Comité de Expertos sobre Diagnóstico y Clasificación de Diabetes y la Sociedad Americana de Diabetes, creen que no es necesario el tamizaje de forma universal en aquellas mujeres que cumplan con los siguientes criterios: 1) menores de 25 años, 2) sin sobrepeso 3) Sin antecedentes de diabetes en familiares en primer grado 4) No pertenezcan a grupos étnicos americanos, latinos asiáticos o afro americanos⁽⁸⁾. Así mismo según encuestas formuladas en diversos años casi todos los miembros de la ACOG (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos) realizan el Tamiz de manera universal. Considerando la carga génica, y los hábitos alimenticios con los que cuenta la población mexicana debe considerarse una prueba universal para nuestras pacientes. La propuesta de tamizaje universal promueve una gran oportunidad de diagnóstico perinatal para evitar complicaciones a corto y largo plazo para la madre y el feto⁽⁸⁾.

Requisitos de la prueba

Se recomienda su realización a toda embarazada que se encuentre entre la semana 24 y 28 de la gestación para una mayor sensibilidad del estudio.

No es necesario el ayuno, ni una hora específica para la determinación de glicemia poscarga (tamiz), no requiere de preparación, se necesita la integridad de la vía enteral para la adecuada absorción de la carga⁽¹¹⁾.

Metodología

Ingesta de 50gr. De Glucosa anhidra disuelta en 200 ml de agua potable, y toma de glicemia venosa central a la hora poscarga⁽¹¹⁾.

Interpretación de la prueba

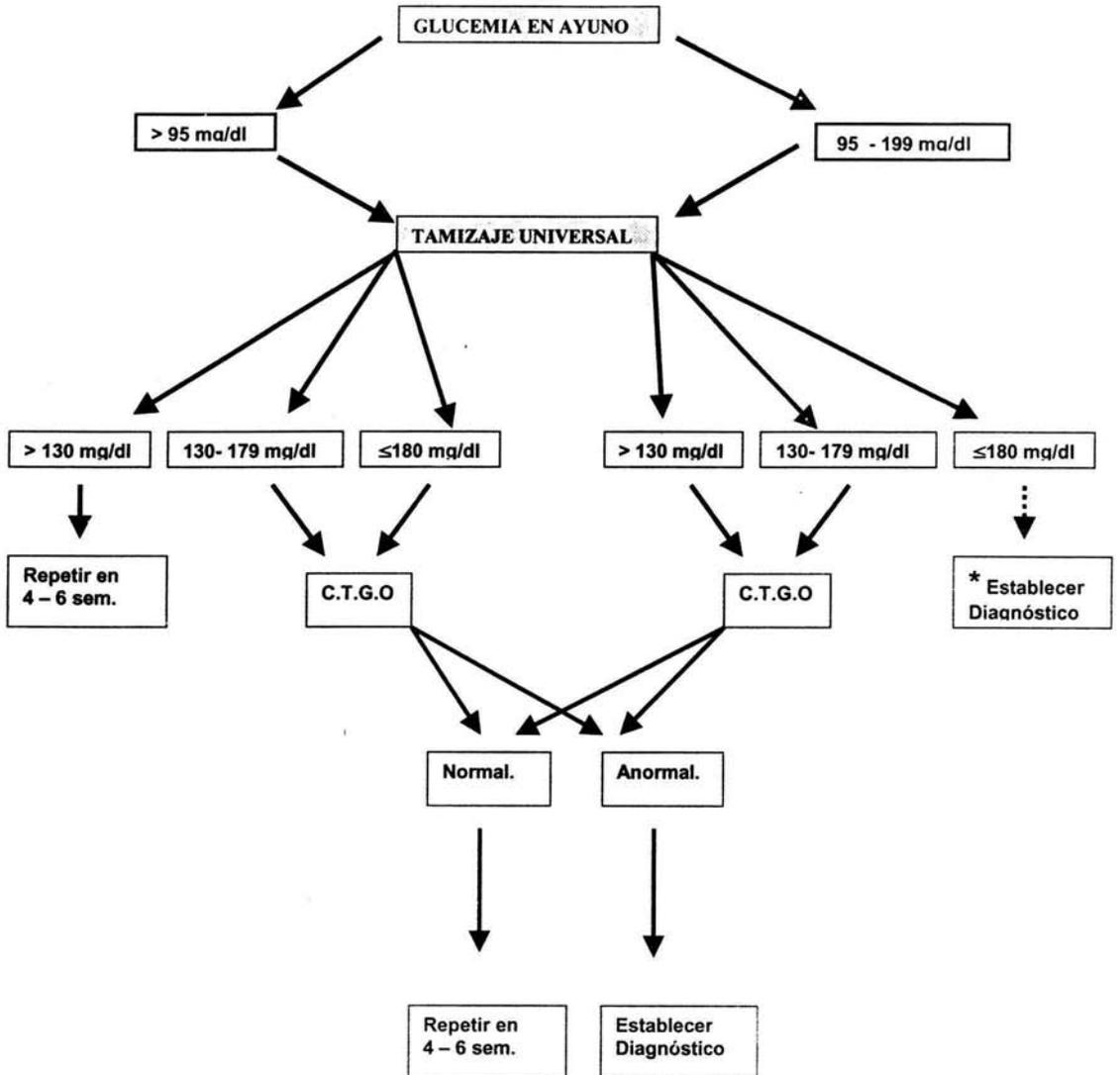
Originalmente O' Sullivan y colaboradores valoraron la prueba de 50 gr. con un umbral de 130 mg./dl. realizado en sangre venosa entera y con técnica de Nelson Somogyi con una sensibilidad de 80% y especificidad de 90 %, cuando los laboratorios cambian la metodología de sangre venosa entera a plasma venoso y la técnica de Nelson Somogyi a métodos enzimáticos el valor de 130 se modifica al agregarse 14% para compensar el uso de plasma que daría una cifra de 148 mg. /dl, en tanto que al restar 5 mg. antes de añadir el 14% daría una cifra de 143 mg./dl. como umbral con análisis enzimáticos daría 143 mg./dl.

Dos importantes estudios han demostrado que 10% de las pacientes con diabetes gestacional presentan cifras entre 130 y 139 Mg./dl en plasma (con métodos enzimáticos) de tal manera que si se elige el umbral para tamiz de 130 Mg./dl la sensibilidad se aumentara en un 10% con el costo de incrementar el numero de curvas diagnósticas a realizar, de 14 % a 23% de la población^(4,10).

140 Mg./dl.	Sensibilidad 80% Especificidad 90%
130 Mg./dl.	Sensibilidad 90% Especificidad 85%

Cotidianamente suele determinarse en conjunto con el tamiz una glicemia en ayuno que según los criterios de Carpenter y Coustan el umbral en ayuno debe ser menor de 95 Mg/dl. Según se describirá más adelante.

ALGORITMO PARA REALIZACIÓN DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS



*Aun cuando se reconoce que la prueba tamiz no es diagnóstica existen un punto de controversia el cual se basa en que los dos valores, tanto ayuno como tamiz se encuentren alterados, basados en los criterios de Carpenter el valor en ayuno mayor o igual a 95mg/dl y 180 Mg./dl. a la hora post carga de 100 gr de glucosa anhidra es criterio de Diabetes gestacional, se considera diagnóstico porque si con una carga de 50 gr y sin preparación la paciente mostró dichos resultados es muy probable que con carga de 100 gr y preparación los resultados sean semejantes.

Existen reportes diversos en la literatura acerca de este hallazgo; sin embargo ninguno es convincente. Por ejemplo; a) Carpenter y Coustan estudian 381 pacientes concluyendo que solo el 5% de pacientes con tamiz arriba de 183 mg/dl no tendrá diabetes gestacional⁽¹²⁾ b) Lorraine y cols al estudiar 512 pacientes encontrando un Valor predictivo positivo de 57% con tamiz \geq a 185 mg/dl y Valor predictivo positivo de 69% con tamiz $>$ 199 mg/dl⁽¹³⁾.

B) OTRAS PRUEBAS DE TAMIZAJE

Se ha intentado el uso de otras pruebas sin lograr superar al tamiz algunas se describen enseguida.

1) Prueba de detección con desayuno mixto que mezcla carbohidratos, grasas y proteínas que constituyen una dieta normal, se valoró la respuesta de glucosa plasmática dos horas después de un desayuno de 600 cal. Con umbrales de 120 a 140 mg/dl. Se han reportado datos limitados acerca del método.

2) Glucosuria.- debido al aumento en índice de filtración glomerular y una disminución en la reabsorción tubular, el 50% de las embarazadas normales presenta glucosuria en algún momento de la gestación así pues no es un buen método para discriminar la población con probable diabetes.

3) Proteínas plasmáticas glucosiladas.- no es un parámetro útil para descartar diabetes gestacional ya que existen valores de confusos entre la población normal y la diabética.

4) Fructosamina.- Se basa en que las cetoaminas resultados de la glucosilación de las proteínas plasmáticas se comportan como agentes reductores en solución alcalina. Los niveles de fructosamina refleja el control glucémico en los 7 a 21 días previos, la desventaja es que no se encuentran métodos bien estandarizados así como valores específicos por lo que se realiza más frecuentemente la hemoglobina glucosilada.

5) Hemoglobina glucosilada.- Las proteínas sufren modificación no enzimática post sintética que produce la unión de la glucosa a diversos aminoácidos de forma lenta e irreversible proceso al que se conoce como glucosilación. La cantidad de hemoglobina que se glucosila depende de la concentración de glucosa integrada durante el tiempo de exposición. Debido a que el tiempo de vida media del eritrocito es de 120 días el parámetro refleja la concentración media de glucosa en los 120 días previos, sin embargo dado el costo y que solo se realiza en sitios específicos se reserva su cuantificación para la valoración del control metabólico.

La Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) proporciona un valor pronóstico para malformaciones fetales mayores. Así se ha encontrado que a un valor igual o menor de 8.5%* la tasa de malformaciones es de 3.4% sin embargo cifras mayores de 9.5% ** se han encontrado una tasa de hasta 22% (11).

*,** durante el primer trimestre.

En la diabética gestacional con fines de control metabólico y predicción de madurez pulmonar fetal.

2.5.2 PRUEBAS DIAGNOSTICAS

2.5.2.1 Pruebas de tolerancia a la glucosa

Tienen por objetivo establecer la capacidad del sistema endocrino para manejar una dosis fija de glucosa, administrada por vía oral o intravenosa en condiciones estándar.

A) VIA ORAL.

La prueba de tolerancia a la glucosa es una prueba que permite establecer la respuesta insulínica frente a un estímulo fisiológico por glucosa, la absorción de glucosa en el intestino desencadena liberación de insulina (preformada por las células beta del páncreas) en cantidad suficiente para cubrir las necesidades, es decir; aumentar la captación de la hexosa por los tejidos, en especial por el hígado. En el sujeto normal rara vez sobrepasa los 150 mg/dl y las cifras se recobran generalmente antes de las dos horas. La desventaja del estudio es que incluye un factor que no guarda relación con la respuesta insulínica y es la velocidad de absorción en el tubo digestivo.

Requisitos:

Para este tipo de curvas se requieren preparación 72 horas previas al estudio con dieta de 150 gr de carbohidratos⁽⁸⁾ se debe contar con ayuno de 8 a 14 horas, realizarse entre las 7 y 9 a.m. por los pulsos que presentan las hormonas del embarazo, debe de realizarse la actividad física normales, se debe identificar patología agregada que modifique la curva como; la acromegalia, síndrome de Cushing, insuficiencia renal y cirrosis hepática, descartar la presencia de foco infeccioso, evitar la ingestión de medicamentos que alteren la prueba (Alcohol, tiacidas, furosemida, clortalidona, antidepresores tricíclicos, antiinflamatorios esteroideos y hormonas tiroideas. Durante el estudio la paciente debe estar en reposo, sentada, sin fumar ni ingerir café⁽⁸⁾).

Metodología

Se usa una carga de dextrosa deshidratada sintética (glucosa anhidra) a una dosis de 1.75 g / Kg de peso real y disolver en un líquido de Prueba (generalmente agua potable) de ser posible conviene que la concentración del líquido no pase de 25 gr por 100 ml pues la absorción de glucosa es de tipo isotónico⁽¹⁵⁾.

No se recomienda el uso de Azúcar comercial ni solución dextrosa al 50% debido a que la primera es un disacárido (sacarosa), formado por una α -D-Glucosa y β - D-Fructosa, por lo que la carga no contiene de forma neta el 100% de glucosa, también se sabe que la absorción de la fructosa es menor, así mismo se invierte energía para desdoblar los enlaces del disacárido. La dextrosa al 50% es una solución hipertónica que no permitirá el adecuado transporte al intestino delgado y se eliminara en gran proporción.

Se obtiene sangre venosa en ayuno, a la hora, dos y tres horas posterior a la carga de glucosa anhidra. Las muestras deben ser procesadas en con técnica enzimática en un lapso no mayor de 4 horas.

Indicaciones

1. Tamiz metabólico anormal
2. Pacientes con antecedente de diabetes gestacional en embarazos previos por la posibilidad de recurrencia en 50%. *

* ver pagina 12.

Interpretación de la prueba.

Los criterios diagnósticos más utilizados se basan en el trabajo de O'Sullivan y Mahan, quienes realizaron pruebas de tolerancia a la glucosa oral con carga de 100 gr a 752 embarazadas, en etapas del 2º y 3er trimestre, calcularon medias y desviaciones estándar de las cuatro cifras; en ayuno, una, dos y tres horas posteriores a carga de glucosa. Y se aplicaron diversos umbrales. Cuando se incluyeron en el análisis de los umbrales a un grupo de 1333 embarazadas, en 1013 pacientes que habían sido estudiadas 8 años previos, las cifras medias más dos desviaciones estándar proporcionaron umbrales más eficaces para predicción de diabetes posterior, hasta entonces se usaron los siguientes criterios redondeados (ayuno 90 mg/dl, 1 hr. 165 mg/dl, 2 hr. 145 mg/dl, 3 hr. 125 mg/dl) A finales de la década de los 70 cuando los laboratorios cambiaron el uso de sangre entera por plasma y conociendo que los valores de glucosa en sangre entera son 14% más elevados en 1979 el National Diabetes Data Group (NDDG) ajustó los criterios de O'Sullivan Así mismo la American Diabetes Association y ACOG considerando las siguientes cifras ayuno 105 mg/dl, 1 hr. 190 mg/dl, 2 hr. 165 mg/dl, 3 hr. 145 mg/dl.

En 1982 se propuso un conjunto alternativo de umbrales diagnósticos basados también en los criterios de O'Sullivan considerando el cambio de técnica a métodos enzimáticos para glicemia. Carpenter y Coustan restaron 5 mg/dl a cada una de las cifras no redondeadas de O'Sullivan y agregaron 14% para compensar el cambio de glucosa en sangre venosa entera al nivel plasmático las cifras redondeadas fueron ayuno 95 mg/dl, 1hr. 180 mg/dl, 2hr. 155 mg/dl, 3 hrs. 140 mg/dl.

Para descifrar cuales serian los mejores parámetros (ambos basados en cifras originales de O'Sullivan.) Sack y colaboradores realizaron un estudio donde analizaron muestras paralelas encontrando que los derivaciones de NDDG estaban por arriba del 95% de los intervalos de confianza en cada punto después de la carga de glucosa, Mientras que los valores de Carpenter y Coustan siempre estuvieron dentro de los límites de confianza. Así en 1998 en la Fourth International Workshop – Conference on Gestational Diabetes se recomendó el uso de los criterios de Carpenter y Coustan^(4,10,14).

Tabla 2.6. Criterios diagnósticos de Diabetes Gestacional

Glicemia	O'Sullivan y col 1973 ▲	NDDG 1979 ◇	Carpenter y col 1982 ■
Ayuno	90 Mg/ 100 ml	105 Mg/100ml	95 Mg/100 ml
1 hr.	165 Mg/100 ml	190 Mg/100 ml	180 Mg/100 ml
2 hr.	145 Mg/100 ml	165 Mg/100 ml	155 Mg/100 ml
3 hr.	125 Mg/100 ml	145 Mg/100 ml	140 Mg/100 ml

▲ Muestra de sangre total

◇ Muestra de plasma o suero

■ Corrección de sangre total a plasma o suero uso de métodos enzimático

Los criterios utilizados en la población del Centro Medico Nacional "20 de Noviembre" son los de Carpenter y Coustan.

Para integrar el diagnóstico de diabetes gestacional se requiere dos o más valores alterados (iguales o mayores).

En caso de tener una cifra alterada existe controversia ya que algunos autores recomiendan repetir la curva en un lapso de 2 a 4 semanas. Se han encontrado en algunos estudios que el 36% de las pacientes a las que se repite la curva resultan con dos valores alterados, Según algunos otros autores informan que la paciente con un solo valor alterado, tienen riesgo de morbilidad perinatal semejante a la de un paciente con diagnóstico establecido de diabetes. A las mujeres con un solo valor se les ha nombrado como intolerantes a los carbohidratos, debido a que no son normales pero tampoco cumplen con los criterios de diabetes gestacional por lo que se sugiere se les de vigilancia y tratamiento como si fueran diabéticas gestacionales. En la experiencia del servicio se ha encontrado que las pacientes con un valor alterado tienen un comportamiento metabólico muy semejante al de las pacientes con dos valores alterados, también se encuentran con la misma frecuencia retraso de madurez pulmonar en estos fetos, El hecho de repetir la curva de tolerancia a la glucosa retrasa en gran medida el diagnóstico, situación que en los embarazos del tercer trimestre es de suma importancia para poder incidir sobre las complicaciones fetales principalmente, de tal forma que nuestro servicio con un valor alterado de la curva de tolerancia a la glucosa se emite diagnóstico de Intolerancia a los carbohidratos y se proporciona manejo de paciente con diabetes gestacional.

B) VIA INTRAVENOSA

Se realizan en los casos que la absorción intestinal se encuentre limitada como en síndrome de mal absorción, enfermedad de Addison, hipopituitarismo.

Son los mismos que los descritos para la curva de tolerancia por vía oral. Durante el estudio la paciente debe estar en reposo y de preferencia acostada.

Metodología

Se aplica por vía intravenosa, en un lapso de 4 minutos, 50 ml de glucosa estéril al 50% (a dosis de 0.33 gr/ Kg) A los dos minutos de iniciada la aplicación se inicia cronómetro para tomar muestras de sangre capilar cada 10 minutos durante 60 a 90 minutos.

Interpretación de la prueba

Los resultados se expresan por el método de Hamilton y Stein, es decir como disminución porcentual de la glicemia cada minuto (K. En pacientes normales, la disminución es exponencial, y las cifras de glicemia, graficadas en papel semilogarítmico contra el tiempo, dan una línea prácticamente recta.

$$K = \frac{0.693}{T^{1/2}} \times 100 \text{ (por } 100 / \text{min.)}$$

En pacientes normales K es mayor de 1.1, en diabéticas se obtienen valores entre 0.2 y menos 0.9.

2.5.2.2. Diagnóstico de Diabetes sin embarazo

En la revisión realizada por el Fourth International Workshop – Conferencia realizado el 14 de Marzo de 1997 en Chicago Illinois se realizan modificaciones a los criterios previamente emitidos por el Grupo nacional de Diabetes y la OMS Y consideran tres posibles formas de establecer diagnóstico de diabetes cada una de ellas debe confirmarse en un día subsiguiente⁽¹⁴⁾.

1. Síntomas característicos de diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso) Concentración plasmática de glucosa igual o mayor de 200 mg/dl en una muestra aleatoria en sangre. Una muestra aleatoria puede ser la que se obtiene en cualquier momento del día sin importar la hora del último alimento.
2. Glucemia en ayuno igual o mayor de 126 mg/dl, con un ayuno de por lo menos 8 horas.
3. Glucemia en ayuno menor del valor diagnóstico, pero un valor de glucosa plasmática igual o mayor de 200 mg/dl 2 horas posteriores a la ingesta de una carga de 75 gr de glucosa anhidra⁽⁵⁾.

Para el criterio 3 se requiere la realización de una curva de tolerancia a la glucosa (que fuera del embarazo se recomienda sea con carga de 75 gr), si se cumplen cualquiera de los dos primeros criterios no es necesario realizar. Para establecer el diagnóstico de diabetes si se presenta un solo criterio es necesario observar ese mismo criterio o cualquiera de los otros dos por lo menos otro día⁽⁵⁾

Anormalidad de la glicemia en ayuno e intolerancia a la glucosa.

Se reconoce un grupo de individuos que por su concentración de glucosa no cumplen con los criterios para el diagnóstico de diabetes, pero cuyos valores son demasiado altos para considerarlos normales. Así actualmente se reconocen fase evolutiva durante la historia natural de la diabetes; a) regulación normal de la glucosa b) anomalía en la glucosa en ayuno o intolerancia a la glucosa c)

Diabetes Mellitus. La euglicemia es la característica más importante de la fase de "regulación normal de glucosa" y se observa tanto en ayuno como después de administrar carga de glucosa. A diferencia de la primera fase, la hiperglicemia es el marcador de las siguientes dos fases.

En la fase que sigue a la normoglicemia puede observarse una concentración plasmática de glucosa en ayuno intermedia y a esto se le llama "anormalidad de la glucosa en ayuno" o intolerancia a la glucosa ("anormalidad de la tolerancia a la glucosa"). La intolerancia a la glucosa se manifiesta al administrar una carga de glucosa y traduce serios defectos en el sistema que regula la homeostasis de la hexosa.

En la fase de Diabetes mellitus pueden distinguirse tres etapas: en la primera no se requiere insulina, en la segunda se necesita insulina para lograr un buen control metabólico y en la tercera la insulina es indispensable para la homeostasis del paciente. Todos los tipos de diabetes pueden pasar por las tres fases evolutivas (Ver figura 1.1) e incluso llegar hasta la etapa de diabetes mellitus que requiere insulina para un buen control glucémico, pero sólo los individuos con diabetes 1 alcanzan la etapa en la que se requiere insulina para sobrevivir⁽⁵⁾.

Figura 2.1 Fases evolutivas de la historia natural de la diabetes.

Estradiol	NORMOGLICEMIA		HIPERGLICEMIA			
	REGULACION NORMAL DE LA GLUCOSA		INTOLERANCIA A LA GLUCOSA	DIABETES MELLITUS		
Tipos				No requiere Insulina	Requiere Insulina	Requiere insulina para sobrevivir
TIPO 1	←————→		←————→	←————→	←————→	←————→
TIPO 2	←————→		←————→	←————→	←————→	←————→
OTROS TIPOS	←————→		←————→	←————→	←————→	←————→
DIABETES GESTACIONAL	←————→		←————→	←————→	←————→	←————→

Anormalidades de glicemia en ayuno

En base a la concentración de glicemia en ayuno se identifican tres grupos:

1. **Glicemia normal:** Concentración plasmática de glucosa menor a 110 mg/dl.
2. **Glicemia anormal:** Concentración de glucosa en ayuno igual o mayor de 110mg/dl, pero menor de 126 mg/dl.
3. **Diabetes mellitus:** Concentración plasmática de glicemia igual o mayor de 126mg/dl⁽⁵⁾

Reclasificación de Diabetes en el puerperio

Se realiza una curva de tolerancia a la glucosa oral de 4 – 6 semanas posterior a la resolución del embarazo. Con una dieta de preparación con mínimo consumo de 150 gr de carbohidratos 72 horas previas al estudio, los requisitos son los mismos que se solicitan en la curva de pacientes embarazadas y la carga que se administra es de 75 gr con glicemia a las 2 horas y en ayuno. Se sugieren los criterios emitidos por la American Diabetes Associatione. En 1997. (Tabla2.7)⁽¹⁶⁾

Tabla 2.7. Criterios de la ADA para diabetes sin embarazo con curva de tolerancia a la glucosa oral.

	AYUNO (mg/dl)	2 Hr. Post carga de 75 gr. (mg/dl)
Diabetes mellitus	≥26	≥200
Anormalidad de glicemia en ayuno	≥10, <126	—
Intolerancia a la glucosa	—	≥140, <200
Normal	<110	<140

2.6. MANEJO

El principal objetivo del tratamiento en la paciente con diabetes y embarazo es mantener niveles normales de glucosa las 24 horas al día para disminuir las complicaciones tanto maternas como fetales.

Los parámetros ha mantener es que los niveles de glicemia no sobrepasen los 120 MG/ dl debido que aun cuando no se manifieste sintomatología materna estos valores persistentes son suficientes para producir daño en el embrión, feto o recién nacido, también es necesario que la paciente no curse con ayunos prolongados para evitar las hipoglucemias y por tanto desencadenar vías alternas para la producción de energía como es la cetogénesis y que puede ser neurotóxica en el feto.

2.6.1 DIETA

El incremento ponderal durante la gestación refleja el crecimiento de tejidos tanto maternos como fetales. Las recomendaciones dietéticas dependerán del rango de peso materno manejado antes del embarazo o bien del índice de masa corporal IMC (estimación matemática; I.M.C.= Peso real/ talla²)⁽⁹⁾.

La OMS estima que el costo energético total del embarazo es de 83,000 calorías con incremento ponderal medio de 13.2 Kg. a expensas ver Tabla 2.8⁽¹¹⁾.

Tabla 2.8. Costo energético del embarazo

	PESO (Kg)	COSTO DE ENERGIA (Kcal.)
Feto	3.5	8300
Placenta	0.6	700
Útero, líquidos, mamas	5.0	3000
Grasa materna	4.0	40 000
Tasa metabólica basal	--	31 000
TOTAL	13.2	83 000

Para conservar el aumento de peso cerca de lo ideal respecto al índice de masa corporal antes del embarazo, durante la gestación se espera que la mujer con IMC normal gane de 11.5 a 16 Kg y aquellas con bajo IMC ganen 12.5 – 18 Kg mientras que las que tienen sobrepeso ganen 7 a 11 Kg.⁽¹⁸⁾ (Ver Tabla 2.9). El incremento ponderal se ha medido por calorimetría total, el gasto energético requerido durante el embarazo demostrándose variaciones individuales del costo energético. En 1989 la RDA (Recommended Dietary Allowances) sugieren agregar 300 cal en el 2º y 3er trimestre por el costo energético incrementado a estas edades gestacionales.⁽⁹⁾

Tabla 2.9. requerimientos calóricos de acuerdo a I.M.C.

I.M.C.	Calorías recomendadas
BAJO: IMC <19.8	35 Cal
MEDIO: IMC 19.8-26.0	30 Cal.
ALTO IMC > 26.0	25 Cal.

Calculo de dieta

Existen gran variedad de esquemas para el cálculo de dieta y sus fracciones, el que se menciona a continuación es el manejado en el servicio de Medicina Materno Fetal del CMN 20 de Noviembre. La dieta se instala una vez realizado el diagnóstico de Diabetes o intolerancia a los carbohidratos, se calcula de acuerdo al IMC (Ver tabla 2.9). con un índice bajo, medio o alto se administran 25, 30 o 35 calorías respectivamente por Kg de peso ideal (talla cm. –105), Se incrementan 300 cal por trimestre (en el 2º y 3º), se fracciona en quintos con dos colaciones que corresponden al 20 % de las calorías totales, 2/5 en el desayuno, 1/5 en la comida y 2/5 en la cena con intervalo máximo de ayuno de 8 horas entre la 2ª colación y el desayuno, se realizan modificaciones horarias o calóricas de acuerdo a la actividad física de la paciente y al comportamiento metabólico que presente. Se recomienda que el total de calorías se fraccione en 50-60 de carbohidratos de preferencia complejos en gran proporción y altos en contenido de fibra. El 20% de calorías diarias se reserva a proteínas y 30% a grasas de preferencia de origen vegetal, para evitar la elevación de colesterol.⁽⁴⁾

Treinta minutos previos a los alimentos principales (desayuno, comida y cena) se aconseja suministrar de 20 – 30 gr. de fibra que tienen por función: las solubles; poseen efecto metabólico. reducen la glicemia postprandial, disminuyen las LDL y mejoran la sensibilidad a la insulina, las insolubles; aumentan el bolo fecal. Los productos comerciales contienen la mezcla de ambas⁽¹⁷⁾.

Se aconseja no administrar menos de 1500 calorías.

2.6.2 INSULINA

Existen en la literatura varios esquemas de tratamiento con Insulina en Diabetes gestacional sin embargo no existe uno ideal. Enseguida se mencionaran algunos criterios reportados en la literatura y las propuestas de manejo en nuestro servicio.

- El objetivo principal del tratamiento con insulina es simular la secreción plasmática normal ante el estímulo de ingesta de alimentos, y lograr mantener euglucemia durante las 24 horas del día.
- La aplicación de insulina debe corresponder con el régimen alimenticio y ajustarse de acuerdo al control metabólico, se aplicara 30 minutos antes de los tres alimentos fuertes.
- Se utilizan insulinas lo menos antigénicas durante la gestación, preferentemente la humana.
- Existe gran controversia así como incongruencia en los diversos centros al iniciar insulina y esta debe apegarse a un monitoreo previo de glucometrias pre y postprandiales (2 hr.) a los principales alimentos y a las 2 a.m., determinación con tiras reactivas de cetonuria el tiempo de monitoreo y de inicio varía debido a que primero se deben hacer ajustes a dieta individualizando a cada paciente en sus ciclos de mayor actividad, supervisión de la cantidad de calorías ingeridas, y del tipo de carbohidratos utilizados en la preparación de las dietas, adiestramiento y concientización de la dieta y la importancia de la misma a la paciente.
- Una vez supervisadas todas las variantes si la paciente persiste con glucometrias preprandiales mayores de 95 mg/dl y postprandiales mayores de 120 mg/dl. (Fourth International Workshop on Gestational Diabetes)⁽¹⁰⁾

Calculo de Insulina

1. Se aplica esquema de insulina de acción rápida de acuerdo a requerimientos:

120-150 mg/dl.....	2 U.I.
151-200 mg/dl.....	4 U.I.
201-250 mg/dl.....	6 U.I.
251 o más.	8 U.I.

2. Se Cuantifican los requerimientos promedio de Insulina de acción rápida en 72 horas.
3. Se inicia con el 50 % del total de Insulina requerida, fraccionándola y usando Insulina NPH(neutral protamine Hagedorn), e insulina de acción rápida

Dosis matutina	{	2/3 NPH 1/3 RAPIDA
Dosis vespertina	{	1/2 NPH 1/2 RAPIDA

4. Se realizan ajustes de acuerdo a la observación obtenida de 72 hrs. De monitoreo con glucometrías y cetonurias, considerando inicio de acción efecto máximo, duración (Tabla.2.10)

Tabla 2.10 Insulinas más usadas en el embarazo.

TIPO DE INSULINA	VIA	INICIO DE ACCION	EFECTO MÁXIMO	DURACION
Acción rápida	SC	30 min.	1- 3 hrs.	5-8 hrs.
(regular)	IV	5 min.	5 min.	15 min.
Acción Intermedia				
NPH	SC	60 min.	2-8 hrs.	18-20 hrs.

5. Finalmente se debe contemplar las variables que modifican la absorción subcutánea de la insulina como; Los sitios de aplicación deben ser rotatorios, preferentemente en el abdomen adecuada temperatura y vascularidad en el sitio de la inyección, modificaciones químicas como los aditivos de protamina y zinc^(5, 4).

En la literatura se reporta frecuentemente uso de esquema a requerimientos a partir de 150 mg /dl sin embargo conocemos que cifras entre 120 a 150 son suficientes para tener repercusión fetal o materna por lo que en servicio se usa el esquema antes mencionada con buenos resultados hasta el momento. Así mismo se menciona el inicio de esquema de insulina de acuerdo a peso ideal en rangos entre 0.1 a 0.6 U.I.⁽⁴⁾. de peso ideal, con lo cual se ha observado que las pacientes inician con dosis mayores que las requeridas conduciendo en muchas ocasiones hipoglucemias frecuentes.

2.7. VIGILANCIA PRENATAL

La vigilancia prenatal será minuciosa con valoración integral de patología agregada y factores de riesgo asociados, desde el momento del diagnóstico se realiza monitoreo metabólico, adiestramiento dietético así como realización de

exámenes de laboratorio y gabinete que manifiesten la aparición de enfermedades secundarias a daño en la micro y macrocirculación.

Así es necesario solicitar HbA_{1c} para evaluación de posibles malformaciones fetales y conocer el reflejo retrospectivo de la glicemia. Si el diagnóstico se realiza en el 2º trimestre se puede solicitar Alfa-feto proteína sérica materna de forma individual o como parte del triple marcador con una sensibilidad de 80% para espina bífida y 90% para anencefalia. El ultrasonido en cualquier etapa del diagnóstico es una herramienta de suma importancia, en un reporte de Gómez y cols. Refieren detección de malformaciones fetales mayores con una sensibilidad de 67% y especificidad de 100% con valor predictivo positivo de 100% y negativo de 91% (que varía dependiendo de la experiencia del observador), así también es posible la valoración de translucencia nucal entre semana 10 y 14 de la gestación, deben ser valoradas la función renal con índice de filtración glomerular, fondo de ojo, electrocardiograma, y manejo integral e interdisciplinario⁽¹¹⁾.

Tabla 2.11 Vigilancia prenatal

<p>MOMENTO DEL DIAGNOSTICO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo metabólico • Adiestramiento dietético • HbA_{1c} • Estudios básicos • Valoración de función renal • Cultivos • Ultrasonido • Exploración de fondo del ojo • Electrocardiograma 	<p>PRIMER TRIMESTRE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo metabólico • Ultrasonido- Traslucencia nucal • HbA_{1c}
	<p>SEGUNDO TRIMESTRE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo metabólico, incremento calórico • HbA_{1c} • Estudios básicos, función renal, cultivos • Ultrasonido- Marcadores USG, fetometría, Líquido amniótico. • Cuadruple marcador- Alfafetoproteína
	<p>TERCER TRIMESTRE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo metabólico, incremento calórico • HbA_{1c} • Estudios básicos, función renal, cultivos • Ultrasonido- fetometría, Crecimiento, Líquido amniótico, búsqueda malformaciones cardíacas. • Velocimetría Doppler • Cardiotocografía cada 72 hrs. (semana 32) • Pruebas de madurez fetal (semana 36 perfil de fosfolípidos completo)

3. DESARROLLO PULMONAR FETAL

3.1. DESARROLLO ANATOMICO DEL PULMON

En la cuarta semana del desarrollo embrionario inicia la formación del aparato respiratorio inferior, Se forma un surco laringotraqueal mediano en el extremo caudal de la pared ventral de la faringe primitiva, el primordio pulmonar piriforme ubicado en el extremo caudal de dicho surco se divide en dos yemas bronquiales, que crecen en dirección lateral hacia los conductos pericardio peritoneales (esbozos de las cavidades pleurales). Al inicio de la semana 5 de gestación, cada yema bronquial se amplía para formar el brote de los bronquios principales que posteriormente se subdividen en secundarios. En el pulmón derecho los bronquios secundarios se subdividen en dos (al lóbulo superior del pulmón) y el inferior en dos (lóbulo medio e inferior), mientras que el izquierdo se subdivide en dos, cada uno de los bronquios secundarios se subdividen en forma progresiva en bronquios segmentarios o terciarios. Se considera completa la formación del árbol bronquial a la semana 16.

Conforme se desarrollan los pulmones, se revisten de una capa de pleura visceral, procedente del mesénquima esplácnico⁽¹⁹⁾.

El desarrollo pulmonar se divide en cuatro periodos:

Pseudoglándular; 5 a 17 semanas

Fase semejante al de una glándula exocrina, se forman los elementos estructurales principales pero aun no los que intervienen en la difusión.

Canalicular; 16 a 25 semanas

En el desarrollo se traslapan las fases y los segmentos pulmonares craneales maduran más rápido que los caudales, aumenta el calibre de bronquios y bronquíolos terminales, existe abundante vascularización, se inicia el aplanamiento de epitelio con aproximación de la red capilar, se produce la formación de alvéolos primitivos.

Sacular; 25 semanas al nacimiento.

Se desarrollan más sacos terminales, que se revisten de células epitelio escamosas que denominadas alveolares tipo I, inicia la formación de capilares linfáticos, entre las células epiteliales escamosas se encuentran dispersas las células epiteliales tipo II de forma redonda que posee actividad secretora y que constituyen la base anatómica de los procesos bioquímicos con relación al surfactante pulmonar, así mismo se observa un aplanamiento progresivo de las células que en un inicio son cuboidales. Todos estos cambios facilitan progresivamente la formación de una interfase aire sangre.

Alveolar; fetal tardío hasta los 8 años

Los neumocitos tipo I se adelgazan a tal grado que protruyen en los sacos terminales, los alvéolos primitivos aumentan de tamaño, así como los pulmones por la cantidad de bronquíolos respiratorios, todos estos cambios son paralelos a las modificaciones circulatorias que posibilitan progresivamente el intercambio gaseoso. El feto in útero tiene movimientos respiratorios que producen aspiración de líquido amniótico a los pulmones, y al nacimiento la expulsión ocurre a través de; a) la nariz y los pulmones por la compresión torácica transparto, b) hacia los capilares pulmonares c) hacia los linfáticos, venas y arterias pulmonares.

El desarrollo postnatal del pulmón se caracteriza por la formación de conductos alveolares maduros. Al momento del nacimiento se estima un número de 20 a 25 millones de alvéolos y una superficie de intercambio gaseoso de 2.8 m^2 . En el adulto se calculan 300 millones de alvéolos y unos 80 m^2 de superficie de intercambio gaseoso^(19,20,21).

3.2 DESARROLLO BIOQUIMICO DEL PULMON FETAL

La sustancia tensó activa producida por los neumocitos tipo II es secretada hacia los alvéolos por un proceso conocido como exocitosis. Una de las funciones del surfactante es no permitir el colapso alveolar durante la espiración y la posterior atelectasia, pero sin olvidar que el surfactante estimula el aclaramiento pulmonar. En los neumocitos tipo II aparecen hacia la fase presecretora los cuerpos lamelares o de inclusión y son secretados dentro del espacio alveolar. En estudios que combinan el análisis bioquímico con la auto radiografía ultraestructural se ha seguido la biogénesis de los cuerpos lamelares y se propone la biosíntesis de los fosfolípidos, proteínas y polisacáridos desde su aparición inicial en el retículo endoplásmico de las células tipo II hasta el depósito final en los cuerpos de inclusión y la subsecuente aparición en el espacio alveolar.

3.3 BIOSINTESIS DE FOSFOLIPIDOS

Las vías metabólicas de síntesis no son idénticas en todos los mamíferos, e incluso en el mismo animal pueden variar dependiendo de la cronología del estudio, si bien existen pocos estudios en el hombre se ha observado que las vías utilizadas para la formación de lecitina son diferentes en el hígado que en el pulmón⁽²²⁾.

Se han descrito varias vías para la síntesis de fosfolípidos pulmonares siendo las más conocidas dos; sistema de la metiltransferasa y Fosfocolina – citidiltransferasa, considerada más importante la segunda.⁽²¹⁾

Los componentes del sistema surfactante son múltiples y se han determinado, lípidos, carbohidratos y proteínas siendo los lípidos los más estudiados, que se encuentran en su mayoría como fosfolípidos: fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, esfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, y fosfatidilglicerol.

Síntesis de lecitina:

La síntesis de novo de la lecitina procede de dos vías la de Fosfocolintransferasa (fig 3.1) y la N-metil transferasa (Fig 3.2). Además de estas vías la isolecitina se puede reaclilar para producir liolecitina, una vez formado el compuesto acilo de lecitina puede ser modificado por una transacilasa, la que promueve el intercambio de ácidos grasos entre las moléculas, los estudios han demostrado que la transacilación de ésteres de ácidos grasos de lecitina ocurren en una menor proporción que la síntesis de novo.

El sistema de la fosfocolina es la principal vía para la síntesis de novo en el pulmón, así como en otros órganos.

La reacción es catalizada por la CDP – colina con un D- α , β -diglicerido para producir lecitina. La actividad de la fosfocolin transferasa se encuentra en la

fracción microsomal de los tejidos de pulmón y es estable aun en condiciones adversas.

La N metil transferasa cataliza la transferencia de grupos metilo de la S-adenosil-L-metionina al grupo amino de la fosfatidil etanolamina para producir lecitina.

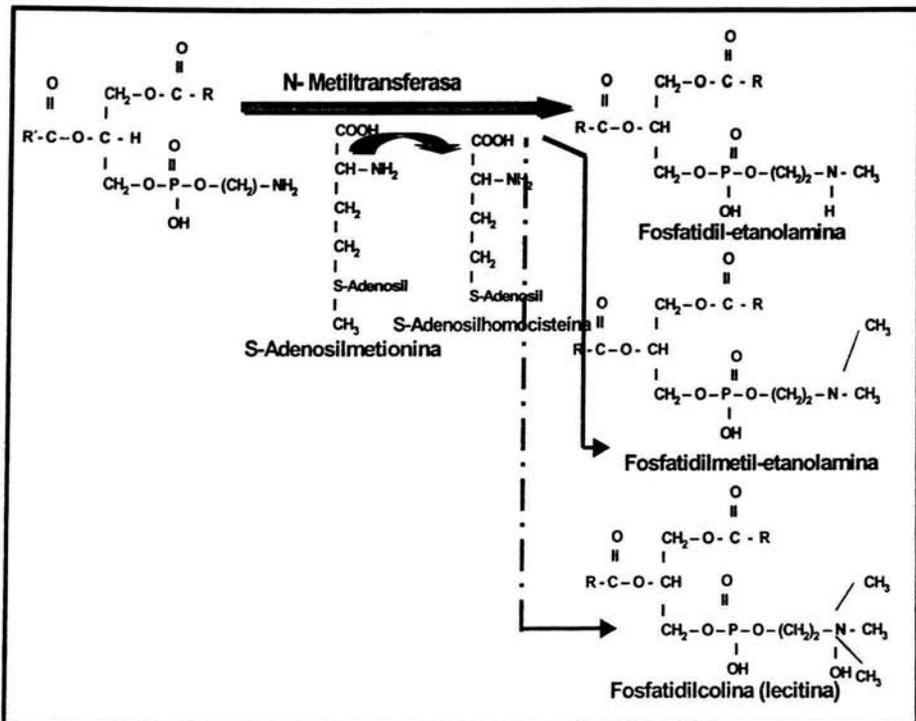
Uno de los compuestos intermedios en la metilación de la fosfatidiletanolamina fue descrito como altamente tensoactivo y aparentemente presente en el pulmón en cantidades apreciables.

El fosfatidilglicerol parecer ser sintetizado en los microsomas y secretado dentro de los cuerpos lamelares. La síntesis de fosfatidilglicerol a partir de L-glicerol-3-fosfato y CDP diglicerol se incrementa a medida que avanza la gestación y es el compuesto clave en el síndrome de dificultad respiratoria cuando esta disminuido o ausente.

Síntesis de Esfingomielinea.

La esfingosina es el compuesto precursor de los esfingolípidos y se forma a partir de palmitoil - CoA, por una serie de pasos enzimáticos. La esfingosina es entonces N acilada para formar ceramida. La ceramida reacciona entonces con CDP- colina en presencia de fosfocolín ceramida- transferasa para producir esfingomielinea⁽²³⁾.

Figura 3.1 Vía de la metiltransferasa.

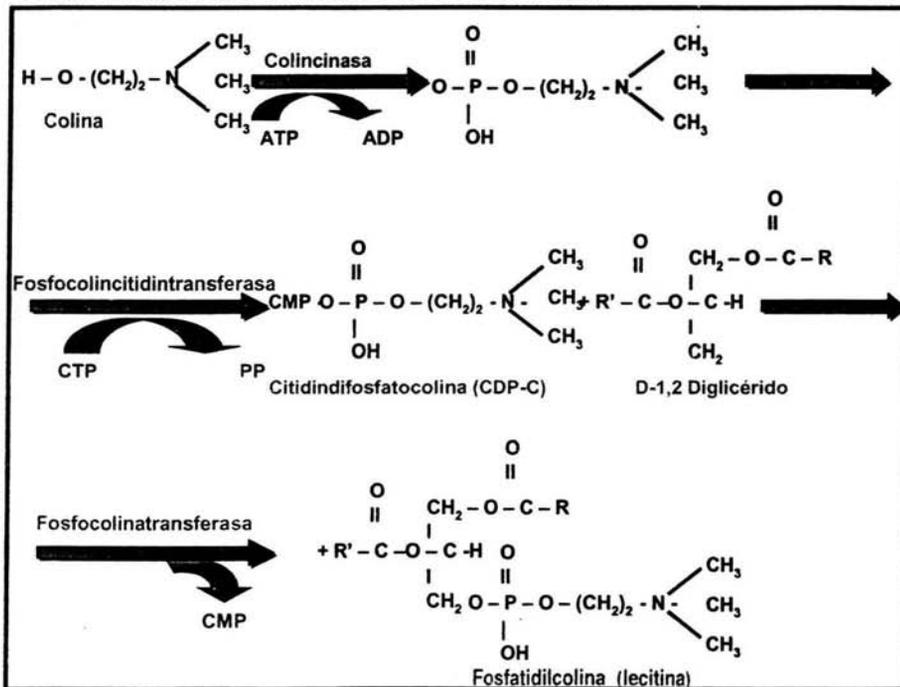


Como se ha mencionado el principal compuesto aislado de la sustancia tensoactiva en 50 a 70 % es la lecitina, altamente adaptada para su función por la presencia de ácidos grasos esterificados en sus carbonos α y β

La vía de la metiltransferasa fue descrita por Bremer y colaboradores. Esta vía metabólica aparece en el feto desde la semana 24 de la gestación y utiliza metionina como donador de metilo en presencia de ATP. Sintetiza particularmente palmitoil miristoil lecitina, esta vía le permite al feto sobrevivir si nace prematuro pero es muy sensible a cambios de pH, de manera que ante situaciones como Síndrome de microatelectasias múltiples donde se asocia hipoxia y acidosis, se inhibe la actividad de este sistema de transmetilación. siendo la vida media del surfactante de 14 horas y así la exigencia de sintetizarlo en grandes cantidades y muy rápidamente situación que puede ser sólo solventada por la vía de la fosfocolintransferasa.

La vía de fosfocolintransferasa descrita por Kennedy, se pone en marcha a partir de la semana 34 -35, El 90% de lecitina en un pulmón de producto a término es producido por esta vía y una vez iniciada la respiración por el neonato se encarga del 90- 100% del total de la lecitina^(22,24)

Tabla 3.2 Vía de la fosfocolina-citidil-transferasa



La aparición del fosfatidilglicerol es un signo que señala fuertemente la presencia de madurez pulmonar, solo surge después de que la fosfatidilcolina ha aumentado a 80% del fosfolípidos en los cuerpos lamelares.

Otros componentes del sistema surfactante.

Algunos estudios sugieren que las proteínas propias de las sustancia tensoactiva pudieran intervenir en la formación de mielina tubular y la capacidad de extensión de la sustancia tensoactiva sobre la superficie alveolar. Además, pueden participar en la recaptación de la misma.

La colágena aporta potencia ténsil y estructural a las vías respiratorias y paredes de alvéolos. Los fibroblastos del pulmón sintetizan colágena y la secretan, en la matriz extracelular. La producción de dicha sustancia al parecer es regulada por el sistema beta-adrenérgico y la disminución en su síntesis se ha relacionado con los mayores niveles de AMP cíclico.

La elastina es una proteína distensible que brinda elasticidad a los pulmones y pudiera ser un elemento determinante en la distensibilidad de tales órganos. Desde el punto de vista ultraestructural la elastina está compuesta de microfibrillas rodeadas de material amorfo. Las microfibrillas parecen ser el sitio en el cual se hace la agregación de la elastina durante el desarrollo pulmonar. La síntesis de elastina aumenta dos a cuatro veces durante el último trimestre de la gestación, y ello se acompaña de aumento en la cantidad de RNA mensajero que codifica dicha proteína, por lo anteriormente comentado, se advierten incrementos en la síntesis de colágena y elastina durante el desarrollo en el pulmón del feto y después del nacimiento. La menor distensibilidad pulmonar en la enfermedad de membrana hialina quizá guarde relación con una deficiencia en la síntesis de sustancia tensoactiva, en la secreción de ella o inmadurez de la estructura del pulmón, específicamente a los elementos de tejido conectivo que a su vez le confiere distensibilidad y resistencia tensil⁽²⁵⁾.

3.4. TENSOACTIVOS Y ESTABILIDAD ALVEOLAR

La pared alveolar se puede definir como una capa de células epiteliales probablemente de origen endodérmico, que constituye la superficie celular externa del alveolo pulmonar. Las células epiteliales forman una capa simple sobre su membrana basal y su continuidad es interrumpida solo ocasionalmente por los poros de Kohn. Cubriendo la membrana plasmática y los poros entre las células epiteliales esta una capa fina acelular y continua de espesor variable (de 100 a 1000 Å) que se extiende sobre el interior de la última superficie alveolar. Esto es la capa de recubrimiento alveolar, es decir la última superficie externa limitante del epitelio alveolar y que es la que normalmente llega a estar en contacto directo con el aire alveolar.

A través de múltiples exámenes con microscopía electrónica han permitido definir la ultradelgada capa de recubrimiento alveolar, de la siguiente forma, donde se distinguen tres componentes de la capa;

1. La interfase entre la capa de recubrimiento y el aire alveolar designado como "película superficial" o "hipofase limitante".
2. La mayor parte de la fase de la capa de recubrimiento, es una capa basal o hipofase

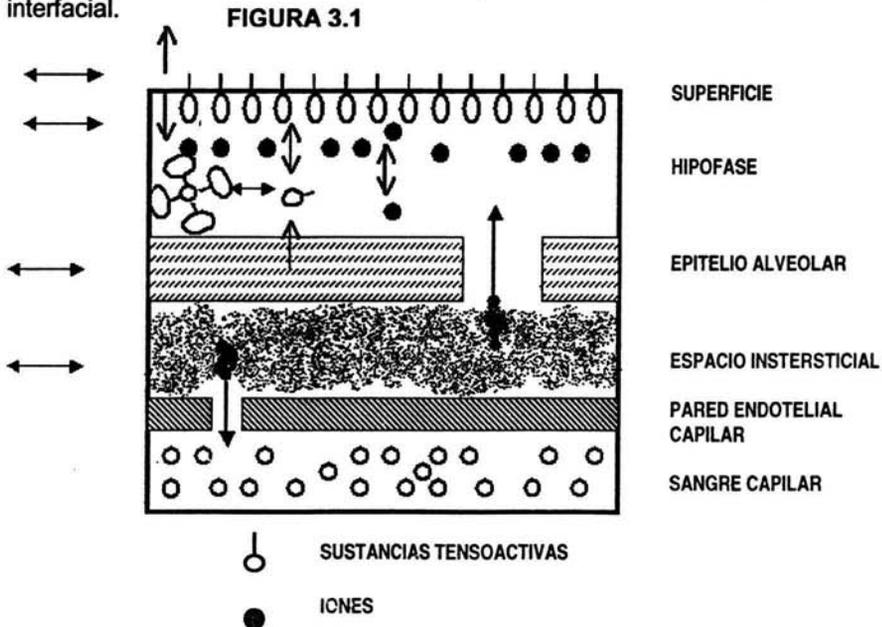
3. La interfase entre la capa de recubrimiento y la superficie de las células epiteliales.

La composición química del recubrimiento alveolar no se ha definido del todo en sentido cualitativo ni cuantitativo. Investigaciones extensas indican que ciertos fosfolípidos, proteínas y carbohidratos, así como medios inorgánicos deben constituir la matriz química y a estas asociaciones complejas se ha designado "Sistema tensoactivo pulmonar"(Figura 3.1)

Por lo tanto el sistema tensoactivo es la representación bioquímica y funcional del recubrimiento alveolar. Los tensoactivos son sustancias que son absorbidas en las interfases gas / líquido o líquido / líquido y reducen la tensión superficial (por ejemplo incrementando la presión superficial). Las sustancias como ácidos grasos, fosfolípidos y alcoholes de cadena corta son solubles tanto en agua como en hidrocarburos (aceites) La parte hidrocarbonada de la molécula les confiere su solubilidad en el aceite, mientras que el grupo de "cabeza polar", COOH u OH tiene la suficiente afinidad con el agua para solubilizar una cadena corta no polar y formar disoluciones acuosas.

La fuerte absorción de estas sustancias a las superficies e interfases en forma de una capa monomolecular orientada se la llama actividad superficial. Las sustancias con actividad superficial son moléculas que tienen partes polares y no polares (anfifílicas). La actividad superficial es un fenómeno dinámico, puesto que el estado final de una superficie o interfase representa un equilibrio entre estas tendencias a la absorción y la tendencia hacia la disolución completa debido a la agitación térmica de las moléculas.

La tendencia de las moléculas tensoactivas a acumularse en la interfase favorece una expansión de la misma, lo cual ha de ser contrarrestado por la tendencia de la interfase a contraerse bajo las fuerzas normales de la tensión interfacial.



El agente tensoactivo que se encuentra en la pared interna alveolar, y por el otro extremo de esta capa líquida hacia la interfase aire líquido. Las moléculas en el líquido tienen mucha mayor interacción y atracción entre una y otra que la que tienen en la fase gaseosa. Como resultado la interfase aire líquido llega a ser tensa.

El alveolo humano mide aproximadamente de 180 a 250 micras de diámetro; el del recién nacido es más pequeño de 200 a 150 micras. En una estructura como la del alveolo del recién nacido humano la tensión superficial es de 5 dinas/cm pudiendo crear una presión de colapso de 2 a 4 cm de agua, mientras que la tensión superficial es de 50 dinas/cm (la del suero), se produciría una presión de colapso de 20 a 40 cm de agua. Parte de estas presiones están compensadas por una correspondiente pero de dirección opuesta en el alveolo adyacente.

Entonces la tensión superficial cercana a cero, tiende a mantener el flujo del líquido normal a nivel del alveolo capilar. Similarmente la tensión superficial normal (cercana a cero), puede jugar un papel en la resorción de líquido del pulmón al nacimiento^(21,23).

4. EFECTOS FETALES Y NEONATALES DE LA DIABETES

Transferencia de energéticos.

Glucosa: En condiciones normales, la glucosa es el principal sustrato que se transfiere al feto para utilización de energía. Como la transferencia materno fetal de glucosa no se satura por las concentraciones observadas en las embarazadas diabéticas, la captación fetal de sustrato se vuelve excesiva a medida que se incrementa la concentración materna. Y los nutrientes ingeridos por la madre son la principal fuente de exceso. En caso de la acción insuficiente de insulina, la glucosa absorbida pasa por alto al hígado materno y los aminoácidos ingeridos se convierten en glucosa dada la limitada gluconeogénesis hepática, de tal manera que los aminoácidos ingeridos y los carbohidratos entran en la circulación materna sistémica como glucosa. Por tanto el efecto neto de la diabetes en el embarazo es el transporte excesivo de nutrientes por la madre al feto en forma de glucosa. Cuando la captación fetal de glucosa excede los requerimientos para la producción de energía y el crecimiento, la glucosa excedente es almacenada como glucógeno y triglicéridos. No obstante se ha encontrado macrosomía fetal en embarazos que cursan con un control metabólico adecuado y mujeres mal controladas que tienen recién nacidos con pesos normales. Por tal motivo son claramente más complejos los mecanismos de la macrosomía.

Actualmente se ha sugerido que los transportadores placentarios de glucosa pueden participar en la macrosomía, que a menudo ocurre en la paciente con diabetes. Se tiene la hipótesis de que durante el embarazo, tal vez antes del diagnóstico o cuando existe descontrol metabólico, la madre cursa con hiperglicemias que lleva a hiperglucemia al feto, que produce mayor síntesis de

factores de crecimiento similar a la insulina I (IFG-I) y la leptina, que estimulan el crecimiento feto placentario. Un efecto de dicha estimulación es la mayor expresión del transportador de glucosa GLUT 1 en la membrana basal del sincitiotrofoblasto. Este aumento lleva a su vez a la continuación de un mayor flujo de glucosa transplacentario, proceso que actúa para sostener la secreción ya incrementada de factores de crecimiento fetales⁽¹⁰⁾

Ácidos grasos libres: Se ha observado la transferencia bidireccional por la placenta en los primates. Szabo observó que estos ácidos eran transportados de forma excesiva al feto y consideró que contribuían a una porción importante las mayores reservas de lípidos observadas en hijos de madre diabética. Sin embargo no existen evidencias convincentes en humanos al respecto sin embargo los porcentajes absolutos de transferencia para los ácidos grasos puede ser excesiva en el hijo de madre diabética⁽⁷⁾.

Aminoácidos: Los aminoácidos son transportados al feto contra un gradiente de concentración por un sistema mediado por un portador. Considerando que la diabetes materna conduce a niveles elevados de estos sustratos en la circulación materna tras una comida proteica, es de esperar un mayor transporte de aminoácidos. La hiperaminoacidemia intermitente podría actuar sinérgicamente con la hiperglicemia sobre las células β del páncreas para ocasionar la hiperinsulinemia fetal observada^(7, 9).

Cuerpos cetónicos: tienen la capacidad de difundir la placenta y los tejidos fetales fácilmente. Los niveles en sangre fetal y en líquido amniótico de estas sustancias varían directamente con la concentración de cuerpos cetónicos maternos. Durante la cetosis materna, estos sirven como fuente adicional de sustratos metabólicos fetales excesivos. Un estudio de los hijos de madres diabéticas que cursaron durante la gestación con cetonuria sugirió que pudieran tener puntuaciones de IQ menores del esperado⁽¹⁰⁾.

Insulina

Buse y cols. Concluyeron por estudios experimentales que la placenta es impermeable al paso de la insulina materna. Los estudios histológicos de autopsias demostraron la hiperplasia de las células β del páncreas fetal, la hipertrofia y el mayor contenido de insulina en hijos de madres diabéticas. Se ha encontrado que la concentración plasmática de insulina es mucho mayor de lo normal, aun cuando la madre se encuentre bien controlada. Así mismo en las mediciones de inmunorreactividad del péptido C en la sangre de cordón y el periodo neonatal inmediato los productos de pacientes con diabetes gestacional presentan hiperinsulinismo absoluto. De forma general se considera que en el contexto de una diabetes materna, el papel de la hiperglicemia fetal continuo o recidivante en el desarrollo de la hiperglicemia podría ser de la siguiente manera, como sustrato para el metabolismo energético de las células β ; como potencial activador de la producción de AMP cíclico por las células de los islotes; como potencial inhibidor de la actividad de la AMPc fosfodiesterasa; como estimulador de la biosíntesis de insulina; como estimulador directo de la insulina^(9,7).

4.1 EFECTOS PRENATALES

Diabetes asociada a malformaciones congénitas

La diabetes representa una de las principales causas de enfermedades maternas con mayor riesgo de provocar malformaciones congénitas.

Se refieren malformaciones mayores con una incidencia de 6 a 10%, dos a tres veces más que la población general y causan del 40 – 50% de las muertes perinatales.

Las alteraciones metabólicas que se asocian con hipoglucemia, hiperglicemia e hipercetonemia que ocurren en etapas iniciales en el desarrollo embriológico, son considerados teratogenos. El mayor riesgo de afectación fetal ocurre entre la semana 7 y 9 de la gestación.

Aun cuando se ha establecido un vínculo fuerte entre la hiperglicemia y las malformaciones, no se ha dilucidado por completo el mecanismo preciso que se encarga del desarrollo fetal anormal. Se han postulado varias teorías, que incluyen el daño al saco vitelino en desarrollo, estados deficitarios de ácido araquidónico o mioinositol, liberación de radicales libres de oxígeno y alteración en la transducción de señales. Cada vez hay más pruebas que sugieren que la embriopatía puede tener relación con una alteración en las señales intracelulares por efectos derivados del inositol y precursores de prostaglandinas, como el ácido araquidónico^(10,18).

La determinación de HbA1c es de gran utilidad, debido a su elevación durante el primer trimestre incrementa el riesgo de malformaciones congénitas.

Las principales malformaciones congénitas relacionadas con diabetes son el síndrome de regresión caudal, anomalías renales, cardíacas y del sistema nervioso central. Se desconoce si la profilaxis con ácido fólico para defectos congénitos del tubo neural tiene beneficio específico para las diabéticas.

En últimas fechas se ha publicado que el riesgo de defectos congénitos en paciente con diabetes gestacional conlleva el mismo riesgo que la población sin diabetes y que no sucede así con las diabéticas tipo 1. Las anomalías relacionan con hiperglicemia en ayuno y aumento en la cifra de HbA1c y pueden representar a mujeres con diabetes pregestacional de tipo 2 no diagnosticadas antes.

Malformaciones del sistema nervioso central;

Las malformaciones del tubo neural son las que ocupan una proporción muy significativa; entre las que destacan anencefalia, acrania, meningocele, mielomeningocele, holoprosencefalia, microcefalia, y encefalocele.

Anomalías cardiovasculares. Se ha mostrado relación directa entre la gravedad de las malformaciones y el tiempo de diabetes. La incidencia varía entre 1.7 a 4%. Las alteraciones más frecuentes son la trasposición de los grandes vasos, comunicación interventricular, coartación de la aorta, hipoplasia del ventrículo izquierdo, persistencia del conducto arterioso, trasposición lateral de víscera de tórax y abdomen, y estenosis de la pulmonar.

Anomalías esqueléticas; Se refiere que el síndrome de regresión caudal está influido por lo menos por dos factores; la tendencia materna hacia la diabetes y el efecto específico de un alelo HLA. Ocurre en 0.2 % de los hijos de diabéticas y se presenta 200 a 400 veces más que en la población general. Se caracteriza por

hipoplasia y agenesia del sacro, hipoplasia femoral y luxación de cadera con defectos en la tibia.

Anormalidades renales.; pueden ser únicas o mixtas entre las más frecuentes son la agenesia renal, riñón poliúístico e hidronefrosis.

Anormalidades gastrointestinales; La más común es la atresia anorrectal, colon izquierdo corto, atresia duodenal y fístula traqueo esofágica.

Otras anomalías; En 6.4 % se presenta arteria umbilical única asociado con anomalías estructurales como polidactalia, anomalías vertebrales, y otras malformaciones de grandes vasos, el polihidramnios se presenta en un 18% y se sugieren como causas el incremento de la osmolaridad, disminución de la deglución y obstrucción de las vías gastrointestinales.

En el 2º y 3er trimestre, las principales preocupaciones son la macrosomía y la hipoglucemia neonatal. En la diabetes tipo 1 el riesgo de macrosomía es de 25%, y el de hipoglucemia neonatal de 8%₍₁₈₎. El riesgo es inversamente proporcional al control de la glucemia.

4.2 EFECTOS NEONATALES

Alteraciones del sustrato

Aun cuando el hijo de madre diabética ha adquirido exceso de energéticos in útero, inmediatamente después del nacimiento parece incapaz de producir suficiente glucosa circulante o combustibles alternos. La separación de feto de su provisión de nutrientes maternos es seguida por una rápida reducción de reducción de la glucemia, la incapacidad para elevar los ácidos grasos libres plasmáticos con rapidez y una respuesta cetónica en la sangre inferior de la que se observa en el recién nacido normal. A pesar de los menores niveles de ácidos grasos libres, el glicerol plasmático se incrementa en forma normal en estos productos. Este cuadro metabólico sugiere mayor acción insulínica y una contrarregulación hormonal insuficiente cuando se produce hipoglucemia. Esto conduciría a una menor producción hepática y mayor captación periférica de glucosa. Un deterioro en la lipólisis y mayor reesterificación de ácidos grasos en el tejido adiposo: Cuando se mide directamente por el método de dilución del marcador, la velocidad de producción sistémica de glucosa es menor a la del recién nacido normal, también se reduce la captación periférica de glucosa, incluso en el tratamiento estricto y con control metabólico adecuado se han encontrado concentraciones de glucosa menores en sangre.

El índice metabólico basal o el del consumo de oxígeno de los productos de madres diabéticas bien controladas es similar a los recién nacidos normales. Sin embargo cuando se encuentra descontrol metabólico se mostró que los índices mencionados eran inferiores a los de los nacidos normales

Alteraciones hormonales

Varios estudios puntualizan que los hijos de madre diabética tienen mayores niveles de péptido - C en la sangre de cordón. Sosenko y cols. observan que dicha elevación se asocia de manera significativa con hipoglucemia y macrosomía neonatal

Se ha encontrado en estos productos menor respuesta a al glucagón. La concentración plasmática de noradrenalina se correlaciona de manera inversa con la glucemia. En estudios comparativos se observó que en los neonatos de

madre diabética se encontraban índices de excreción de adrenalina y noradrenalina menores que en los productos normales. Ambos efectos; la desaparición de la respuesta del glucagón y las catecolaminas puede ser responsable por la menor capacidad de para movilizar los depósitos hepáticos o de tejido adiposo para las necesidades energéticas⁽⁷⁾.

a)Macrosomía

Se define como aquellos productos que al nacimiento pesan igual o más de 4000 gr o bien aquellos recién nacidos grandes para la edad gestacional, con un peso corporal por arriba del percentil 90 de curvas de crecimiento específicas para el sexo y la población y complica hasta el 50% de los embarazos de madres con diabetes gestacional. Que como ya se mencionó la macrosomía se produce por un conjunto de situaciones entre ellas los factores de crecimiento similares a insulina. La organomegalia también es frecuente, con aumento de proteínas corporales totales, glucógeno y grasa, el crecimiento concomitante del hígado páncreas, corazón y glándulas suprarrenales, el crecimiento excesivo produce más frecuentemente morbilidad en estos productos.

b)Distocia de hombros

Generalmente el exceso de grasa se deposita en el tronco. Se presenta con una incidencia de 3 a 9% . El riesgo de distocia de hombros con fetos que pesan menos de 4000 gr es de 1%, pero aumenta a 14-25% si pesa más de 4500gr. Además el crecimiento de estos lactantes tiende a ser asimétrico con mayor relación tórax / cabeza y hombro/ cabeza en comparación con los productos de madres no diabéticas. Modanlou y cols demostraron que la diferencia de circunferencias de tórax y cabeza obtenida por ultrasonido de 1.6 cm, o una entre la circunferencia escapular y la circunferencia cefálica de 4.8 cm son predictores de distocia de hombros. Cuando ocurre distocia de hombros se pueden presentar las siguientes complicaciones; fractura de clavícula, parálisis de Erb, asfixia, y puntuaciones bajas de Apgar, por lo que se recomienda cesárea electiva⁽¹⁰⁾.

c)Hipoglucemia

En útero las cifras de glucosa son aproximadamente el 70-80% de la materna. Se define como hipoglucemia a término con valores de glucosa menores de 35 mg/dl en las primeras 12 horas de vida. Tiene una incidencia de 30 a 40% en productos de madre diabética. La hipoglucemia materna con el incremento del transporte placentario y la consecuente insulinemia fetal por hiperplasia de células β produce la hipoglucemia neonatal después del pinzamiento del cordón, Además, la menor producción de glucosa y la menor capacidad de usar glicógeno por el hígado en las primeras horas predispone a estos lactante a hipoglucemia. Por tal motivo el control materno de la glucosa en el trabajo de parto debe pretender mantener concentraciones de glucosa plasmática entre 80 y 120 mg/dl^(7,10).

d)Policitemia

Se define como hematocrito mayor de 65%. Por lo general los recién nacidos normales tiene un hematocrito de 55 a 60% por el ambiente relativamente hipóxico intrauterino y la necesidad de aumento de los eritrocitos para mejor acarreo del oxígeno. Así entonces la policitemia es producto de un aumento de

la eritropoyetina en respuesta a la hipoxia fetal relativa. Que es secundaria al hiperinsulinismo y el mayor consumo resultante, característico de las diabéticas con mal control metabólico, otra posible causa de la hipoxia relativa puede ser el aumento de la hemoglobina A1c materna, que se une fuertemente al oxígeno, lo que hace menos disponible para el transporte transplacentario al feto.

e) Hiperbilirrubinemia

Se define como cifras de bilirrubina sérica neonatal de más de 13 mg/dl. No se conoce con precisión el exceso en producción de bilirrubinas, sin embargo se cree que es el resultado de un sistema inmaduro de conjugación de la bilirrubina. Y complica hasta el 20 % de los hijos de madre diabética⁽¹⁰⁾.

f) Hipocalcemia e hipomagnesemia

La hipocalcemia definida como concentración sérica de calcio menor de 7 mg/dl puede verificarse dentro de las primeras 48 a 72 horas de vida. Su frecuencia y severidad es proporcional a la severidad y a la duración de diabetes materna. Se potencia por la prematurez y la asfixia. Se cree que es secundaria en estos recién nacidos no alcanzan una respuesta apropiada a la paratohormona.

La hipomagnesemia se define como una concentración plasmática de menos de 1.5 mg/dl sucede en el 33 % de productos de embarazos complicados con diabetes. Al igual que la Hipocalcemia es proporcional a la severidad de la diabetes. Sin embargo la hipomagnesemia es por lo general transitoria y su significado clínico fisiopatológico es incierto⁽⁷⁾.

g) Hipertrofia de tabiques cardiacos

La cardiomegalia es común en estos productos. Se cree que la hiperinsulinemia fetal en respuesta a hiperglucemia sea la causa de cardiomiopatía. Histológicamente se muestra desorganización de miofibrillas. A pesar de un buen control metabólico estos productos presentan hipertrofia de tabiques cardiacos y de las paredes ventriculares, que puede ser asintomática en el recién nacido y tiende a remitir a los 3 a 6 meses de edad⁽¹⁰⁾.

h) Polihidramnios

El polihidramnios afecta al 18% de los embarazos complicados con diabetes y puede ser producto de un mal control de la glucemia materna con un equilibrio osmótico materno o fetal anormal que lleva al exceso de líquido, otra teoría incluye la mayor producción de orina por efecto de la insulina sobre el equilibrio de sodio renal.

i) Síndrome de Microatelectasias múltiples

La presencia de síndrome de Microatelectasias múltiples en el producto de madre diabética es mucho más frecuente que en la población general. Clínicamente se manifiestan por taquipnea, retracciones, hipoventilación, hipoxia, placas radiográficas con broncogramas aéreos y densidades granulares finas en los campos pulmonares. Histológicamente se ha encontrado a las primeras 12 horas de vida extrauterina pulmones poco congestionados, sacos alveolares poco distendidos y material basofílico en bronquiolos. De 12 a 24 horas se encuentra gran congestión pulmonar, mayor material de membranas hialina y más uniforme, sacos alveolares colapsados, arterias pulmonares constreñidas u ocluidas por trombos de fibrina. Más de 48 horas se establece la clásica membrana hialina formada por constituyentes del plasma, mezclados con productos de

degeneración del epitelio alveolar. Los cuerpos de inclusión o lamelares reaparecen en los neumocitos tipo II, después de las primeras 48 horas y en 3 a 5 días pueden presentar mayor número que los que tienen los recién nacidos de pretermino para su edad gestacional. A consecuencia de la deficiencia de tensoactivo pulmonar ocurren tres hechos importantes a) atelectasias alveolares generalizadas, b) vasoconstricción vascular pulmonar y c) Edema pulmonar. Las teorías que se tienen acerca del origen del retraso son; La hiperinsulinemia inhibe la acción inductora de enzimas en los pulmones fetales del cortisol, lo que a la vez inhibe a los neumocitos tipo II para la producción de lecitina, se ha encontrado disminución en la actividad de la enzima fosfolincitidiltransferasa, retraso en la conversión de mioinositol a fosfatidilglicerol y aumento del contenido de glucógeno a nivel pulmonar. Gluck y Kulovich demostraron que la relación de lecitina / esfingomielina en líquido amniótico de embarazos complicados por diabetes es menor que en embarazos con tolerancia a la glucosa normal, así mismo encontraron que el fosfatidilinositol en etapas tempranas de la gestación y a medida que avanza el embarazo tiende a aumentar, hasta que aparece el fosfatidilglicerol, el cual se incrementa al término mientras que el fosfatidilinositol disminuye, por tal motivo la disminución en la producción de lecitina y el retraso en la síntesis de glicerol contribuye a la mayor incidencia de síndrome de dificultad respiratoria en productos de madres con trastornos en los carbohidratos^(10,21)

Kjos y Walter refieren que los embarazos en mujeres que cursan con diabetes, y cuentan con un buen control metabólico no necesitan documentar la madurez pulmonar después de la semana 38 y que el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria es similar al de la población normal⁽²⁶⁾.

Piper y Oded reportan un estudio comparativo entre pacientes diabéticas bien controladas y otro grupo de control metabólico irregular usando como referencia el promedio de 7 glucometrías al día realizadas en sus domicilios, tomando como parámetro de control niveles menores o iguales de 105 mg/dl para considerarlo adecuado. Y realizaron perfil de fosfolípidos considerando maduro en caso de relación L/E $\geq 2/1$ o la presencia de glicerol. Concluyen que las pacientes con adecuado control metabólico presentan bajo riesgo de presentar retraso en la madurez pulmonar semejante al de las pacientes no diabéticas^(27,29).

En la literatura se comenta casi de forma generalizada que la paciente con adecuado control metabólico no presentara retraso en la madurez pulmonar ni sus complicaciones.

Sin embargo el objetivo de este reporte es documentar que aun con un protocolo estricto de manejo con paciente; hospitalizada, controles de glucometrías pre y postprandiales y a las 2:00 a.m. monitoreo de cetonuria, y Hb A1c es posible detectar pacientes con retraso en la madurez pulmonar aun en embarazos tan avanzados como la semana 39 de gestación.

5. DIAGNOSTICO ANTENATAL DE MADUREZ PULMONAR FETAL.

De acuerdo con la importancia en el manejo en los productos de madres diabéticas y sus complicaciones con lo que respecta a la madurez pulmonar es primordial establecer métodos prenatales intentando predecirla, los procedimientos son diversos como los clínicos, ecográficos y de laboratorio entre los que se encuentran un sinnúmero de métodos bioquímicos y biofísicos que se basan la mayoría en la detección de alguno de los componentes del surfactante liberados al líquido amniótico por el pulmón fetal⁽²⁸⁾.

La amniocentesis es el procedimiento a través del cual se obtiene la muestra para el estudio de un grupo de sustancias de origen fetal que se ha demostrado cambian en concentración conforme avanza la gestación. Scarpelli fue el primero en sugerir que el análisis de los fosfolípidos podría proveer de un índice de madurez pulmonar fetal y riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria. Gluck y cols. fueron los primeros en demostrar que la relación L/E (Lecitina / esfingomielina), es un índice muy confiable. Como se ha mencionado en párrafos anteriores las concentraciones de lecitina y esfingomielina son muy bajas hasta la semana 26 de la gestación la concentración de esfingomielina es mayor que la de lecitina alrededor de la semana 31 cuando se igualan. Poco después la lecitina se incrementa rápidamente hasta el termino, La concentración de fosfatidilinositol (FI) es muy baja hasta la semana 30, poco después se incrementa hasta alcanzar un pico de máximo a la semana 35-36, disminuyendo hasta desaparecer al termino. Otros componentes del líquido amniótico que se relacionan con la madurez pulmonar incluyen: los cuerpos lamelares, apoproteínas específicas del pulmón y enzimas clave en la biosíntesis de fosfolípidos.

5.1 METODOS BIOQUIMICOS:

El método más frecuentemente utilizado para extraer los fosfolípidos del líquido amniótico es el propuesto por Bligh y Dyer, a partir de un volumen de muestra por tres volúmenes de cloroformo metanol, posteriormente se mezcla por 10 minutos con agitación magnética, se rompe la emulsión por centrifugación, formándose tres capas; la superior que es acuosa, la interfase proteica y la inferior clorofórmica, contiene la fase orgánica que es evaporada a sequedad con corriente de nitrógeno y cristalizada con acetona fría. El residuo cristalino es el que se utiliza para diferentes ensayos.

Determinación de ácido palmítico: descrita en 1974 por Russel donde determina la composición de ácidos grasos en líquido amniótico tomando en consideración que la lecitina tiene mayor proporción de ácido palmítico. La determinación de lecitina es por cromatografía de gases.

Determinación de fosfolípidos totales. En 1974 Schereyer realizó un estudio comparativo entre la determinación de fosfolípidos totales (por el método de Bartlet para fosfolípidos de fósforo inorgánico) y la relación L/E. Concluyen que esta determinación es un buen índice en embarazos complicados como en los normales, sin embargo cuentan con una desventaja ya que el método carece de valores predictivos en el periodo de transición.

Perfil de fosfolípidos descrito en 1976 por Gluck y Kulovich después de realizar diversos estudios de experimentación en animales, encontraron que el fosfatidilinositol en etapas gestacionales tempranas y a medida que avanza el embarazo tiende a aumentar, hasta el momento que aparece el fosfoglicerol que se incrementa al término de la gestación. Este hallazgo junto con la cromatografía en capa fina sirvieron para determinar el desarrollo de las vías metabólicas de los fosfolípidos.

Hallman y Marie Kulovich determinan que de los fosfolípidos del líquido amniótico la lecitina tensoactiva forma el 80% y que los que contribuyen en menor cantidad son; fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina, y que el fosfolípido que contribuye en segundo lugar a la formación de la sustancia tensoactiva es el fosfoglicerol, que corresponde al 16% del total de fosfolípidos tensoactivos.

El método utilizado para la determinación de estas sustancias es el modificado del original para la relación L/E realizando una cromatografía bidimensional en capa fina que permite una mejor separación de todas las fracciones de fosfolípidos. La importancia radica en que tanto el fosfatidilinositol como el fosfoglicerol, son sustancias que tienen como fuente de producción Los neumocitos II y que el pulmón fetal es donde radica la mayor actividad metabólica en la síntesis de estas sustancias tensoactivas. Entonces el fosfoglicerol tiene importancia fundamental para la estabilización de la membrana alveolar y es necesario su cuantificación debido a su alto índice predictivo, en el diagnóstico probable de síndrome de dificultad respiratoria.

En 1979 Bustos y Marie Kulovich valoran la influencia que tienen ciertos padecimientos maternos sobre la madurez pulmonar y concluyen que existen factores maternos, placentarios y fetales que aceleran o retardan la madurez así tenemos que la principal patología que la retrasa es la diabetes mientras que las que la aceleran como la hipertensión, ruptura de membranas, y algunas patologías placentarias.

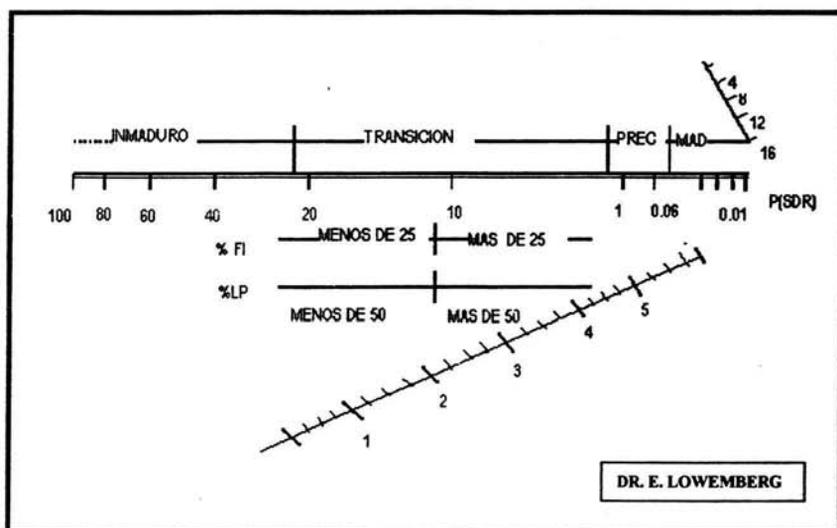
En 1984 En Dr. Eduardo Lowenberg y cols. Concluyen que la predictibilidad de la relación L/E, se incrementa por la presencia de fosfoglicerol, tanto en embarazos complicados como no complicados, sobre todo en la etapa de transición considerada de mayor riesgo para parto pretérmino. El fosfoinositol debe ser usado para establecer la evolución de la madurez pulmonar y no para predecir la probabilidad de desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria. Los mismos autores obtuvieron la probabilidad estadística de presentar síndrome de dificultad respiratoria con la relación L/E, la lecitina disaturada y el fosfatidilglicerol considerando a este último como el predictor más eficiente por su alta sensibilidad y especificidad, se establece un nomograma que integra las curvas de probabilidad de estos fosfolípidos pulmonares de manera práctica el valor pronostico del perfil de fosfolípidos (Figura 5.1)^(30,21)

Determinaciones enzimáticas. La determinación de ácido fosfatídico fosfohidrolasa en líquido amniótico se ha utilizado como un índice de madurez pulmonar, ya que correlaciona muy bien la presencia de dipalmitoil fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol y la ausencia del síndrome de dificultad respiratoria. Esta enzima interviene en las rutas de síntesis del tensoactivo,

catalizando la hidrólisis del ácido fosfatídico para formar diglicéridos en la síntesis de fosfatidilglicerol.

Apoproteínas tensoactivas En este método se utiliza un anticuerpo contra péptido de peso molecular de 34 000 y cuya concentración aumenta de acuerdo al avance de la gestación. Concluyendo que existe una buena correlación con la presencia de fosfoglicerol. Se utiliza un método de ELISA para la cuantificación de apoproteínas. Si se presentan concentraciones de apoproteínas menores de 2.1 µg/ml es indicador de inmadurez pulmonar, se refiere contar con una alta sensibilidad y especificidad sin embargo se requieren estudios más grandes para poder determinar su utilidad⁽³¹⁾.

Figura 5.1



5.2 METODOS BIOFISICOS

Prueba de tensión superficial. Se realiza mediante descompresiones cíclicas¹ del líquido amniótico, se mide la tensión superficial máxima a 100% de área y mínima de 20% se utiliza la balanza de Wilheimy. La desventaja de este método es que otros componentes del líquido amniótico pueden interferir en los resultados.

Densidad óptica. La del líquido amniótico centrifugado es de 650 nm. Sin embargo la presencia de partículas del tensoactivo suspendidas en el líquido incrementan la turbidez así como pigmentos de bilirubina, meconio y sangre hemolizada. Es un método simple y rápido sus desventajas son que se modifica fácilmente por la presencia de polihidramnios, contaminaciones, refrigeración prolongada o alta velocidad de centrifugación.

Polarización fluorescente. Mide la microviscosidad de los agregados lipídicos en el líquido amniótico; la microviscosidad y la tensión superficial se interrelacionan de tal manera que los cambios en la polarización fluorescente reflejan los de la tensión superficial. De tal manera que las moléculas que disminuyen la tensión superficial son también las más efectivas en la despolarización fluorescente. La ventaja del método es ser de mayor utilidad en casos de isoinmunización y las desventajas son que la muestra contaminada con sangre o meconio altera la prueba.

Formación del glóbulo lipídico. Es una prueba basada en la determinación de las propiedades tensoactivas de fosfolípidos en el líquido amniótico. La adición de extracto de fosfolípidos demuestra a a una capa de agua, ocasiona la formación de un glóbulo lipídico, dicha aparición es indicativa de madurez. Igual que las pruebas anteriores se modifican los resultados por la contaminación.

Prueba de TAP. Se refiere a la determinación cualitativa de material tensoactivo en líquido amniótico. Es fácil de realizar y económica. Sus valores predictivos son muy confiables. La técnica consiste en mezclar 1 ml de líquido amniótico con una gota de ácido clorhídrico (6N) más 1.5 ml. De éter anhidro se agitan brevemente en tubos de ensayo vigilando la aparición de burbujas en la zona de éter. La interpretación consiste en valorar la formación de burbujas estables. Si se encuentran burbujas estables por 10 o más minutos se considera inmaduro, si las burbujas estables permanecen por 2 a 5 minutos esta en transición y si las burbujas se rompen rápidamente se debe interpretar como maduro.

Prueba de Clements: La diseñan en 1972 siendo una prueba rápida, económica con alto valor predictivo para ausencia de síndrome de dificultad respiratoria, El proceso de formación de espuma por el tensoactivo aun no esta bien entendido, sin embargo cuando la tensión superficial de una mezcla de tensoactivo pulmonar y etanol – agua disminuye hasta 29 mN m^{-1} se forman burbujas estables.

Principio : Se sabe que las moléculas del fosfolípido tensoactivo involucradas en partículas lipoproteicas, pueden ser liberadas al precipita las proteínas cambiando el punto isoeléctrico del medio, con la adición del etanol al 95%: la agitación enérgica proporcionara suficiente energía cinética a las moléculas para que éstas traten de colocarse en la superficie del líquido en forma de monocapa y cuando la concentración es alta la superficie es insuficiente y tendera a rizarse formándose espuma que debe permanecer estable por lo menos 15 minutos, si el fosfolípido contiene ácidos grasos saturados especialmente ácido palmítico⁽³⁰⁾.

Tabla 5.1 Sensibilidad, Especificidad y valor predictivo positivo de las pruebas.

Prueba	VALORES CRITICOS DE MADUREZ	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VP (No-SD)
Relación L/E Método de Gluck y Kulovich (49 casos)	2.8	58%	50%	92%
Fosfatidil glicerol Método de Gluck y Kulovich (49 casos)	3%	64%	100%	100%
Relación modificada (49 casos)	2.8	60%	50%	92%
Fosfatidilglicerol Modificado (44 casos)	3%	59%	75%	95%
Clements (43 casos)		68%	80%	96%
TAP (54 Casos)	2 min 0 burbujas	89%	43%	91%

6. INDUCCIÓN FARMACOLÓGICA DE LA MADUREZ PULMONAR FETAL

Como consecuencia del retraso en la madurez pulmonar en ciertas patologías como la diabetes se ha tenido que intervenir de forma activa para la prevención en el síndrome de dificultad respiratoria.

En la década de los 60 'Aparecieron estudios donde se demostraba que la administración de esteroides en corderos recién nacidos extraídos prematuramente, evitando la aparición de dificultad respiratoria, lo que se comprobó por anatomía patológica y dinámica alveolar.

En estudios experimentales en animales se ha demostrado que los corticoides tienen efectos diferentes en el pulmón fetal, así se han observado que aceleran la síntesis y el almacenamiento de glucógeno fetal, intensifican la reacción de insulina fetal a la glucosa, e inducen la acción de enzimas hepáticas y pancreáticas del neonato, además provocan la maduración de glándulas y vellosidades del intestino. Los corticoides provocan citodiferenciación y queratinización de la piel fetal, regulan la Na-K- ATP asa en el riñón en desarrollo; intensifican la reactividad de ACTH de la corteza suprarrenal, e incrementan el contenido suprarrenal de adrenalina. Además existen pruebas de aumento del gasto cardiaco y una alteración en la reactividad del conducto arterioso pretérmino a la prostaglandina E₂(33).

6.1 TEORIAS DE LA INDUCCIÓN DE LOS CORTICOESTEROIDES.

Se ha observado en modelos animales que los glucocorticoides ocasionan cambios anatómicos importantes como son los alvéolos de mayor tamaño y tabiques ínter alveolares más delgados, incremento en el número de cuerpos lamelares de los neumocitos tipo II, aumento de las mismas y mayor síntesis de los fosfolípidos. Existe evidencia de que el efecto estimulador de los corticoides

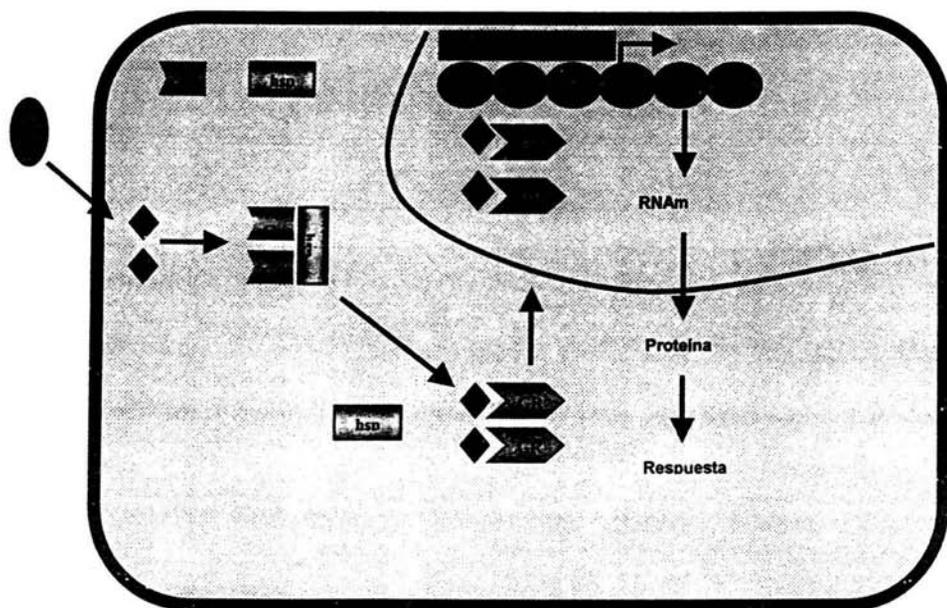
en la síntesis de fosfatidilcolina es mediado por receptores específicos. Los corticoides estimulan la actividad de la colin - fosfatocitidiltransferasa y otras enzimas en la biosíntesis de fosfolípidos del pulmón fetal, también actúa directamente sobre los fibroblastos que producen un péptido llamado "Factor Neumocisto Fibroblasto" (FPF)⁽³⁴⁾.

Mecanismo de acción

De manera uniforme se acepta que el primer paso en la acción del esteroide a nivel celular es la unión del glucocorticoide a un receptor proteico específico. El complejo migra hacia el núcleo celular, uniéndose a otro receptor específico de tal complejo situado en el núcleo iniciando su característica acción biológica que provoca la inducción de síntesis de proteínas de la siguiente manera; transcripción de DNA a RNA m, traslación de este a ribosomas informando el mensaje gracias al control de la secuencia de aminoácidos de las proteínas que se están formando⁽³⁵⁾. Las proteínas receptoras del citoplasma tienen gran afinidad para los esteroides sintéticos (dexametasona), así como los corticoides naturales (cortisol y corticoesterona) (ver figura 6.1). La concentración de los receptores citoplasmáticos es mayor en la vida fetal siendo cinco veces mayor que en el adulto. En el humano se aprecian aumento de estos en los primeros estadios pero permanecen constantes al final.

Es necesario puntualizar que la mayoría las acciones evidenciadas por los estudios han sido en animales de experimentación, y no se tienen las suficientes evidencias de que los corticoides sean inocuos a corto y largo plazo por lo que se deben utilizar con cautela.

Figura 6.1 Modelo del mecanismo de acción de los corticoesteroides



6.2 OTROS FÁRMACOS QUE INDUCEN MADUREZ PULMONAR.

Hormonas tiroideas

Aceran la madurez pulmonar fetal aumentando la síntesis de fosfatidilcolina, sin embargo aun no se ha podido establecer si tiene papel importante en la maduración pulmonar y sustancia tensoactiva. Se ha propuesto una interacción sinérgica entre los glucocorticoides y T3, debido a que la acción de los primeros es producir FPF y la hormona tiroidea entonces potencializa el efecto FPF en los neumocitos II.

Ambroxol

El efecto principal de este medicamento es secretolítico, y ayuda a permeabilizar la membrana del neumocito Tipo I para que pueda ser liberado el tensoactivo ya sintetizado contenido en los cuerpos lamelares de inclusión hacia la luz del alveolo y forme la capa monomolecular en la interfase aire- líquido de la hipofase acuosa, que tiene como consecuencia un efecto estimulante, aumentando la actividad enzimática en la biosíntesis de más fosfolípidos tensoactivos, manteniendo el sistema dinámico y en equilibrio entre producción y consumo del tensoactivo que permite la estabilidad alveolar y la función respiratoria. La desventaja del uso de este fármaco radica en que se tiene que utilizar en grandes dosis⁽³⁶⁾.

III. JUSTIFICACIÓN

Las pacientes que cursan durante el embarazo con trastornos de los carbohidratos constituyen el primer motivo de hospitalización en el servicio de Medicina Materno Fetal.

Es conocido el efecto de la hiperglicemia en la madurez pulmonar fetal, que ocasiona complicaciones perinatales graves como retraso en la madurez pulmonar fetal, macrosomía y malformaciones fetales , lo que determina estancias prolongadas de los neonatos en las unidades de cuidados intensivos ,con la consiguiente elevación del costo de atención del embarazo.

Por lo que se debe establecer el adecuado control metabólico, incluir a la amniocentesis en el protocolo de estudio de la paciente diabética , determinar el perfil de fosfolípidos , y detectar de forma oportuna la evolución de la madurez pulmonar , de manera que podamos modificarla a través de fármacos específicos . Con estas medidas se puede disminuir la presencia de complicaciones del neonato y lograr reducción de costos para las instituciones de salud.

IV. OBJETIVOS

1. Correlacionar la madurez pulmonar fetal y la edad gestacional en las pacientes que cursan con diabetes o intolerancia a los carbohidratos en la población del Centro Medico Nacional "20 de Noviembre".
2. Conocer el grupo de pacientes que cursan con retraso de la madurez pulmonar fetal por semanas de gestación en nuestra población .
3. Instituir como manejo protocolario a la amniocentesis en la semana 36 de gestación, para determinar perfil de fosfolípidos en pacientes con Diabetes o Intolerancia a los carbohidratos.
4. Determinar la seguridad del uso de esteroides en la paciente con alteraciones del metabolismo de los carbohidratos.

V. HIPÓTESIS

¿Se encuentran con retraso en la madurez pulmonar fetal, las pacientes con diabetes o Intolerancia a los carbohidratos, aun cuando se tengan control metabólico adecuado?.

VI. TIPO DE ESTUDIO.

Observacional , longitudinal , clínico y descriptivo.

VII. MATERIAL Y METODO

GRUPO DE ESTUDIO.

Pacientes embarazadas con Diabetes gestacional o intolerancia a los carbohidratos atendidas en el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Medico Nacional " 20 de Noviembre", ISSSTE, quienes se diagnosticaron con criterios de Carpenter; recibieron manejo y control metabólico periódico y a quienes se les realizo al menos una amniocentesis para determinación de perfil de fosfolípidos pulmonares fetales con o sin tratamiento de inductores de madurez pulmonar.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se captaron un total de 231 pacientes con diagnostico de diabetes o intolerancia a los carbohidratos del periodo comprendido entre el 1º de Enero de 2000 al 30 de Abril del 2003.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes quienes se les realizo diagnóstico de diabetes gestacional o intolerancia a los carbohidratos según los criterios de Carpenter y Coustan.
- Pacientes manejadas en el servicio de Medicina materno fetal en quienes se documento control metabólico intra y extrahospitalario a través de glucometrías y determinaciones de hemoglobina glucosilada por trimestre menor de 6.5 %.
- Pacientes que aceptaron bajo consentimiento informado la realización de amniocentesis pre y/o post administración de inductores de madurez pulmonar
- Pacientes que se atendieron en el Centro Medico Nacional "20 de Noviembre" hasta la finalización del embarazo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes descontroladas metabólicamente.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Diabéticas tipo 1 y 2
- Pacientes a las que no se les resolvió el embarazo en el servicio
- Pacientes que no aceptaron el procedimiento.

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

- Nombre
- Expediente general
- Edad
- Paridad
- Embarazo único o múltiple.
- Sexo del producto

- Peso
- Apgar al minuto y 5 minutos
- Semana de interrupción de la gestación
- Vía de nacimiento
- Indicación de la cesárea
- Patrón de crecimiento fetal
- Edad gestacional al momento del diagnóstico
- Hemoglobina glucosilada inicial y final
- Positividad de cultivos vaginales o urinarios.
- Edad gestacional de amniocentesis pre- tratamiento y post-tratamiento
- Resultados de perfil de fosfolípidos pre- tratamiento y post-tratamiento
- Complicaciones maternas
- Complicaciones fetales
- Número de esquemas aplicados.

DESCRIPCIÓN GENERAL

La prueba para detección de los trastornos en el metabolismo de los carbohidratos es un programa prioritario del Servicio de Medicina Materno fetal, por lo que a las pacientes se les realiza tamiz metabólico con carga de 50 gr de glucosa anhidra entre la semana 24 a 28 o antes si presentan antecedentes de riesgo para diabetes, en caso de resultar negativo se realiza nuevamente en un lapso de 4- 6 semanas en caso de resultar positivo se somete a la paciente a dieta de preparación con 3000 calorías tres días previos, para la realización de curva de tolerancia a la glucosa oral con carga de 100gr de glucosa anhidra. De acuerdo con los criterios de Carpenter y Coustan para establecer diagnóstico de diabetes gestacional se deberán identificar 2 o más valores alterados y para diagnóstico de Intolerancia a los carbohidratos un valor.

El protocolo de manejo para control consiste en:

Hospitalización de la paciente e inicio de control metabólico con cálculo de dieta de acuerdo al Índice de masa corporal y semanas de gestación, Adiestramiento dietético, valoración oftalmológica y ecocardiográfica. Glucometrías preprandiales y postprandiales de desayuno, comida y cena y las 2:00 a.m. con un glucómetro ("Point of care test"). Evaluación de cetonuria con tiras reactivas bililabstix (Uri Quick clini) Monitoreo de hemoglobina glucosilada, al momento del diagnóstico y al final del embarazo.

Amniocentesis para perfil de fosfolípidos a la semana 36 de la gestación, y aplicación de inductores de madurez pulmonar en caso de encontrar retraso en la misma, realización de 2ª amniocentesis al menos 48 horas posteriores a la aplicación de la última dosis de dexametasona.

VIII. RESULTADOS

El análisis estadístico se observa en las Tablas 7.1, 7.2 y 7.3, describen las características generales de los grupos de Diabéticas Gestacionales e Intolerantes a los Carbohidratos, cuyas variables están representadas por sus medidas de tendencia central (Promedio y Mediana), y medidas de dispersión (Desviación Estándar y Rango), a las cuales se les aplicó una prueba de Hipótesis t_{std} resultando una **p No Significativa** para todas ellas, a excepción de la Semana de punción Post-Tratamiento ($p < .0005$).

TABLA 8.1

	EDAD MATERNA DG	EDAD IC	PESO RN DG	PESO RN IC	HbA1c Inicial DG	HbA1c final DG	HbA1c Inicial IC	HbA1c final IC
X	34.34	34.36	2708.2	2857.3	4.06	3.98	4.0	3.8
Median	35	35	2846	2850.0	4	3.9	4.0	4.0
S	4.88	5.11	669.47	495.4	1.01	1.56	0.9	0.9
X MAX	46	45	3980	4150.0	7	12.7	6.9	6.5
X MIN	24	22	450	1150.0	2.1	1.8	2.0	2.0
3S+	48.98	49.7	4716.41	4343.0	7.09	8.66	6.7	6.5
3S-	19.7	19	669.8	1371.0	1.03	-0.70	1.3	1.1
N	145	86	145	86	130	71	83	48
PRUEBA T	0.9734		0.0741		0.6613		0.410	
	p = N. S.		p = N. S.		p = N. S.		p = N. S.	

TABLA 8.2

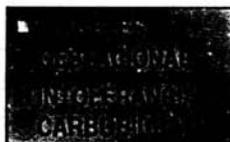
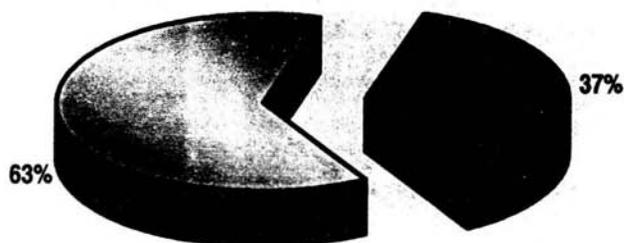
	SDG PUNCION PreTx DG	SDG PUNCION PostTx DG	SDG PUNCION PreTx IC	SDG PUNCION PostTx IC
X	35.12	35.64	35.6	36.6
Median	36	36.2	36.0	37.1
S	1.89	2.21	1.6	1.4
X MAX	38.2	38.6	38.0	39.4
X MIN	28.6	29	28.0	32.3
3S+	40.79	42.27	40.4	40.8
3S-	29.45	29.01	30.8	32.4
n	108	88	65	49.0
PRUEBA T	0.0786		0.0005	
	p = N. S.		p < .0005	

TABLA 8.3

	APGAR 1' DG	APGAR 1' IC	APGAR 5' DG	APGAR 5' IC
X	7.8	8	8.8	9
Median	8	8	9	9
S	1.07	0.74	0.53	0.26
X MAX	9	9	9	10
X MIN	2	6	5	8
3S+	11	10.21	10.39	9.78
3S-	4.59	5.77	7.21	8.22
n	142	86	142	86
PRUEBA T	0.1173		0.0261	
	p = N. S.		p < .05	

GRAFICA 8.1

DIAGNOSTICO



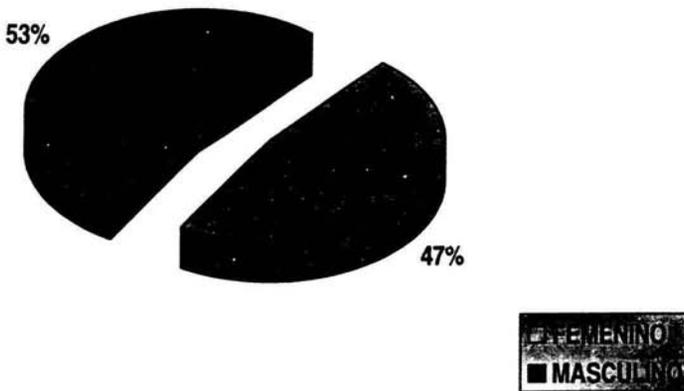
PARIDAD



GRAFICA 8.2

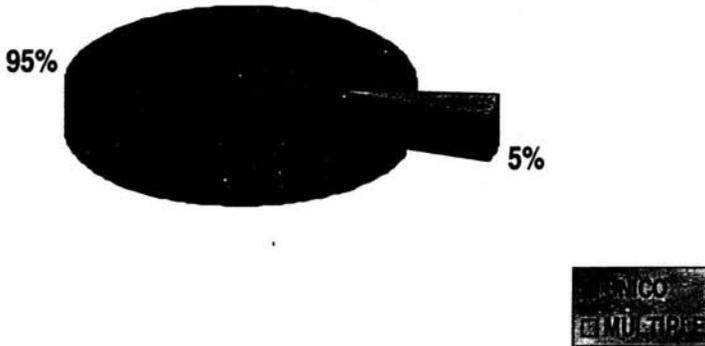
GRAFICA 8.3

SEXO DEL RECIEN NACIDO



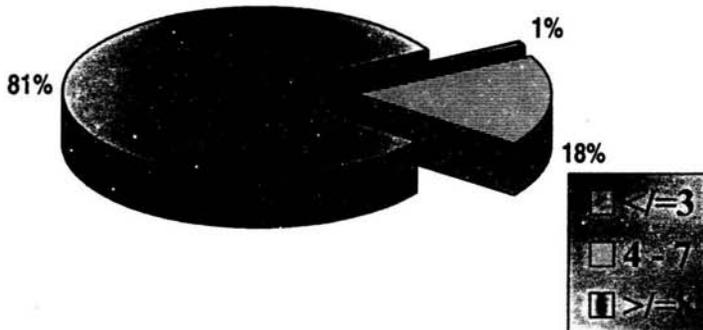
GRAFICA 8.4

NUMERO DE PRODUCTOS



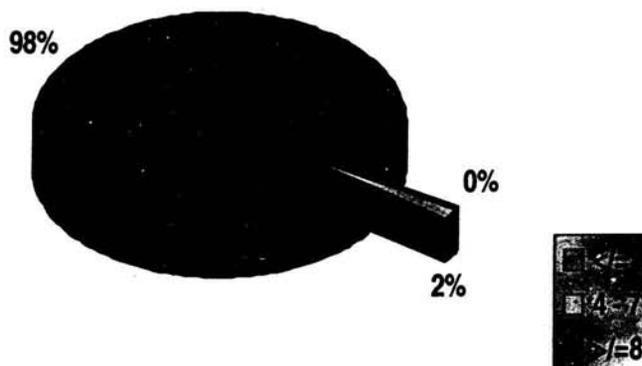
GRAFICA 8.5

APGAR AL MINUTO



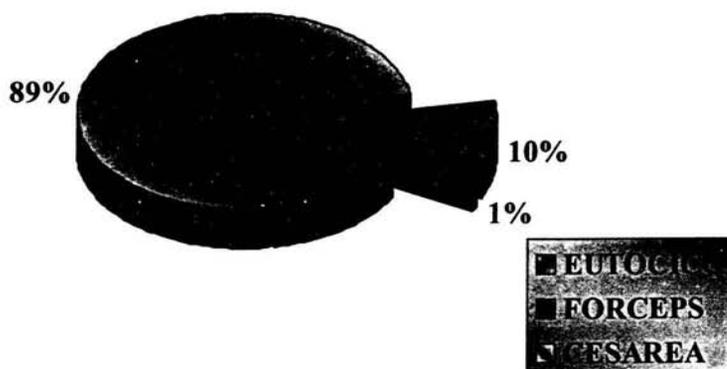
GRAFICA 8.6

APGAR A LOS CINCO MINUTOS



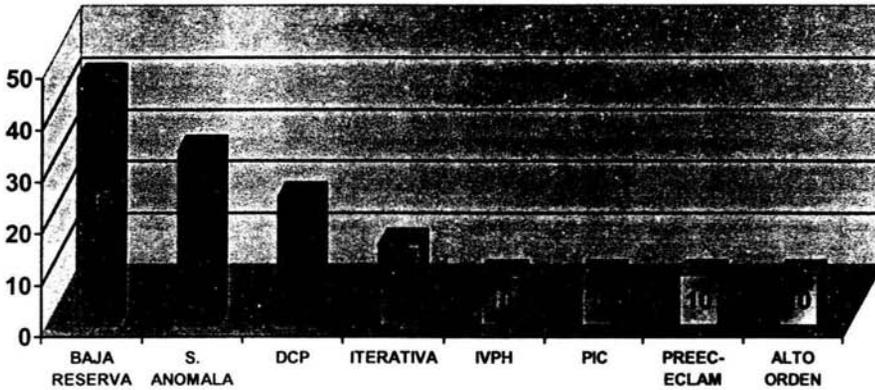
GRAFICA 8.7

VIA DE NACIMIENTO



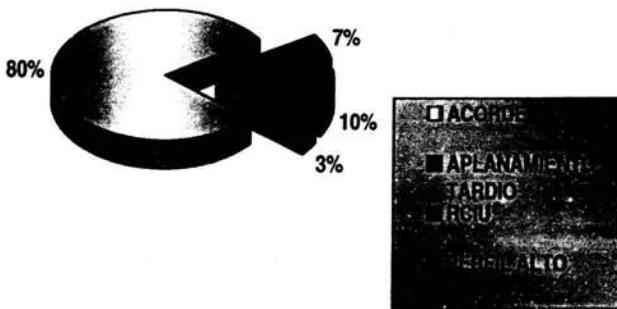
GRAFICA 8.8

INDICACIONES MAS FRECUENTES DE CESAREA



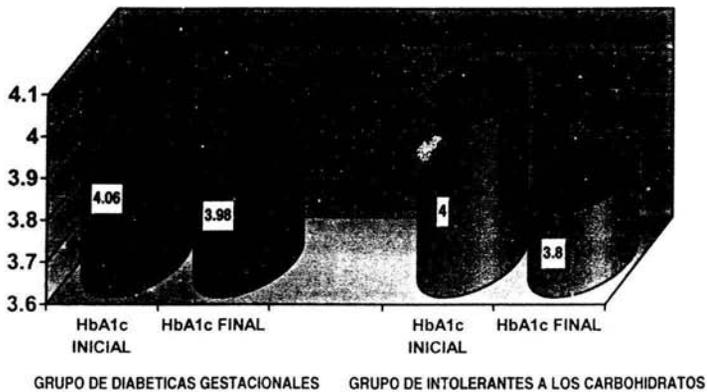
GRAFICA 8.9

CRECIMIENTO



GRAFICA 8.10

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA



En las Tablas (8.4 Y 8.5) se observan los Resultados de cada componente del Perfil de Fosfolípidos Pulmonares Fetales, representados por sus medidas de tendencia central y medidas de dispersión, de los grupos de Diabéticas Gestacionales e Intolerantes a los Carbohidratos Pre-Tratamiento y Post-Tratamiento. Se realizó un ANOVA, aplicando una Prueba F, para establecer si existen diferencias Pre y Post Tratamiento. Se encontró que en todos los componentes del perfil de fosfolípidos existe una diferencia estadísticamente significativa.

TABLA 8.4

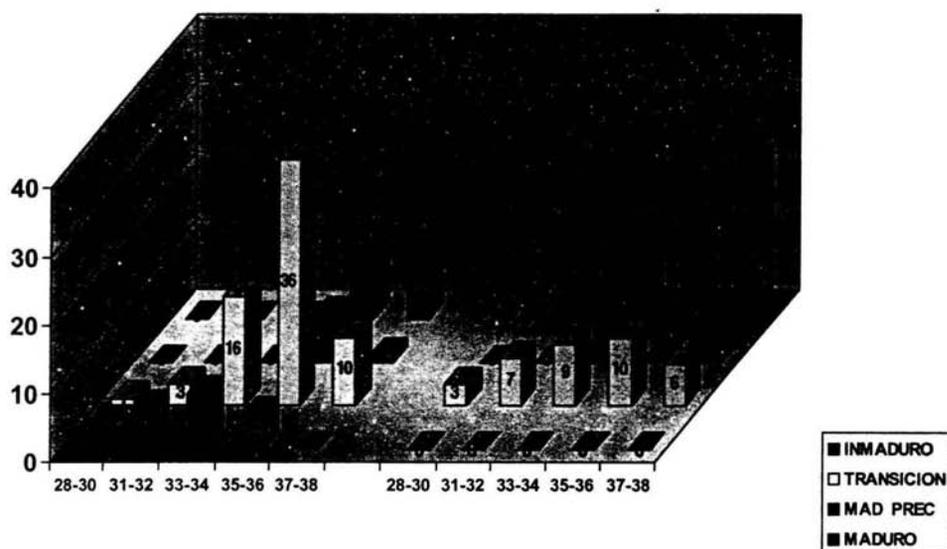
	L/E Pre Tx	L/E Post Tx	%Lp Pre Tx	%Lp Post Tx	%FI Pre Tx	%FI Post Tx	%FG Pre Tx	%FG Post Tx
X	2.4	3.0	53.6	60.3	17.3	18.1	1.9	6.7
Median	2.2	3.0	52.0	60.0	19.0	18.0	0.0	8.0
S	0.8	0.8	7.9	8.6	5.9	3.8	3.7	5.1
X MAX	6.0	5.2	87.0	83.0	26.0	27.0	14.0	19.0
X MIN	0.9	1.4	41.0	47.0	0.0	10.0	0.0	0.0
3S+	4.8	5.4	77.3	85.1	35.0	29.5	13.0	22.0
3S-	0.0	0.6	29.9	34.5	-0.4	6.7	-9.2	-8.6
n	63	50	63	50	63	50	63	50
PRUEBA F	0.613		0.490		0.0018		0.015	
	p = N. S.		p = N. S.		p < .002		p < .05	

TABLA 8.5

	L/E Pre Tx	L/E Post Tx	%Lp Pre Tx	%Lp Post Tx	%FI Pre Tx	%FI Post Tx	%FG Pre Tx	%FG Post Tx
X	2.24	2.85	52.34	58.77	15.68	18.43	1.47	5.83
Median	2.1	2.8	51	57	17.5	19	0	6
S	0.63	0.66	9.10	8.23	6.85	3.72	3.70	5.47
X MAX	4.3	4.6	80	79	27	25	16	20
X MIN	1	1.7	6	43	0	8	0	0
3S+	4.13	4.83	79.64	83.46	36.23	29.59	12.57	22.24
3S-	0.35	0.87	25.04	34.08	-4.87	7.27	-9.63	-10.58
n	106	87	106	87	106	87	106	87
PRUEBA F	0.6222		0.3357		1.752E-08		0.00014	
	p = N. S.		p = N. S.		p < 0.00000002		p < 0.0001	

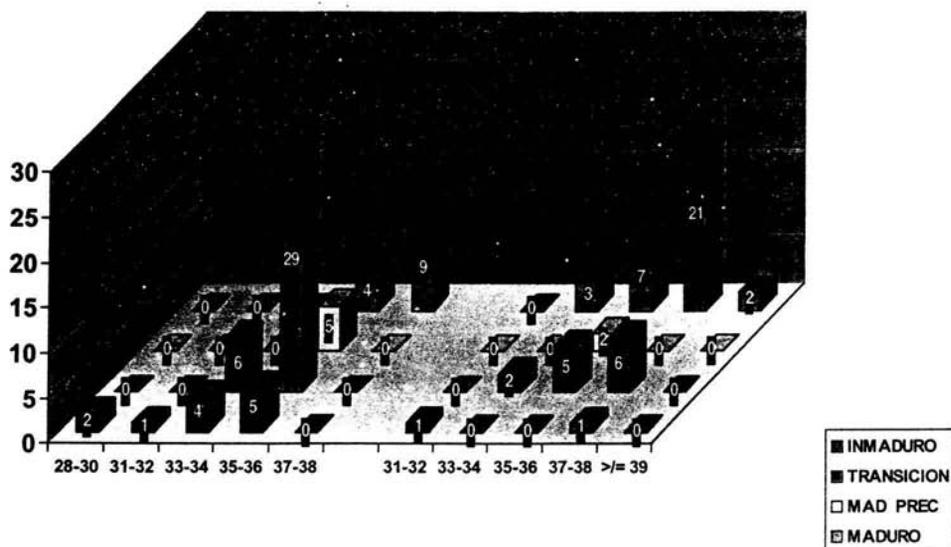
GRAFICA 8.11

GRUPO DE DIABETICAS GESTACIONALES Y ESTADO DE MADUREZ DEL PULMON FETAL

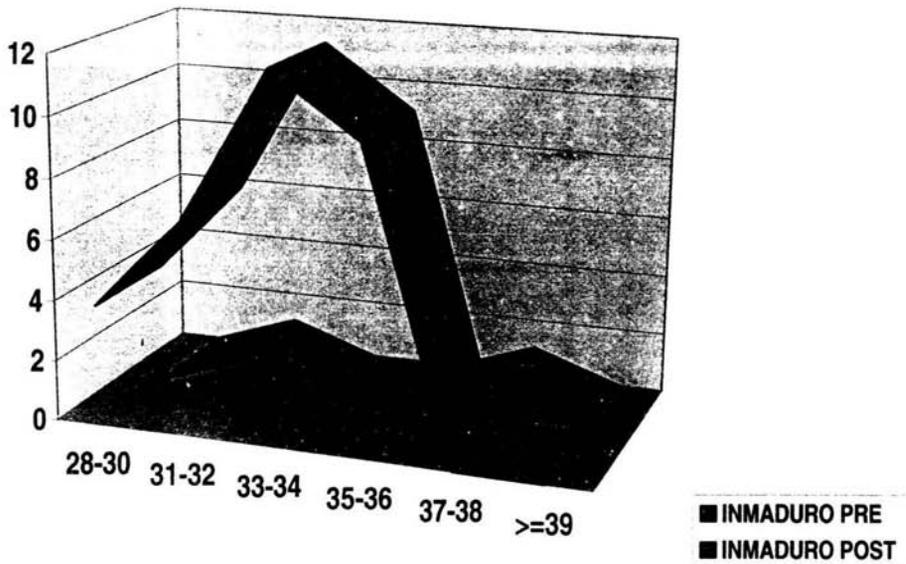


GRAFICA 8.12

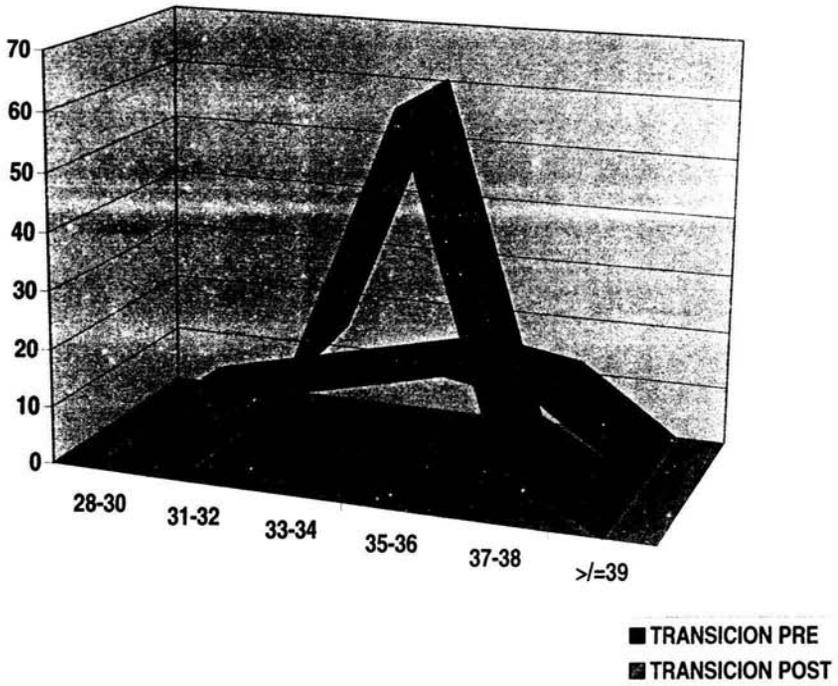
GRUPO DE INTOLERANTES A LOS CHOS Y ESTADO DE MADUREZ DEL PULMON FETAL



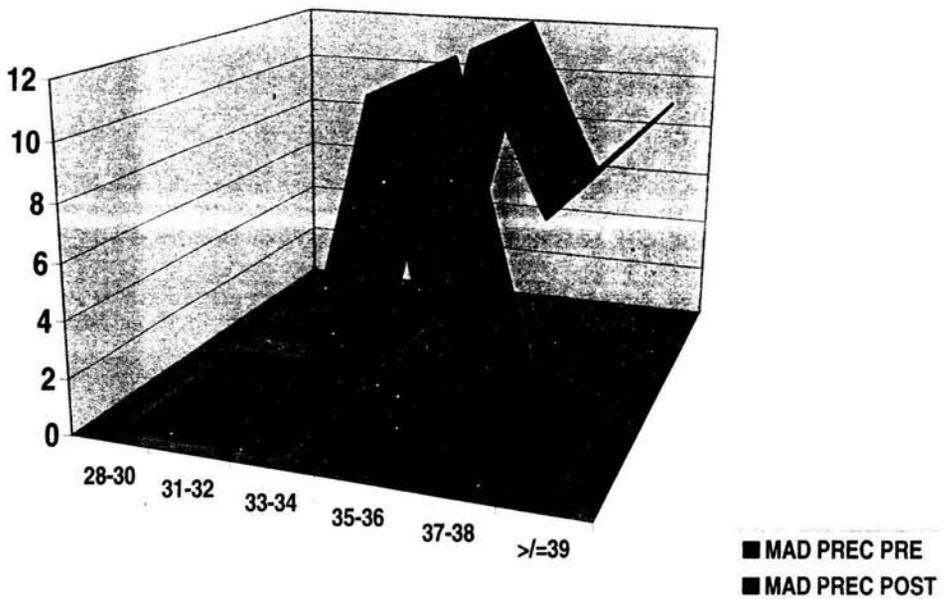
GRAFICA 8.13



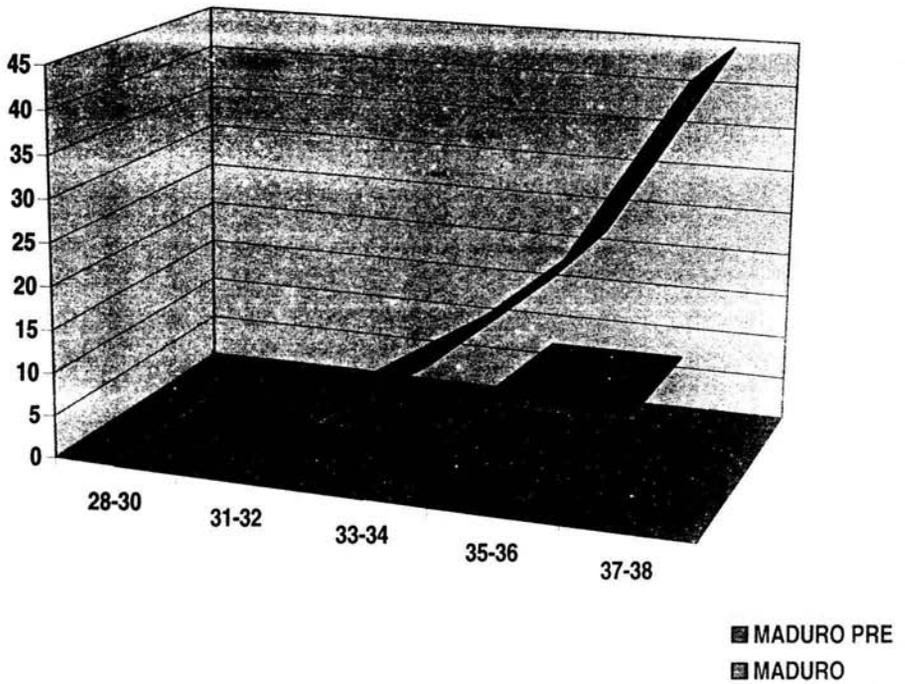
GRAFICA 8.14



GRAFICA 8.15



GRAFICA 8.16



GRAFICA 8.16

PRODUCTOS CON RETRASO EN LA MADUREZ PULMONAR

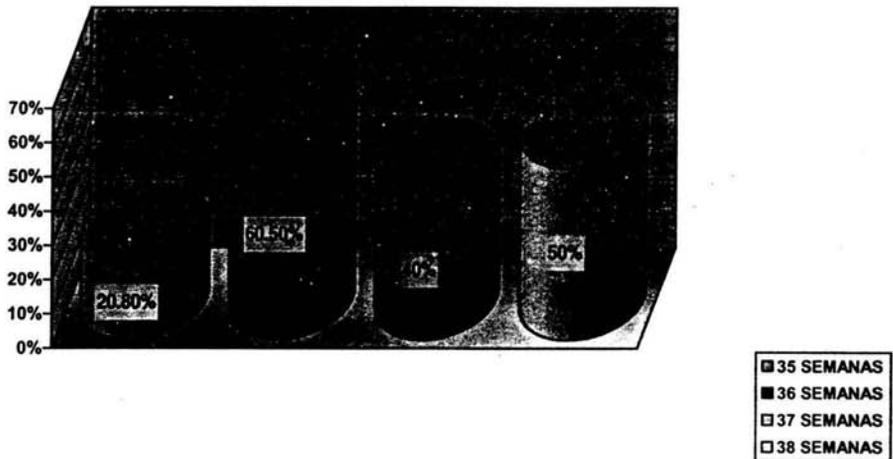


TABLA 8.6

GRUPO DG											
L/E Pre Tx	28 - 31	32 - 33	34 - 35	36 - 37	> 37	L/E Post Tx	28 - 31	32 - 33	34 - 35	36 - 37	> 37
PROMEDIO	1.92	1.77	2.10	2.49	2.87	PROMEDIO	2.13	2.46	2.67	3.06	3.19
DES ESTD	0.20	0.39	0.35	0.69	0.78	DES ESTD	0.18	0.80	0.40	0.69	0.55
n	6	20	28	53	3	n	8	8	22	37	13
MIN	1.8	1	1.4	1.4	2	MIN	1.9	1.8	1.8	1.7	2
MAX	2.3	2.6	3	4.3	3.9	MAX	2.4	4.3	3.4	4.6	4
ANOVA, Prueba F, p < .0000001						ANOVA, Prueba F, p < .0000002					

%Lp Pre Tx	28 - 31	32 - 33	34 - 35	36 - 37	> 37	%Lp Post Tx	28 - 31	32 - 33	34 - 35	36 - 37	> 37
PROMEDIO	50.83	48.75	50.62	55.29	62.00	PROMEDIO	53.43	54.00	58.18	60.19	61.54
DES ESTD	4.22	5.13	4.05	9.36	8.27	DES ESTD	5.22	6.65	6.72	9.65	6.37
n	6	20	28	53	3	n	8	8	22	37	13
MIN	47	40	43	45	56	MIN	48	50	49	43	52
MAX	59	63	58	80	72	MAX	61	70	70	79	71
ANOVA, Prueba F, p < .0000001						ANOVA, Prueba F, p < .0000009					

%FI Pre Tx	28 - 31	32 - 33	34 - 35	36 - 37	> 37	%FI Post Tx	28 - 31	32 - 33	34 - 35	36 - 37	> 37
PROMEDIO	11.17	8.50	17.58	17.80	20.00	PROMEDIO	16.71	20.25	19.00	17.92	18.69
DES ESTD	6.77	9.51	4.51	4.33	1.71	DES ESTD	4.89	2.55	3.52	3.87	3.43
n	6	20	28	53	3	n	8	8	22	37	13
MIN	0	0	0	8	18	MIN	10	17	10	8	14
MAX	20	27	25	27	22	MAX	22	25	14	25	24
ANOVA, Prueba F, p < .000001						ANOVA, Prueba F, p < .001					

%FG Pre Tx	28 - 31	32 - 33	34 - 35	36 - 37	> 37	%FG Post Tx	28 - 31	32 - 33	34 - 35	36 - 37	> 37
PROMEDIO	0.00	0.00	0.00	2.80	4.33	PROMEDIO	1.57	2.13	4.18	7.57	8.23
DES ESTD	0.00	0.00	0.00	4.68	7.51	DES ESTD	2.70	4.16	4.43	6.01	4.21
n	6	20	28	53	3	n	8	8	22	37	13
MIN	0	0	0	0	0	MIN	0	0	0	0	0
MAX	0	0	0	16	13	MAX	6	12	12	20	15
ANOVA, Prueba F, p < .0001						ANOVA, Prueba F, p < .001					

TABLA 8.7

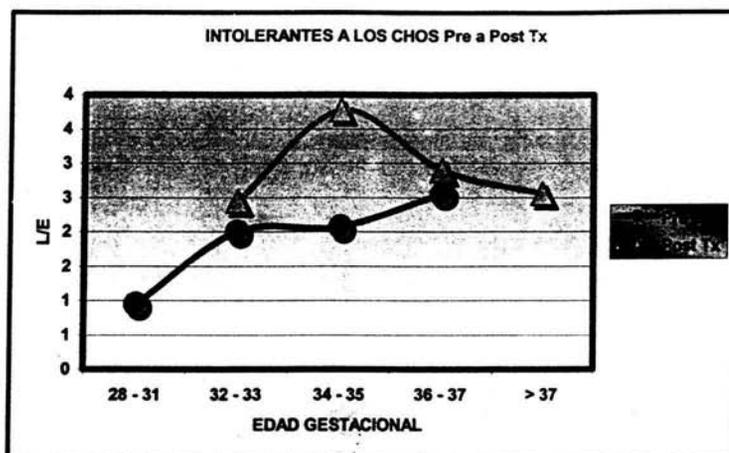
GRUPO Int CHOS										
L/E Pre Tx	28 - 31	32 - 33	34 - 35	36 - 37	> 37	L/E Post Tx	32 - 33	34 - 35	36 - 37	38 - 39
PROMEDIO	0.95	2.00	2.07	2.55	4.30	PROMEDIO	2.45	3.78	2.90	2.56
DES ESTD	0.07	0.73	0.43	0.86		DES ESTD	0.78	1.08	0.87	0.60
n	2	4	15	43	1	n	2	8	31	8
MIN	0.9	1	1.3	1		MIN	1.9	2.6	1.4	1.8
MAX	1	2.7	2.7	6		MAX	3	5.2	4.7	3.2
ANOVA, Prueba F, p < .0000001						ANOVA, Prueba F, p < .0000002				

%Lp Pre Tx	28 - 31	32 - 33	34 - 35	36 - 37	> 37	%Lp Post Tx	32 - 33	34 - 35	36 - 37	38 - 39
PROMEDIO	44.50	52.25	49.87	55.56	52	PROMEDIO	57.00	57.88	60.10	64.88
DES ESTD	2.12	6.60	3.54	8.65		DES ESTD	8.49	5.38	9.69	6.73
n	2	4	15	43	1	n	2	8	31	8
MIN	43	45	41	44		MIN	51	49	47	54
MAX	46	60	56	87		MAX	63	64	83	77
ANOVA, Prueba F, p < .0000001						ANOVA, Prueba F, p < .0000009				

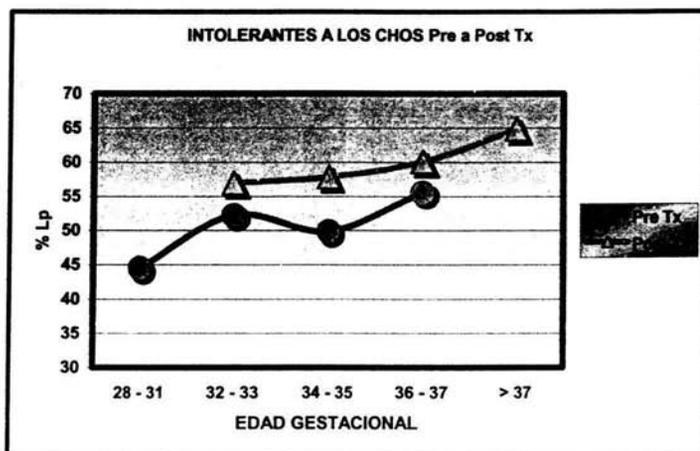
% FI Pre Tx	28 - 31	32 - 33	34 - 35	36 - 37	> 37	% FI Post Tx	32 - 33	34 - 35	36 - 37	38 - 39
PROMEDIO	0.00	13.25	16.27	18.88	20.00	PROMEDIO	14.50	18.75	18.45	17.25
DES ESTD	0.00	10.44	6.77	3.26		DES ESTD	6.36	2.43	3.98	4.10
n	2	4	15	43	1	n	2	8	31	8
MIN	0	0	0	10		MIN	10	14	10	10
MAX	0	25	26	26		MAX	19	22	27	22
ANOVA, Prueba F, p < .000001						ANOVA, Prueba F, p < .001				

% FG Pre Tx	28 - 31	32 - 33	34 - 35	36 - 37	> 37	% FG Post Tx	32 - 33	34 - 35	36 - 37	38 - 39
PROMEDIO	0.00	0.00	0.00	2.61	10	PROMEDIO	4.50	5.13	6.52	9.00
DES ESTD	0.00	0.00	0.00	4.09		DES ESTD	6.36	3.80	5.71	2.14
n	2	4	15	43	1	n	2	8	31	8
MIN	0	0	0	0		MIN	0	0	0	7
MAX	0	0	0	14		MAX	9	10	19	12
ANOVA, Prueba F, p < .0001						ANOVA, Prueba F, p < .001				

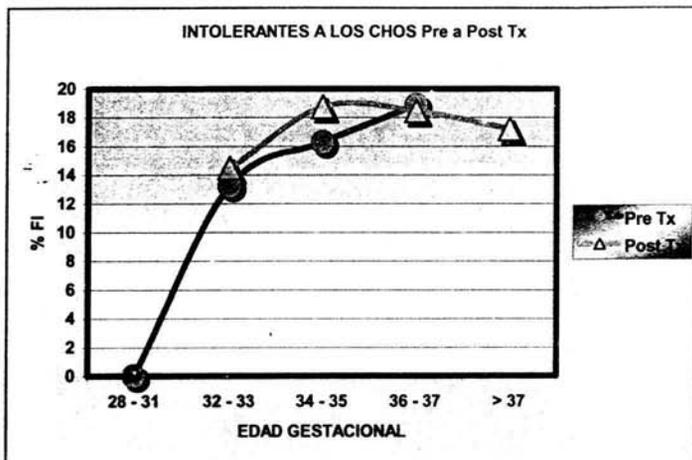
GRAFICA 8.21



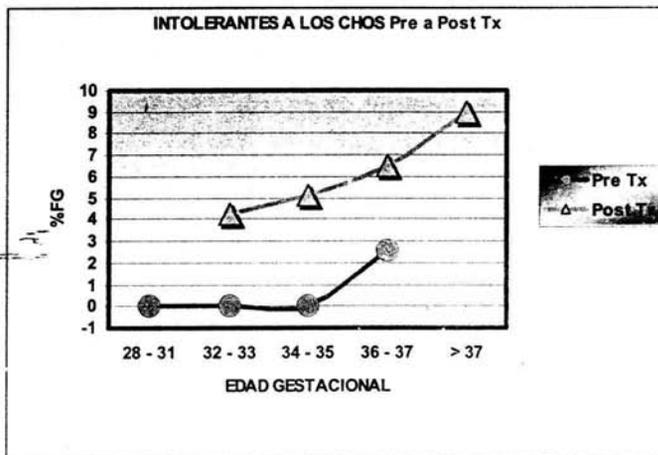
GRAFICA 8.22



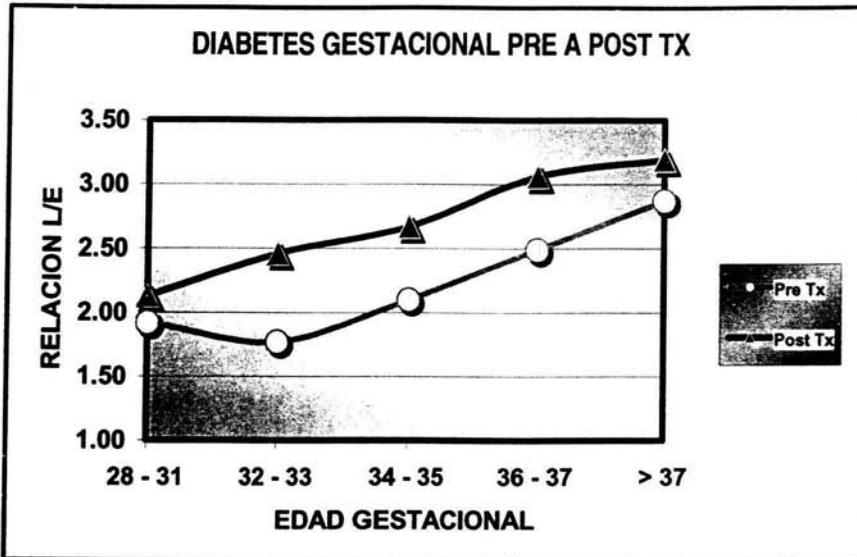
GRAFICA 8.23



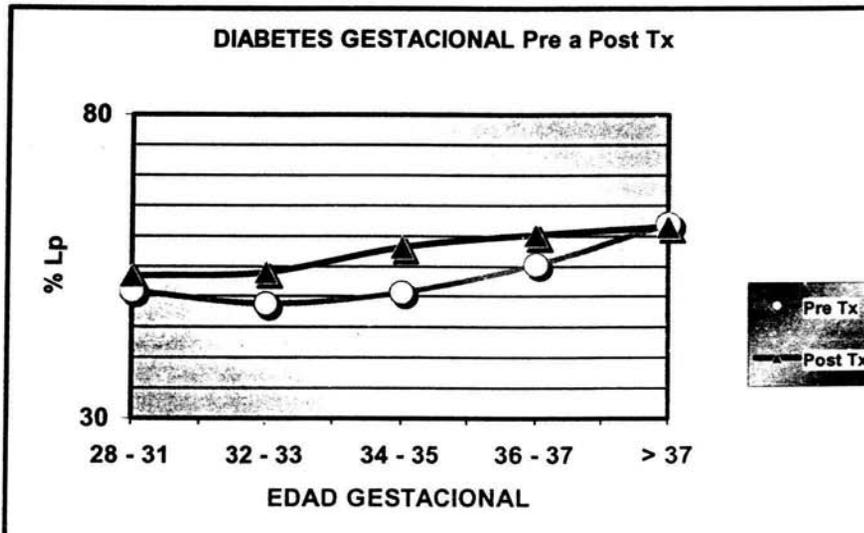
GRAFICA 8.24



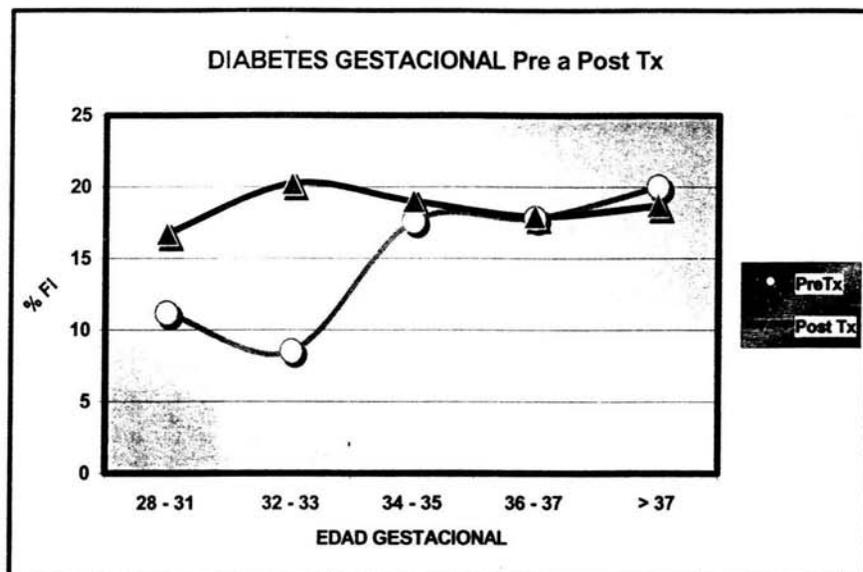
GRAFICA 8.25



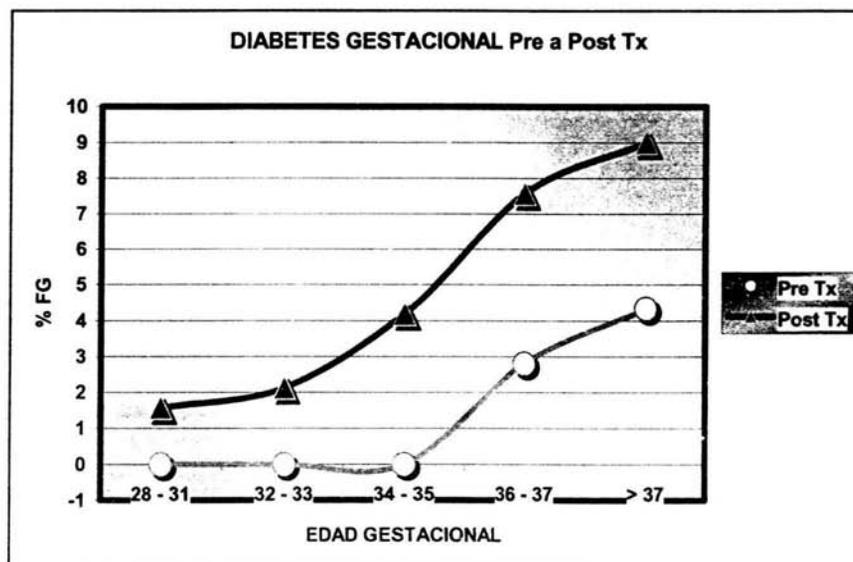
GRAFICA 8.26



GRAFICA 8.27



GRAFICA 8.28



IX. Conclusiones.

1. Se comprueba el retraso en la madurez pulmonar fetal semana a semana, tanto en el grupo de diabéticas como en intolerantes a los carbohidratos, a pesar del control metabólico confirmado.
2. La determinación porcentual de retraso en la madurez pulmonar fetal fue la siguiente;
En la semana 35 de la gestación un 20.80%, a la semana 36 de la gestación un 60.50%, a la semana 37 de la gestación un 40%, a y a la semana 38 de la gestación un 50%
3. La aplicación de esteroides modifica las fracciones del perfil de fosfolípidos pulmonares aun después de la semana 34 de la gestación. Esta influencia del fármaco no incluye como variable el tiempo entre la aplicación de esquema de esteroides y la evolución natural del embarazo.
4. Se establece la seguridad en el uso de los esteroides en diabéticas embarazadas bajo vigilancia estricta.
5. No se documentaron casos de Síndrome de microatelectasias múltiples en ningún neonato de las madres complicadas con diabetes o intolerancia a los carbohidratos .
6. El peso promedio de los neonatos fue de 2708.2 gr. en el grupo de diabéticas, y en el grupo con intolerancia a los carbohidratos 2857 gr. No se reportaron casos de macrosomía ni malformaciones fetales.
7. El 80% de las pacientes con algún trastorno de los carbohidratos y embarazo presento crecimiento fetal acorde por ecografía.
8. La amniocentesis para perfil de fosfolípidos se realizó a la semana 36 en la mayoría de las pacientes, no se encontró diferencia significativa en ambos grupos para amniocentesis pre y post-tratamiento.
9. La vía de nacimiento más frecuente fue la cesárea y la principal indicación fue la baja reserva feto placentaria.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Cabero Roura LI, Riesgo elevado obstétrico. Cap. 7 Diabetes y gestación, Edit. Masson. Barcelona España. 1996. Pág. 169, 170.
2. Rivera Rueda Ma, Bolaños Ancona R. " Hijo de madre diabética". Rev. De Perinatología, Vol. 13 No. 4 Oct-Dic 1998. Pág. 2.
3. Peel J. A historial review of diabetes and pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Comm 1972; 79:385.
4. Fiorelli R. S, Alfaro R. Complicaciones médicas en el embarazo. Cap. 17 Diabetes mellitus en el embarazo, Edit. Mc Graw-Hill Interamericana. México D.F.1996. Pags; 155,159,162,169, 170.
5. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 20 (7):pags; 11888,1191. 1997.
6. Lerman Garber. Atención integral del paciente diabético. Cap. 2 Clasificación y diagnóstico de la Diabetes Mellitus, Cap. 28 Diabetes gestacional y la paciente diabética embarazada. Edit. Mc Graw – Hill Interamericana. D.F. 2a edición 1998. Pags; 18,297,298. 1998.
7. Satish C. Hertz R. Enfermedades endocrinas. Cap. 21 Diabetes en el embarazo. Edit. Interamericana. pags; 277, 302,303,304. 1991.
8. Darcy B. Garbe S. Gestational diabetes, detection, management and implications. Clin. Diabetes 16(1): Pags; 187, 189, 190. 1998
9. Hollingsworth D. Pregnancy, diabetes and birth, a management guide. Caps: 4, 5,14 y 21. Edit. Williams and Wilkins. 2a edición. Baltimore USA. 1991. pags; 28,29,33,34,106 y 228.
10. Catalano P. Diabetes y embarazo. Edit. Mc Graw- Hill Interamericana. Philadelphia USA. Clinicas Obstetricas y ginecologicas. Vol 1/200 Pags;29,79,80,81,92,94,101,120,121,123,131.
11. Reece E. Diabetes durante el embarazo. Edit. Mc Graw –Hill Interamericana.Philadelphia USA. Clínicas de Ginecología y Obstetricia, Temas actuales. Vol 1/1996, Pags; 15,54,119.
12. Carpenter M. And Coustan. Criteria for screenin test for gestational diabetes. Am J Ostet Gynecol 144:Pag.768, 1982.
13. Lorreine C. Atilano, et al. Alternative methods of diagnosing gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 1999;181 :Pag. 1159.
14. Boyd E. Coustan. The organizing committee. Summary and recommendations of the fourth international Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes Care, Vol. 21, supp 2, Augs 1998. Pags; B161 y B163.
15. Lynch M.J. Mellar. Métodos de laboratorio. Cap. Química Patológica. Edit. Interamericana. México 1972. Pag. 438.
16. Conway D. And Langer. Effects of new criteria for type 2 diabetes on the rate of postpartum glucose intolerance in women with gestational diabetes. Am J Ostet Gynecol 199; 181 Pag 111.
17. González de Agüero Laborda R. Fabre Gonzalez. Nutrición y dietética durante el embarazo.Edit, Masson 1996. Barcelona España. Pag 201.
18. Kyler J. Prevención y tratamiento de la diabetes y sus complicaciones. Clínicas medicas de Norteamérica. Vol. 4/1998. Pags. 769-772.

19. Moore K. Embriología clínica. Cap. 11 Aparato respiratorio. Edit. Interamericana. 4ª Edición. México D.F. 1989. Pag. 232.
20. González. S. Anatomía patológica del aparato respiratorio. <http://escuela.med.pub.clin./paginas/publicacionesAnatomiaPatologica/index.html>.
21. Escobedo A. Jiménez P. Madurez pulmonar fetal, Memorias del 47 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Pag. 66.
22. Cabero R. L. Perinatología. Cap. Aceleración farmacológica de la madurez pulmonar. Edit. Masson. Barcelona España. 2000. Pag. 92,98.
23. Jiménez P. L., Jiménez V. J. Lowemberg E. Valor pronostico de la relación L/E. Estudio de 213 casos, VIII Reunión reglamentaria A.M.E.P. A.C. Abril 1979 Pag. 91.
24. Arreola F. Partida H. Métodos diagnósticos en la etapa perinatal. 1993. Pags; 113,114.
25. Kresch M.J. Grooss, I. Bioquímica del desarrollo del pulmón fetal. Edit. Interamericana. Vol. 3/1987. Pags. 506,508,509 y 511.
26. Kjos S.L. Walther F. Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers: Predictive valor of lung maturation test. Am. J. Obst Gynecol. 1990 163: pag 890.
27. Piper. J. Langer O. Does maternal diabetes delay fetal pulmonary maturity? Am. J Obstet Gynecol 1993; 168. Pags. 783 y 784.
28. Torres J. Maturana A. Maduración pulmonar fetal. Edición Servicio de Neonatología1 Hospital Clica Universitario de Chile. 2001. Pag 129 y 130.
29. Piper. Lung maturation in diabetes in pregnancy if and when to test. Seminars in Perinatology Vol 26; 3 (June) 2002 Pag, 206
30. Jiménez Perea. L. Manual de procedimientos de laboratorio en el embarazo de alto riesgo. Servicio de medicina materno fetal. Centro Medico Nacional "20 de Noviembre".
31. Katyal S.L. Amenta. G. Deficient lung surfactant apoproteins in amniotic fluid with mature phospholipid profile from diabetic pregnancies.
32. Ellard S. Beards F. Allen L. Et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subject selected by clinical criteria. 2000 Diabetology 43: Pag. 251.
33. Merrill J. Ballard Hormonoterapia prenatal para maduración del pulmón fetal. Clin. Perinatología 1/1998. Pags. 1034.
34. Serrano D. L. Uso de inductores de madurez pulmonar en la paciente con diabetes y embarazo. 2001 Pags.5-8.
35. Ballard P. Ballard R. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. Am J. Obstet Gynecol 1995: 173 pags;257-258.
36. Lowemberg E. Jimenez P. Martinez M. And Pommier M. Efects of ambroxol (No-872) on biochemical fetal lung maturity and prevention of respiratory distress syndrome. Prog. Res., Vol 1 pags 240.241. 1981.