

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

RESULTADOS PERINATALES EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS Y DIABETES GESTACIONAL
EN EL INPer

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. MARGARITA CONCEPCIÓN RUIZ HUERTA

PROFESOR TITULAR:
DR. VALENTÍN IBARRA CHAVARRÍA

TUTORES:

DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
DR. ANTONIO BARRANCO JAUBERT

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

MÉXICO, D.F.

2005



DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

0348517



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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


DR RICARDO JUAN GARCIA CAVAZOS
Director de Enseñanza


DR CARLOS NERI MENDEZ
Subdirector de Educación Profesional

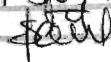



DR VALENTIN IBARRA CHAVARRIA
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia



DRA VIRIDIANA GORBEA CHAVEZ
Tutor


DR ANTONIO BARRANCO JAUBERT
Tutor

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: MARBARITA CONCEPCION RUIZ HUERTA
FECHA: 27 SEPT 2005
FIRMA: 

Dedicatorias

A la vida...

Que me enseña cada día, que no hay otra forma de "jugar"... ¡que darlo todo!

A Con, mi madre...

Por el amor, respeto y admiración que me inspira y por que me enseñó que la felicidad es cuando lo que piensas, lo que dices y lo que haces están en armonía.

A mi hermano, Leopoldo

Por estar unidos, por su amor y apoyo, compartir la vida conmigo y su gran espíritu de triunfo...

A las niñas,

Por su amor silencioso pero siempre el mas sincero

A mis amigos incondicionales... Cris; Gabs; Lizzita, Nina, Frankie, Pedro, Chris, Tito...

Por las palabras de aliento, por las horas de llanto y de risa compartidas durante estos años

*A mis maestros tan queridos... JJ Beltrán, Adalberto Parra, RJGC, Mario Rdez Bosch, Héctor Anaya...
Dedicados a enseñarme medicina, y muchas de las lecciones de vida que me han hecho crecer...*

A todas aquellas personas que siempre tuvieron una sonrisa para mi y a los que de manera conciente o inconsciente me hicieron superar mis límites... y desarrollar tolerancia

Al INPer y sus pacientes,

Por dejarme aprender de ellas cada día algo nuevo.

A Ruben Iván

*Por hacer de mis sueños una realidad.
Por su apoyo incondicional y su forma de ayudarme a superar mis propias adversidades
Por darme la oportunidad de compartir mi vida con su existir.*

	Página
Introducción	1
Marco teórico.....	2
Justificación.....	36
Objetivos.....	37
Material y Métodos.....	38
Resultados	40
Discusión.....	49
Referencias.....	53

La evolución en el conocimiento de la diabetes ha sido vertiginosa y por demás apasionante.

La importancia de la asociación entre la diabetes mellitus y diabetes gestacional con el embarazo, es el alto riesgo materno y perinatal que conlleva. Ya que desafortunadamente la diabetes no solo es la elevación de glucosa, sino un síndrome complejo que debe enfocarse desde el punto de vista integral debido a las repercusiones agudas y crónicas que puede tener sobre los sujetos que la padecen.

La asociación de diabetes y embarazo tiene una frecuencia entre 1 y 5%, variando en relación a la población analizada, al área geográfica y a los criterios diagnósticos utilizados.

La prevalencia de diabetes mellitus en México es de 2 a 6%.¹⁶⁹ y según el anuario estadístico del instituto 2.3% de las pacientes obstétricas padecen diabetes mellitus.

Es un desorden metabólico crónico caracterizado por deficiencia absoluta o relativa de insulina, dando por resultado hiperglucemia. Aunque la intolerancia a la glucosa es el resultado común de la diabetes mellitus, la patología sigue siendo heterogénea.

El National Diabetes Data Group (N.D.D.G.)¹⁶⁷ ha propuesto una clasificación de la diabetes mellitus basada en factores etiológicos:

Tabla 1. Clasificación de DM basada en factores etiológicos

tipo 1	destrucción de células beta con deficiencia absoluta de insulina, idiopática o inmunológica
tipo 2	resistencia a la insulina con relativa deficiencia de esta, hasta el defecto predominante en la secreción con resistencia a la acción de la hormona)
tipo 3	diabetes secundaria (otros tipos específicos)
tipo 4	diabetes gestacional

La clasificación principal de la diabetes en el embarazo:¹⁷⁰:

DIABETES PREGESTACIONAL: Es aquella cuyo diagnóstico precede al embarazo. Está constituida por las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 y con intolerancia a la glucosa. Representa el 5 a 10% de todas las embarazadas diabéticas y se asocia a una importante morbilidad perinatal.

DIABETES GESTACIONAL: Intolerancia a la glucosa que se inicia o es reconocida por primera vez durante el embarazo. Es independiente de su severidad y del requerimiento de insulina. Incluye un pequeño grupo de embarazadas con diabetes mellitus tipo 1 o 2 no diagnosticadas previamente. Representa alrededor del 90% de las embarazadas diabéticas y condiciona alto riesgo obstétrico cuando no es diagnosticada o no es tratada adecuadamente.

La diabetes tipo 1 se caracteriza por un inicio precipitado a una edad joven e

insulinopenia absoluta con la necesidad de por vida de reemplazo de insulina. En algunas poblaciones, el inicio de la diabetes tipo 1 puede ocurrir en individuos en la tercera o cuarta década de la vida. Los pacientes con diabetes mellitus pueden tener una predisposición genética para anticuerpos dirigidos contra sus células de los islotes pancreáticos. La concordancia de diabetes tipo 1 en gemelos monocigóticos es 33%, lo que sugiere también factores ambientales. Debido a la dependencia completa a la insulina exógena, las mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 están en riesgo elevado para el desarrollo del cetoacidosis diabética. Además, la terapia intensiva con insulina se utiliza para disminuir el riesgo de aborto espontáneo y anomalías congénitas en la gestación temprana. Diamond y cols.⁷ y Rosenn y cols.⁸ han demostrado que las mujeres con diabetes tipo 1 están en riesgo creciente para reacciones de hipoglucemia durante embarazo debido a la respuesta contrarreguladora disminuida de la epinefrina y del glucagón a la hipoglucemia. Las estimaciones de cambio en los requerimientos de insulina son complicadas por el grado de control de la glucosa preconcepcional y la presencia frecuente de anticuerpos contra la insulina. Weiss y Hoffman¹ reportaron el cambio de requerimientos de insulina en mujeres con diabetes tipo 1 en el embarazo. Había una disminución de 12% de requerimientos de insulina a partir de la semana 10 a la 17 de gestación y un aumento de 50% en el requerimiento de insulina a partir de la semana 17 hasta la resolución con respecto al estado pregrávido. Después de la semana 36 de gestación había una disminución de requerimientos de insulina. Una disminución de 5% de requerimientos de insulina después de la semana 36 de gestación, fue observada por McManus y Ryan.⁹

Schmitz y cols.¹⁰ han evaluado los cambios longitudinales en sensibilidad de la insulina en mujeres con diabetes tipo 1 al inicio y al final del embarazo así como en el posparto; en mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 había una disminución de 50% de la sensibilidad a la insulina solamente al final de la gestación. No había diferencia significativa en la sensibilidad a la insulina en mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 en el embarazo temprano o una semana antes de la resolución con respecto a mujeres no embarazadas con

diabetes tipo 1. Por lo tanto, basado en datos disponibles, las mujeres con diabetes tipo 1 parecen tener una disminución similar de la sensibilidad a la insulina en comparación con mujeres con tolerancia normal a la glucosa. Concerniente a los transportadores de glucosa a nivel placentario (GLUT 1), Jansson y Powell ¹¹ describieron un aumento en la expresión del mismo y en la actividad del transporte de glucosa en la placenta de mujeres con embarazos con clasificación D de White.

La fisiopatología de la diabetes tipo 2 implica anomalías en tejidos sensibles a la insulina (músculo esquelético e hígado) y de la respuesta inadecuada de la insulina para un grado dado de glucemia. En el curso de desarrollo de la diabetes tipo 2, la respuesta a la insulina a una carga de glucosa puede aumentar concerniente al de individuos con tolerancia normal de la glucosa pero inadecuada para mantener normogluemia. Según lo observado por Sims y Calles-Escadon¹², existe heterogeneidad de anomalías metabólicas en cualquier clasificación de diabetes mellitus.

Ciertas generalizaciones se pueden hacer con respecto a mujeres con diabetes tipo 2; estos individuos son típicamente de mayor edad y con mayor peso corporal con respecto a individuos con diabetes tipo 1 o sanos. El inicio es generalmente insidioso con pocos síntomas, como la tríada clásica: polidipsia, polifagia, y poliuria. A los pacientes con diabetes tipo 2 se recomienda perder peso, aumentar la actividad física, y seguir una dieta baja en grasas y alta en carbohidratos complejos. Los agentes orales se utilizan para aumentar la respuesta a la insulina o mejorar la sensibilidad a la insulina. Los individuos con diabetes tipo 2 pueden requerir eventual terapia con insulina para mantener eugluemia pero no están en riesgo para cetoacidosis diabética. La concordancia en gemelos monocigóticos reportan un riesgo entre 58 y casi 100%, sugiriendo que el desorden tiene un componente genético fuerte.

Las mujeres que desarrollan diabetes gestacional comparten características metabólicas de mujeres con diabetes tipo 2, aunque estudios reportan una incidencia de 10 a 35% de anticuerpos contra células beta en mujeres con diabetes gestacional, por medio de técnicas de inmunofluorescencia, ^{13, 14} Datos

más recientes con anticuerpos monoclonales específicos han descrito una incidencia mucho más baja de 1 a 2%.¹⁵ sugiriendo un riesgo bajo de diabetes tipo 1 en mujeres con diabetes gestacional. Además, en estudios posparto de mujeres con diabetes gestacional se han demostrado defectos en la respuesta secretora de la insulina¹⁶ y la sensibilidad disminuida a la insulina¹⁷, que indican anormalidades en el metabolismo de la glucosa presentes en mujeres con diabetes gestacional. Las alteraciones en la respuesta secretora a la insulina y la resistencia a la insulina en mujeres con historia anterior de DMG con respecto a controles pueden variar dependiendo de si las mujeres con diabetes gestacional anterior son delgadas u obesas.¹⁸ En mujeres con diabetes gestacional, los acontecimientos hormonales del embarazo puede representar el desencadenante de una susceptibilidad genética a la diabetes tipo 2. La respuesta disminuida de la insulina tras una carga de glucosa ha sido demostrada por Yen y cols.¹⁹, Fisher y cols.²⁰ y Buchanan y cols.⁴ en mujeres con diabetes gestacional al final de la gestación. En estudios en mujeres delgadas y obesas con diabetes gestacional, Catalano y cols.² también demostraron una disminución progresiva en la primera fase de respuesta de la insulina al final de la gestación en mujeres delgadas que desarrollaban diabetes gestacional con respecto a un grupo control. En contraste, en las mujeres obesas que desarrollaban diabetes gestacional, no había diferencia en respuesta de primera fase de la insulina sino un aumento significativo en respuesta de segundo-fase de la insulina a una carga intravenosa de glucosa con respecto a un grupo control. Estas diferencias en respuesta de la insulina se pueden relacionar con la etnia de los varios grupos de estudio. Aunque hay un aumento en el índice metabólico de eliminación de la insulina mientras la gestación avanza, no hay evidencia que haya una diferencia significativa entre las mujeres con tolerancia normal a la glucosa y la diabetes gestacional.³ Hay una declinación significativa en concentraciones de ayuno de glucosa mientras avanza la gestación en las mujeres que desarrollan diabetes gestacional. En el posprandio se encontró aumento de la glucosa y de la producción hepática de la glucosa en mujeres con diabetes gestacional en comparación con un grupo control.²¹ Sin embargo, todos los informes indican que al final de la gestación, las mujeres con

diabetes gestacional han aumentado las concentraciones en ayuno de insulina y menos supresión de la producción hepática de glucosa durante la infusión de la insulina; indicando sensibilidad hepática disminuida de la insulina a la glucosa en mujeres con diabetes gestacional.^{2, 3, 21} En los estudios de Xiang y cols.,²¹ había correlación entre las concentraciones en ayuno de ácidos grasos libres y la producción hepática de glucosa, sugiriendo que la resistencia a la insulina en células adiposas puede contribuir a la resistencia a la insulina hepática. Ryan y cols.⁵ reportaron una disminución de 40% en la sensibilidad a la insulina en mujeres con diabetes gestacional. Xiang y cols.²¹ encontraron que las mujeres con diabetes gestacional que tenían tolerancia normal a la glucosa en el plazo de 6 meses después de la resolución del embarazo habían disminuido perceptiblemente la sensibilidad a la insulina según lo estimado por la tasa de eliminación de la glucosa durante un clamp hiperinsulinemia-euglucemia. Hay un aumento en la sensibilidad a la insulina antes del embarazo y en el embarazo temprano (12 a 14 semanas). Los cambios en sensibilidad a la insulina antes del embarazo y en el embarazo temprano fueron correlacionados perceptiblemente con los cambios en aumento de peso materno y el gasto de energía²². La relación entre estas alteraciones ayuda a explicar la disminución del peso materno y de los requerimientos de insulina en mujeres con diabetes en etapas tempranas de la gestación.¹ En músculo esquelético y tejido adiposo los defectos postreceptor de la insulina están relacionados con sensibilidad disminuida de la insulina en el embarazo. Garvey y cols.²³ demostraron que no había diferencias significativas en el transportador de glucosa (GLUT 4) responsable de la acción de la insulina en músculo esquelético. De acuerdo con Friedman y cols.²⁴ mujeres embarazadas sanas y con diabetes gestacional parecía tener defectos en la cascadas de insulina en el embarazo así se tienen anormalidades adicionales en mujeres con diabetes gestacional. Todas las mujeres embarazadas parecían tener una disminución en la expresión del receptor - substrato -1 (IRS-1) de la insulina, esto, paralelo a la capacidad disminuida de la insulina de inducir la cascada, dando por resultado el movimiento de GLUT 4 a la membrana de superficie celular y facilitando el transporte de glucosa en la célula. Además las mujeres con diabetes

gestacional demuestran una disminución distinta de la capacidad del receptor de la insulina en la fosforilación de tirosina. El defecto adicional en la señal contribuye a una actividad del transporte de la glucosa 25% más bajo.

DIAGNOSTICO Y CLASIFICACION DE DIABETES Y EMBARAZO.

Durante embarazo, se clasifica a la diabetes pregestacional con los criterios de White, propuesta en los años 40.⁶ La cual se basa en factores como la edad de inicio de la diabetes y la duración así como la implicación de órganos blanco, sobre todo retiniano y renal. Priscilla White⁷⁸ observó que estos factores influían perceptiblemente el resultado perinatal. (Tabla 2)

La diabetes tipo 1 se diagnostica típicamente durante un episodio de hiperglucemia, cetoacidosis o deshidratación; generalmente en la adolescencia o infancia, antes del embarazo. Raramente se diagnostica en el embarazo y en este caso, se puede acompañar de coma inesperado ya que el embarazo temprano puede provocar inestabilidad en el control glucémico en pacientes con diabetes oculta.¹⁷⁰

El diagnóstico de diabetes tipo 2 es difícil durante el embarazo ya que algunas formas severas de diabetes gestacional tienen características clínicas similares. Es usual que mujeres diagnosticadas en el embarazo temprano sean diabéticas no diagnosticadas. Un valor de hemoglobina glucosilada en el primer trimestre de 8% es altamente sugestivo de diabetes tipo 2, y el diagnóstico definitivo después del embarazo se hará con una curva de tolerancia a los carbohidratos de 2 horas con una carga de 75 gramos con un valor mayor de 200 mg/dl.¹⁷⁰ o un valor de glucosa en ayuno en plasma mayor de 126 mg/dl. Si hay síntomas de diabetes una toma casual de glucosa en plasma mayor de 200mg/dl es diagnóstica.¹⁷¹

El segundo y tercer Taller-Conferencia Internacional sobre diabetes en el embarazo, patrocinadas por la asociación americana de diabetes (ADA) en cooperación con el colegio americano de ginecología y obstetricia (ACOG) recomendaron el término de diabetes clase A para describir a mujeres con intolerancia a los carbohidratos de severidad variable con inicio.^{79, 80} Se debe especificar si la paciente requiere ajuste dietético solamente o tratamiento con

dieta e insulina, ya que los pacientes que son normoglucémicas en ayuno tienen resultados perinatales con mas baja mortalidad,⁸¹ y si se requiere insulina está en mayor riesgo para un resultado perinatal adverso. Las pacientes en control glucémico pobre y con vasculopatía están en riesgo creciente para muerte fetal, restricción en el crecimiento intrauterino, preeclampsia, y nacimiento pretérmino.

Tabla 2. CLASIFICACION DE WHITE

CLASE	
A	<ul style="list-style-type: none"> • TEST DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ANORMAL • GLICEMIA DE AYUNO NORMAL CONTROLADA SOLO CON DIETA
B	INICIO A LOS 20 AÑOS O MAS Y DURACION MENOR DE 10 AÑOS
C	<ul style="list-style-type: none"> • INICIO ENTRE 10 - 19 AÑOS Y DURACION ENTRE 10 – 19 AÑOS
D	<ul style="list-style-type: none"> • INICIO ANTES DE LOS 10 AÑOS Y DURACION MAS DE 20 AÑOS • RETINOPATIA BENIGNA.
F	<ul style="list-style-type: none"> • NEFROPATIA • PROTEINURIA
R	<ul style="list-style-type: none"> • RETINOPATIA PROLIFERATIVA.
RF	<ul style="list-style-type: none"> • NEFROPATIA • RETINOPATIA PROLIFERATIVA
H	<ul style="list-style-type: none"> • ENFERMEDAD CORONARIA
T	<ul style="list-style-type: none"> • TRASPLANTE RENAL PREVIO

Las pacientes en clase B tienen inicio de la enfermedad después de la edad de 20 años. Han tenido diabetes menos de 10 años y no tienen ninguna complicación vascular. En este subgrupo de pacientes incluyen los que se han tratado previamente con los agentes hipoglucemiantes orales.

La diabetes clase C incluye pacientes que tienen con inicio de la enfermedad entre los 10 y 19 años o han tenido la enfermedad por 10 a 19 años. La enfermedad vascular no está presente.

La clase D representa a mujeres con duración de la enfermedad de más de 20 años, o que el inicio ocurrió antes de los 10 años, o que tiene retinopatía benigna no proliferativa, incluyendo microaneurismas, los exudados, y la dilatación venosa

Nefropatía materna

La enfermedad renal se presenta en 25 a 30% de mujeres con diabetes mellitus tipo 1, con una incidencia máxima después de 16 años de evolución⁸². con una esperanza de vida reducida. La enfermedad renal en etapa terminal ocurre en 50% a los 10 años de evolución y más de 75% a los 20 años de evolución. La clase F describe al 5 a 10% de pacientes embarazados con enfermedad renal subyacente. Esto incluye depuración de creatinina reducida y/o proteinuria de por lo menos 500 mg en 24 horas medidas durante las primeras 20 semanas de gestación. Dos factores presentes antes de la semana 20 de gestación parecen ser predictivos del resultado perinatal (como resolución pretérmino, peso bajo al nacimiento, o preeclampsia): proteinuria mayor de 3 g/24 h y creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dl. En una serie de 45 mujeres con clase F, 12 mujeres tenían tales factores de riesgo, y⁸³ la preeclampsia se presentó en 92%, con una edad promedio de resolución de 34 semanas comparadas a una incidencia de preeclampsia de 36% en 33 mujeres sin estos factores de riesgo con una edad gestacional promedio de 36 semanas. La supervivencia perinatal fue 100% en esta serie, y ninguna resolución fue antes de la semana 30 de gestación.

El manejo de la mujer diabética con nefropatía de la limitación de proteínas dietéticas, aun no bien estudiado durante el embarazo. Además del control de hipertensión que es crucial para prevenir el deterioro adicional de la función del riñón y optimizar el resultado del embarazo. Aunque discutibles algunos utilizan diuréticos. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina IECA, se deben evitar durante embarazo, por que pueden afectar la producción fetal de orina dando por resultado oligohidramnios. No se ha podido demostrar un empeoramiento permanente de la nefropatía diabética como resultado del

embarazo ^{83 84 85} además, se ha sugerido que el embarazo en sí mismo no aumenta el riesgo de convertirse nefrótica. Kitzmiller y cols reportaron en 35 embarazos complicados por nefropatía diabética ⁸⁴ proteinuria con aumento de 69% e hipertensión en 73%. Después de la resolución, la proteinuria declinó en 65% de casos. En solamente dos pacientes hubo aumento de la excreción de proteína después de la gestación. Gordon y cols reportaron 26 mujeres (58%) tenían un aumento de más de 1-g de proteinuria, y por el tercer trimestre, 25 (56%) excretaron más de 3.0 g/24 h.⁸³ y en la mayoría de los casos, la excreción de proteína vuelve a los niveles de base después de la gestación. Kitzmiller, en un reporte de 44 pacientes, observó que cerca de un tercio de mujeres tenía un aumento previsto en la depuración de creatinina durante la gestación, comparada con un tercio quién tenía una disminución de más de 15% en el tercer trimestre. ⁸⁶ Gordon y cols observaron en 12 de 16 mujeres en quienes la depuración de creatinina disminuyo el desarrollo de preeclampsia. Pacientes con una severa reducción en la depuración de creatinina (<50 ml/min). no demuestra otra reducción en la depuración de creatinina después del primer trimestre durante el embarazo. ⁸³ sin embargo, una declinación en la función renal puede ser anticipada en 20 a 30% de casos. Algunos autores han sugieren que cualquier deterioro de la función renal después del embarazo sea probablemente el curso natural de la nefropatía diabética y no se relacione con el embarazo por sí mismo. ⁸⁷ Así, mujeres con nefropatía al principio del embarazo (<1 g/24 h de proteinuria y depuración de creatinina normal) no manifiestan declinación en la función renal en 1 a 2 años de seguimiento. ⁸³

Con la supervivencia de pacientes diabéticos posterior a un trasplante renal, un grupo de pacientes ahora ha alcanzado el embarazo (clase T). Nueve casos de embarazos complicados por la diabetes y el trasplante renal anterior se han descrito. ⁸⁸ sin encontrarse en esta serie, episodios de rechazo al riñón. Se administraron prednisona y azatioprina durante la gestación. Una sola muerte materna y dos muertes fetales ocurrieron en pacientes con enfermedad vascular periférica preexistente. Ocurrió preeclampsia sobreagregada en seis pacientes. Nacieron siete infantes pretérmino, que sobrevivieron, con compromiso fetal

evidente en seis de estos casos.

Retinopatía materna

La diabetes clase R señala a pacientes con retinopatía proliferativa. A 20 años de evolución casi 80% de individuos diabéticos tendrán cierto elemento de retinopatía. El control glucémico excelente previene retinopatía y puede retardar su progresión. La paridad no se asocia a un riesgo para retinopatía subsecuente.⁸⁹ Sin embargo, el embarazo da un riesgo independiente del doble para la progresión de retinopatía existente.⁹⁰ y durante el embarazo se asocia a enfermedad hipertensiva.⁹¹ En una serie de 172 pacientes, incluyendo 40 casos con retinopatía no proliferativa y 11 con cambios proliferativos, solamente un nuevo caso de retinopatía proliferativa se desarrollo durante el embarazo.⁹² Kitzmiller confirma que la progresión a retinopatía proliferativa durante embarazo que ocurre raramente.⁹³ De las 561 mujeres en estas dos categorías, sólo 17 (3%) desarrollaron neovascularización durante la gestación ⁹³ en contraste, 23 de 26 (88.5%) con enfermedad proliferativa no tratada experimentó empeoramiento de la retinopatía durante embarazo. El embarazo puede aumentar el predominio de hemorragias retinianas características ⁹⁴ y exudados, que pueden progresar a pesar del control glucémico estricto. Los estudios han relacionado el empeoramiento de retinopatía con la glucosa sérica. ^{95, 96} En un grupo de 140 mujeres sin retinopatía proliferativa en el embarazo temprano, la progresión de la retinopatía fue observada en 10.3, 21.1, 18.8, y 54.8 % de pacientes sin retinopatía, microaneurismas solamente, retinopatía no proliferativa, y retinopatía moderada a severa no proliferativa, respectivamente. La hemoglobina glucosilada elevada y el control de la glucemia antes e la semana 14 se asociada a un riesgo más alto de progresión de la retinopatía ⁹⁶ Con hemoglobina glucosilada inicial mayor de 6 eran casi tres veces mas probables experimentar el empeoramiento retinopatía. La hipertensión puede también ser un factor de riesgo significativo para la progresión de retinopatía durante embarazo. ⁹¹ Rosenn y cols reportaron el empeoramiento de retinopatía ocurrida en 55% de mujeres con un desorden hipertensivo del embarazo comparado con 25% de mujeres sin hipertensión crónica o preeclampsia. Las mujeres que demuestran neovascularización florida

severa insensible a la terapia láser durante embarazo temprano pueden estar en riesgo para el deterioro de la visión y la resolución del embarazo se debe considerar en este grupo de pacientes. Las lesiones vaso-oclusivas asociadas al desarrollo de edema macular se describen en el embarazo.⁹⁷ y se encuentra a menudo en pacientes con nefropatía. Sinclair y cols reportaron siete mujeres sin retinopatía antes del embarazo, desarrollar edema macular severo asociado con retinopatía preproliferativa o proliferativa durante sus embarazos. Aunque la proliferación fue controlada con foto coagulación, el edema macular empeora y se agrava a menudo por foto coagulación.⁹⁷ mientras que persistieron el edema macular y la retinopatía revierte después de la resolución, en algunos pacientes, estos procesos patológicos persisten dando por resultado pérdida visual significativa.

La diabetes clase H refiere la presencia de enfermedad isquémica del miocardio. Hay evidencia de un número pequeño de mujeres que sufren un infarto durante el embarazo.⁹⁸ para estos casos, la tasa materna de mortalidad es aproximadamente 50% y la pérdida fetal es común también.⁹⁹ Los síntomas anginosos en pacientes con diabetes de larga evolución, pueden ser mínimos y el infarto se puede presentar como insuficiencia cardíaca congestiva⁹⁹ Si se encuentran anomalías electrocardiográficas, el ecocardiograma se puede utilizar para determinar la función ventricular. La decisión para un embarazo en una mujer con diabetes y enfermedad coronaria necesita ser tomada solamente después de un consenso serio.

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se diagnostica con una **curva de tolerancia oral a la glucosa de 3 horas.**^{170, 167.} Se efectúa con la embarazada tras ayuno entre 8 y 14 horas y sin restricción de hidratos de carbono en los tres días previos. Se ingiere una solución de 100 gramos de glucosa. Se toman muestras de sangre en ayuno, a la hora, dos y tres horas post carga o con:

Glicemia de ayuno:

Es la prueba más frecuentemente realizada en nuestro medio. Pesquisa los estados diabéticos tipo 1 y 2. Valor máximo: 110mg/dl (plasma)

El diagnóstico se plantea con un valor que exceda los normales, repetido en dos ocasiones, en la primera mitad del embarazo

Tabla 3. CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA (100 g)

	SANGRE VENOSA COMPLETA (O'Sullivan JB, Mahan C)	PLASMA-GLUCOSA OXIDASA (Carpenter MW, Coustan DR)
AYUNO	105 mg/dl	95 mg/dl
1 HR	195 mg/dl	180 mg/dl
2 HR	165 mg/dl	155 mg/dl
3 HR	145 mg/dl	140 mg/dl

La presencia de dos o más valores alterados establece el diagnóstico de diabetes gestacional.

Tabla 4. DIABETES GESTACIONAL CLASIFICACION DE FREINKEL

CLASE	
A-1	-GLICEMIA DE AYUNO < 105 mg/dl y -GLICEMIA POSTPRANDIAL < 120 mg/dl.
A-2	-GLICEMIA DE AYUNO > 105 mg/dl a 129 y/o -GLICEMIA POSTPRANDIAL > 120 mg/dl.
B-1	-GLICEMIA DE AYUNO MAYOR DE 130

La clasificación de Freinkel permite relacionar el riesgo individual de la embarazada y de pérdida perinatal con la gravedad de la hiperglicemia y de la enfermedad vascular.

La diabetes clase A1 incluye pacientes que han demostrado intolerancia a los carbohidratos durante la curva de tolerancia oral a la glucosa de tres horas; sin embargo, su nivel de ayuno y postprandiales de dos horas son menores de 95 mg/dl y 120 mg/dl, respectivamente. Y se manejan solo con regla dietéticas. Si el valor de ayuno de la CTOG se eleva (95 mg/dl) y/o los niveles postprandial de dos horas de la glucosa exceden 120 mg/dl, se clasifican a los pacientes en la clase A2 y clase B1. Se requiere insulina a menudo para el control de estas

pacientes.¹⁷²

TAMIZAJE DE DIABETES EN EL EMBARAZO

Se ha estimado que el 2 a 3% de embarazos son complicados por diabetes mellitus y el 90% de los casos representan mujeres con diabetes mellitus gestacional ¹⁰⁰ Se esta encontrando un aumento de diabetes gestacional en mujeres hispano americanas, africanas, nativas del sur, asiáticas o mujeres de islas del pacifico. ¹⁷³ Mujeres con diabetes gestacional representan un grupo con riesgo significativo para desarrollar intolerancia a la glucosa más adelante en su vida. O'Sullivan propuso que 50% de pacientes con DMG llegaron a ser diabéticas en un estudio a 22 a 28 años, Dornhorst y Rossi sugieren que el riesgo puede ser manifiesto a 5 años después del embarazo ^{101, 102} la probabilidad para la diabetes subsecuente aumenta al parecer cuando DMG se diagnostica en el embarazo temprano, y es acompañada por obesidad. Tradicionalmente, el tamizaje se realizaba en pacientes con factores de riesgo históricos y clínicos como: antecedentes familiares de diabetes, o antecedente de óbito, de un hijo malformado o macrosómico; obesidad, hipertensión, glucosuria, y la edad materna mayor de 25 años. Coustan y cols reportaron en una serie de 6.214 mujeres que al realizar así el tamizaje; fallaría 35% ¹⁰³. En el segundo y tercer Taller-Conferencia Internacional sobre GDM, el tamizaje fue recomendado para todas las mujeres embarazadas. Después en el cuarto Taller-Conferencia internacional en 1997, el tamizaje universal fue recomendado para mujeres de grupos étnicos con índices altos de intolerancia a los carbohidratos durante el embarazo y de diabetes mellitus. ¹⁰⁴ En mujeres con riesgo bajo se valora el riesgo beneficio de la realización del tamizaje. Así mismo el ACOG primero sugirió el tamizaje selectivo para GDM en poblaciones poco arriesgadas, y el tamizaje universal para poblaciones de riesgo elevado¹⁰⁵. En algunos países hay controversia sobre el beneficio de los programas de tamizaje ¹⁰⁶.

El trabajo original de O'Sullivan establecía criterios para el diagnostico de GDM no evalúa una asociación entre la tolerancia leve a los carbohidratos y el resultado perinatal y ha conducido a preguntar el significado real del diagnostico, sugiriéndose que los criterios están errados al presentar la definición dicotómica

de la tolerancia normal y anormal a la glucosa en el embarazo, cuando los perinatales adversos y de diabetes posterior se debe calificar lógicamente mas alta con valores más elevados en al curva de tolerancia a la glucosa y con el grado de hiperglucemia en ayuno ¹⁰⁷. En 3.637 mujeres sin GDM, Sermer y cols. demostraron un aumento en resultados adversos (incluyendo macrosomia) con el aumento de la intolerancia a los carbohidratos materna. ¹⁰⁸ Sacks identifica el valor de ayuno y dos horas postprandial como factores de riesgo independientes para macrosomia en 3.500 mujeres embarazadas. Y se concluyó que los criterios para GDM sean establecidos por consenso.¹⁰⁹ por lo que es necesario desarrollar los criterios diagnósticos para GDM que se basen en relaciones entre la hiperglucemia y el riesgo del resultado adverso. ¹¹⁰ La prueba de tamizaje para GDM, una carga oral de glucosa de 50-g, se puede realizar en ayuno o no. La sensibilidad es mejor si la prueba se realiza en ayuno ^{111, 112} un valor entre 130 y 140 mg/dl se utiliza como umbral para realizar una curva de tolerancia oral a la glucosa de tres horas. Coustan y cols. Demostraron que 10% de mujeres de GDM tendrán valores de la prueba de tamizaje entre 130 y 139 mg/dl.¹¹¹ esto indica que la sensibilidad del tamizaje se aumenta del 90 a casi 100% si se emplea usando un umbral de 130 mg/dl. El predominio de las pruebas de tamizaje positivas que requieren la prueba de diagnóstico adicional aumenta de 14(140 mg/dl) a 23% (130 mg/dl), y es acompañado por 12% de aumento en el costo total para diagnosticar cada caso de GDM.

Es recomendable realizar el tamizaje antes de la semana 24 a 28 si hay factores de riesgo fuertes como obesidad mórbida, antecedentes familiares de diabetes en parientes de primero-grado, o DMG anterior¹¹³. Si el tamizaje es negativo, la prueba de repetición se realiza en las semanas 24 a 28. Utilizando un corte de 140 mg/dl, se puede esperar que el 15% de pacientes con un valor anormal en el tamiz tengan una curva de tolerancia oral a la glucosa de tres horas anormal. Aquellos en los que el valor de una hora en la curva excede 190 mg/dl (10.5 mmol/L) raramente tienen CTOG normal ¹¹⁴. A estas mujeres, se les comprueba el nivel de glucosa en ayuno y si es de 95 mg/dl o mayor, se trata a la paciente como DMG. Los criterios del N.D.D.G. USA, presentan una conversión calculada de los valores

de O'Sullivan en sangre entera. Carpenter y Constan utilizan otra modificación de estos datos apoyada por una comparación del método de Somogyi-Nelson y la glucosa oxidasa en plasma. ¹¹⁵ Estos criterios ha sido modificados por el cuarto Taller-Conferencia internacional sobre DMG. Varios estudios han confirmado que los pacientes diagnosticados usando los criterios de Carpenter, menos riguroso experimentan mas morbilidad perinatal que los diagnosticados con los criterios de N.D.D.G. ¹¹⁶ (Tabla 3)

MORBILIDAD Y MORTALIDAD PERINATAL.

Muerte fetal

Anteriormente la muerte fetal repentina e inexplicable ocurría en 10 a 30% de embarazos complicados por diabetes mellitus tipo 1. ^{27, 28} Ahora es relativamente infrecuente, pero se presenta cuando los embarazos no reciben cuidado óptimo. Los óbitos se han observado mas a menudo después de la semana 36 del embarazo en pacientes con enfermedad vascular, pobre control glucémico, polihidramnios, macrosomia fetal, o preeclampsia. Las mujeres con complicaciones vasculares pueden desarrollar la restricción del crecimiento y la muerte intrauterina desde el segundo trimestre. En el pasado, la prevención de muerte intrauterina condujo a una estrategia programar nacimientos pretérmino en mujeres con diabetes tipo 1, lo que redujo el número óbitos, pero trajo consigo errores por la inmadurez funcional característica del neonato de madre diabética contribuyendo a muertes neonatales por enfermedad de membrana hialina. La hematopoyesis extramedular se observa con frecuencia en el óbito hijo de madre diabética y la hipoxia intrauterina crónica se ha citado como causa probable de muerte fetal. Estudios de muestras fetales de sangre de cordón umbilical en mujeres con diabetes tipo 1 demuestran poliglobulia fetal relativa y la acidosis láctica materna²⁹ con alteraciones de los eritrocitos y flujo de oxígeno reducido útero placentario.³⁰ Se piensa contribuye a la incidencia creciente de restricción intrauterina del crecimiento (IUGR) observada en embarazos complicados por vasculopatía diabética. Investigaciones con marcadores radiactivos sugieren relación entre el pobre control glucémico materno y flujo reducido útero placentario ³¹ la cetoacidosis y la preeclampsia, como factores asociados a una incidencia

creciente de óbitos. Las alteraciones en el metabolismo fetal de carbohidratos también pueden contribuir a la asfixia intrauterina.^{32, 33, 34} con evidencia considerable que liga la hiperinsulinemia a la hipoxia fetal. La hiperinsulinemia produce un aumento en el consumo de oxígeno y una disminución en el contenido de oxígeno arterial. Hiperglucemia materno fetal persistente³⁵ ocurre independiente del flujo uterino, así, la hiperinsulinemia en el feto de madre diabética parece aumentar la tasa metabólica y los requerimientos de oxígeno además de otros varios factores tales como hiperglucemia, cetoacidosis, preeclampsia, y vasculopatía maternal, que pueden reducir el flujo placentario y la oxigenación fetal.

Solo se han observado dos muertes intrauterinas en 1.500 casos de diabetes gestacional no complicada en 12 años de experiencia. Así parece la tasa de óbito en el tercer trimestre en estas pacientes no es más alta que el de la población obstétrica general. Un estudio de 389 mujeres con diabetes gestacional documentó un índice óbito en el anteparto de 7.7 por 1.000, que no era muy diferente del índice de 4.8 por 1.000 observados en pacientes con bajo riesgo no diabéticas.¹⁵⁷ en este estudio, porque 7 % de fetos nacieron por un perfil biofísico bajo, es la ventaja de realizar monitoreo en todos los embarazos con diabetes gestacional.

Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas eran responsables de 10% de todas las muertes perinatales. Actualmente, las malformaciones explican 30 a 50% de mortalidad perinatal²⁸. Los estudios documentan un aumento de malformaciones importantes dos a seis veces en infantes de madres diabéticas tipo 1 y tipo 2. En un programa en la universidad de Ohio se han observado 29 anomalías congénitas en 289 mujeres (10%) reclutadas de 1987 a 1993.³⁶ en un análisis prospectivos. Simpson y cols. observaron una incidencia de 8.5% de anomalías importantes en la población diabética, mientras que la tasa en grupo control era 2.4%³⁷ similares resultados se obtuvieron en un estudio de embarazadas con embarazo temprano en Estados Unidos³⁷. La incidencia de anomalías importantes era 2.1% en 389 pacientes control y 9.0% en 279 mujeres diabéticas. En general, la incidencia de

malformaciones importantes en estudios mundiales de fetos de madres diabéticas se ha extendido a partir del 5 a 10%. El causante de las malformaciones en infantes de madre diabética afecta la mayoría de los órganos del sistema nervioso central debe actuar antes de la semana 7 dando lugar a ³² anencefalia, espina bífida abierta y holoprosencefalia, ésta incrementada hasta 10 veces. ³⁹ Las anomalías cardíacas, especialmente defectos septales ventriculares y las lesiones complejas tales como transposición de grandes vasos, se aumentan cinco veces. El defecto congénito más característico es agenesia sacra o la displasia caudal, encontrada 200 a 400 veces más a menudo en el infante de las mujeres diabéticas, sin embargo, no es patognomónico para diabetes. El control glucémico pobre y los factores asociados en el metabolismo materno parecen contribuir a la embriogénesis anormal. El concepto del exceso de glucosa como único agente teratogénico en el embarazo diabético se ha substituido así por la vista de etiología multifactorial ³⁸. La hiperglucemia materna se propone como el factor teratogénico primario, pero la hipercetonemia, la hipoglucemia, exceso de los radicales libres de oxígeno, el exceso del inhibidor somatomedinas, también han sido sugeridas. ³⁸. El perfil de una mujer que muy probablemente producirá un infante malformado es: pobre control periconcepcional, diabetes de larga evolución y enfermedad vascular ³⁹ La susceptibilidad genética puede ser un factor. Koppe y Smoremborg-School así como Simpson y cols han sugerido que ciertos tipos maternos de HLA se pueden asociar más a menudo a anomalías.^{40, 41}Freinkel y cols sugirieron que las anomalías pudieran presentarse por inhibición de la glucólisis, el proceso dominante de producción de energía durante la embriogénesis; se encontró que la D-manosa agregada a cultivos de embriones de rata inhibe la glucólisis y produce restricción del crecimiento y a la degeneración del cierre del tubo neural. ⁴² Goldman y Baker han sugerido en embriones cultivados en medio hiperglucémico, que los defectos de tubo neural implican una deficiencia funcional del ácido araquidónico, porque la suplementación con ácido araquidónico o mioinositol reduce su frecuencia.⁴³ Pinter, Reece y Pinter y cols han demostrado que las alteraciones del cierre del tubo neural inducidas por hiperglucemia incluyen células desordenadas, las

mitosis disminuidas, y cambios de maduración prematura. Se ha demostrado que la hiperglucemia durante la organogénesis tiene un efecto deletéreo primario en la función del saco vitelino con la embriopatía resultante ^{44, 45} El metabolismo oxidativo alterado en la diabetes materna causa la producción creciente de radicales libres de oxígeno en el embrión, que son probablemente teratogénicos, ya que la suplementación de enzimas barredoras de radicales libres de oxígeno, tales como superóxido dismutasa al medio de cultivo de embriones de rata, protege contra el retraso del crecimiento y el exceso de malformaciones. ⁴⁶ Se ha sugerido que el exceso de radicales libres de oxígeno puede tener un efecto directo en la biosíntesis embrionaria de prostaglandinas. El exceso de radicales libres de oxígeno pueden realzar la peroxidación de lípidos y, alternadamente, los hidroperóxidos generados pudieran estimular biosíntesis de tromboxano e inhibir la producción de prostaciclina, un desequilibrio que podría tener efectos profundos en el desarrollo embrionario ³⁸

El control prenatal es importante. Se observó que el índice de malformaciones cayó de 19.4 a 8.5% en las pacientes de clase D y F que se atendieron antes del embarazo. ¹⁵⁹ Fuhrmann y cols ¹⁶⁰ encontraron que el tratamiento intensivo comenzado antes del embarazo en 307 mujeres diabéticas redujo la tasa de malformaciones a 1%. Casi 90% de mujeres mantuvieron niveles de glucosa menores de 100 mg/dl (5.6 mmol/L). En contraste, la incidencia de anomalías en descendientes de 593 mujeres diabéticas que iniciaron control después de la semana 8 de gestación era 8.0%. (47 de 593). Solamente 205 de esas mujeres tenían niveles diarios de glucosa menores de 100 mg/dl (5.6 mmol/L). Mills y cols³⁷ reportaron que las mujeres diabéticas con control antes del embarazo tenían pocos infantes con anomalías cuando estaban comparadas a las últimas en iniciar el control (4.9% contra 9.0%). Mientras que la incidencia de 4.9% es más alta que en una población control normal (2%), la normalización glucemia no fue establecida en el grupo de control temprano. Kitzmiller y cols estudiaron a 84 mujeres con diabetes mellitus con control preconcepcional y seguimiento a 7 años. ¹⁶² y un grupo control de 110 mujeres embarazadas diabéticas que ingresaron sin asesoramiento preconcepcional. Una anomalía (1.2%) ocurrió en el grupo con

consejo preconcepcional contra 12 malformaciones (10.9%) en la población control.

En un estudio de 116 mujeres, Millar y cols ¹⁶¹ observaron que las concentraciones elevadas de hemoglobina A1c en embarazo temprano correlacionaron con una incidencia creciente de malformaciones. En 58 pacientes con niveles de hemoglobina glucosilada observaron a 13 (22%) infantes malformados. Esto en contraste a una incidencia de 3.4% de malformaciones importantes en 58 mujeres con niveles de hemoglobina glucosilada en rango normal. Ylinen y cols ¹⁶³ midieron hemoglobina glucosilada antes de la semana 15 de gestación en 142 embarazos. En el subgrupo de pacientes con hemoglobina glucosilada mayor de 10%, las malformaciones fetales se presentan en 6 de 17 casos. El riesgo total de una anomalía fetal importante puede ser tan alto como 1: 4 ó 1: 5 cuando el nivel de la hemoglobina glucosilada esta encima de valores normales. Greene ¹⁶⁴ ha reportado que 14 de 35 embarazos con hemoglobina glucosilada que excedía 12.8% fueron complicados por malformaciones importantes. Hay estudios que determinan que las malformaciones no se correlacionan únicamente con la hemoglobina glucosilada materna en el primer trimestre, y que no todas las malformaciones se pueden prevenir con buen control glucémico.³⁷.

Greene ¹⁶⁴ reporta que en un grupo donde el 93% tenían niveles de hemoglobina glucosilada de menos de 7%, se aumenta apenas el riesgo para anomalías.

El riesgo para aborto espontáneo también parece estar aumentado con elevaciones marcadas de hemoglobina glucosilada.¹⁷⁴.

La suplementación dietética con ácido fólico en una dosis de por lo menos de 0.4 mg debe ser prescrita, pues hay evidencia que esta vitamina puede reducir la frecuencia de defectos del tubo neural, aunque no se ha estudiado específicamente en población diabética.^{165, 166}

Macrosomia

Macrosomia se define como un peso mayor de 4.000 a 4500 gr. al nacimiento o como grande para la edad gestacional con peso sobre el percentil 90 para la población y las curvas de crecimiento según el sexo específico. La macrosomia fetal complica como 50% de embarazos en mujeres con diabetes gestacional y

40% de embarazos complicados por diabetes tipo 1, incluyendo mujeres tratadas con control glucémico intensivo. El nacimiento de un infante que pesa más de 4.500 gr. ocurre 10 veces más en mujeres con diabetes con respecto a una población de mujeres con tolerancia a la glucosa normal.⁴⁷ Según la hipótesis de Pedersen, la hiperglucemia materna da lugar a hiperglucemia y a hiperinsulinemia fetal, dando por resultado crecimiento fetal excesivo, mismo que se puede identificar desde el segundo trimestre⁴⁸. Hay estudios de las concentraciones de insulina y del péptido C en sangre de cordón y líquido amniótico, ya que ambos se aumentan en el líquido amniótico de mujeres tratadas con insulina en término⁴⁹ y correlacionan con los lípidos neonatales de la grasa corporal⁵⁰ y los aminoácidos, que se elevan en embarazos complicados por diabetes gestacional, y también desempeñan un papel en el crecimiento fetal excesivo estimulando la liberación de insulina y de otros factores de crecimiento de las células pancreáticas fetales y de la placenta. Los infantes de madres con diabetes gestacional tienen un aumento en tejido graso con respecto a masa magra.⁵¹ Su crecimiento es desproporcionado, con los índices tórax/cabeza y hombro/cabeza más grandes que en población normal y esto contribuye al índice más alto de distocia de hombros y el trauma del nacimiento.⁵² En 260 mujeres dependientes de insulina, con niveles de glucosa en ayuno entre 109 y 140 mg/dl, Gabbe y cols⁵³ observaron que 58 (22%) fueron infantes macrosómicos. Kitzmiller y Cloherty⁵⁴ reportaron el nacimiento de 11% de 134 mujeres con concentraciones de glucosa en ayuno 105 y 121 mg/dl con infantes con peso al nacimiento de 4.000 gr. Roversi y Gargiulo⁵⁵ instituyeron el programa de la máxima dosis tolerada de insulina y se observó macrosomía en solamente 6% de casos. Jovanovic y cols eliminaron la macrosomía⁵⁶ en 52 mujeres que alcanzaron niveles de glucosa de 80 a 87 mg/dl durante la gestación. Landon y cols⁵⁷ reportaron una tasa de 9% de macrosomía cuando los valores estaban debajo de 110 mg/dl comparados con 34% cuando hubo menos control. Jovanovic y cols⁵⁸ han sugerido que las medidas postprandiales de una hora de glucosa correlacionan más con la frecuencia de macrosomía. Catalano y cols⁵⁹ midieron la composición estimada del cuerpo de 186 recién nacidos usando antropometría. La masa magra que abarca

86% de peso al nacimiento consideró 83% y el tejido graso que abarca solamente 14% se consideró 46%. Con masa magra perceptiblemente mayor en varón que en infantes femeninos, los autores consideraron 29% de variación en el peso del nacimiento, 30% en masa magra y 17% en tejido graso ⁶⁰. Incluyendo estimaciones de la sensibilidad a la insulina materna en 16 individuos adicionales, se explica 48% de la variación en peso, 53% en masa magra y 46% en tejido graso. ¹⁷⁵ Caruso y cols ¹⁷⁶ reportan que las mujeres con restricción del crecimiento fetal inexplicada tenían mayor sensibilidad a la insulina con respecto a un grupo control de las mujeres con infantes de peso apropiado para la edad gestacional. Una correlación positiva entre el peso al nacimiento y el aumento del peso se ha observado en mujeres con tolerancia normal a la glucosa, pero hay una correlación negativa en mujeres con diabetes gestacional. De mujeres con tolerancia normal a la glucosa, la correlación era más fuerte que las mujeres que eran delgadas antes del embarazo e más débiles cuando el peso antes del embarazo estaba incrementado ²⁶ en mujeres con diabetes gestacional.

El peso al nacimiento de estos infantes tiende a normalizarse al año de edad pero los aumentos de peso en la infancia de estos niños ⁶¹ están en mayor riesgo para la obesidad en las edades 1 a 9 y en adolescencia. Pettitt y cols demuestran que los infantes nacidos de mujeres con tolerancia anormal a la glucosa eran más obesos, incluso cuando la diabetes se desarrolla más adelante en la vida ⁶² sugiere que factores metabólicos maternos in útero así como factores genéticos que conducen al desarrollo último de la obesidad y del diabetes tipo 2.

En México, Forsbach y cols. ¹⁶⁸ estudio de un total de 15217 nacimientos (vivos) 872(5,7%) tuvieron peso mayor de 4000gr encontrándose solo 42 madres con diabetes mellitus (4.2% del total). Y tomando como punto de corte 4500gr hubo 105 recién nacidos (0.69%) y ocho madres que cursaban con diabetes mellitus (7.6%). De estos 501 embarazos se resolvieron por cesárea y 337 por vía vaginal.

Alteraciones metabólicas neonatales

Una glucosa en sangre debajo de 35 a 40 mg/dl durante las primeras 12 horas de vida, resultado de una caída rápida en las concentraciones de glucosa del plasma posterior a pinzar el cordón umbilical y es particularmente común en recién

nacidos macrosómicos en 50%, y con el control fisiológico de glucosa durante el embarazo, las tasas disminuyen a 5 a 15%.^{55, 56} La glucosa materna en sangre mayor de 90 mg/dl durante el parto aumenta perceptiblemente la frecuencia de la hipoglucemia neonatal.⁶³ Los hijos de madre diabética con hipoglucemia tienen elevado el péptido C en el cordón y niveles libres de insulina al nacimiento y una respuesta pancreática exagerada a cargas de glucosa.⁶⁴

La hipocalcemia neonatal, niveles séricos debajo de 7 mg/dl, ocurre en una tasa elevada en hijos de madre diabética²⁵. Se asocia a una falta de aumento en la síntesis de hormonas paratiroideas después del nacimiento.⁷³ Los niveles disminuidos de magnesio en suero también se ha documentado en mujeres diabéticas y en sus infantes, describiéndose concentraciones reducidas de magnesio en el líquido amniótico en mujeres con diabetes.⁷⁴ Estos resultados se pueden explicar por una excreción urinaria fetal reducida del magnesio, que acompaña un estado deficiente de magnesio y la deficiencia de magnesio puede inhibir la secreción de hormona paratiroidea fetal.

Síndrome de dificultad respiratoria

El mecanismo exacto por el cual la diabetes materna altera el desarrollo pulmonar sigue siendo desconocido. Se han centrado en los efectos de la hiperglucemia y de la hiperinsulinemia en la biosíntesis del surfactante pulmonar. Una revisión de la literatura confirma que estos factores están implicados en la maduración pulmonar retrasada⁶⁵. Los estudios in vitro han documentado que la insulina puede interferir con la disponibilidad del sustrato para la biosíntesis de surfactante.^{66, 67} Smith postula que la insulina interfiere con la sincronización normal de la maduración pulmonar inducida por glucocorticoide en el feto.⁶⁷ El cortisol actúa al parecer en los fibroblastos pulmonares para inducir la síntesis del factor fibroblasto - neumocito, que actúa en las células tipo II para estimular la síntesis de fosfolípidos.⁶⁸ Carlson y cols han demostrado que la insulina bloquea la acción del cortisol a nivel del fibroblasto⁶⁹. Estudios reportan que en mujeres diabéticas bien controladas a término, el riesgo de SDR no es mayor que lo observado en la población general^{70, 71} Kjos y cols estudió 526 embarazos de mujeres diabéticas con resolución en un plazo de 5 días después de la

comprobación de madurez pulmonar fetal en líquido amniótico y se encontró enfermedad de membrana hialina en cinco recién nacidos (0.95%), y estos tenían menos de 34 semanas de gestación ⁷¹ Mimouni y cols compara 127 hijos de madres diabéticas con controles y concluye que la diabetes en el embarazo como es manejada actualmente no es un factor de riesgo directo para el desarrollo de SDR . Todavía, la resolución por cesárea, no precedida por trabajo de parto o prematuridad, que se aumentan en embarazos diabéticos, aumentan claramente la probabilidad de problemas respiratorios. ⁷²

Hiperbilirrubinemia y Policitemia

La hiperbilirrubinemia se observa con frecuencia en hijos de madres diabéticas. La ictericia neonatal se ha reportado en 53% de embarazos complicados por diabetes mellitas y 38% de embarazos con diabetes gestacional. ^{75, 76, 177} La hiperbilirrubinemia severa puede ser observada independiente de policitemia, y un camino común para estas complicaciones implica probablemente la producción creciente de eritrocitos, estimulados por eritropoyetina aumentada en el hijo de madre diabética, probablemente por un estado hipoxia relativa en útero. Shannon y Ylinen reportaron que los valores de hemoglobina glucosilada al final del embarazo estaban elevados perceptiblemente en madres de infantes con hiperbilirrubinemia. ^{76, 77} La hiperinsulinemia fetal puede también estimular la eritropoyesis. ²⁹

TRATAMIENTO DE LA PACIENTE INSULINO DEPENDIENTE

La supervisión de la glucosa por la propia paciente así como una terapia agresiva de insulina ha permitido el mantenimiento de la normogluceemia materna (niveles de 60 a 120 mg/dl), enseñando a las pacientes a supervisar su control de glucosa usando tiras reactivas impregnadas de glucosa oxidasa y un glucómetro ¹¹⁷

En la terapia intensiva de insulina se hace una tentativa de simular requisitos fisiológicos de insulina. La administración de la insulina se proporciona para comidas básicas, y los ajustes rápidos se hacen en respuesta a valores de glucosa. El régimen implica generalmente tres a cuatro inyecciones diarias o el uso de un dispositivo subcutáneo de infusión continua de insulina, bomba de insulina. Las determinaciones de glucosa se hacen en ayuno y antes de comer, la

cena, y la hora de dormir. Los valores postprandiales y los valores nocturnos son también necesarios. Se indica a la paciente una dosis de insulina para cada comida y antes de dormir en caso necesario. Las necesidades de insulina son determinadas por la composición de la comida, del valor preprandial de glucosa, y del nivel de actividad después de la comida.

Las mediciones de hemoglobina glucosilada en cada trimestre se pueden utilizar para determinar el control de la glucosa en las 6 a 8 semanas anteriores. Un nivel de hemoglobina A1c de 5 a 6% es deseable.

La terapia de insulina se debe individualizar con las determinaciones de glucosa, adaptadas a la dieta y al ejercicio. La insulina porcina y bovina ha sido sustituida por preparaciones semisintéticas de insulina. Se ha introducido insulina lispro de acción rápida, su acción comienza a los 15 minutos y picos en 2 a 3 horas. Su duración es más corta que la de la insulina regular, y la hipoglucemia posterior debe ser evitada. No se ha aprobado para el uso en embarazo, es una droga categoría B. Mientras que un informe temprano planteó respecto de una asociación posible entre la insulina lispro y la progresión de la retinopatía en el embarazo, la experiencia reciente sugiere que éste no sea el caso ^{118, 119} Como regla general, la cantidad de insulina de acción intermedia excederá a la de acción rápida en un cociente de 2:1. Los pacientes reciben generalmente dos terceras partes de su dosis total en el desayuno y la tercera parte restante por la tarde como una dosis combinada en la cena o fraccionada en componentes con la insulina de acción rápida en la cena y la insulina de acción intermedia a la hora de dormir en un esfuerzo de reducir al mínimo períodos de hipoglucemia nocturna. Estos episodios ocurren con frecuencia cuando la madre está en un estado de ayuno relativo mientras que la consumición placentaria y fetal de glucosa continúa. Finalmente, algunas mujeres pueden requerir una dosis pequeña de insulina de acción rápida antes de comer, constituyendo un régimen de cuatro inyecciones. Ahora ha habido experiencia con la bomba de insulina durante embarazo. La bomba es una unidad con pilas, que se puede usar, durante las actividades diarias. Estos sistemas proporcionan insulina de acción rápida continua vía infusión subcutánea. Las infusión basal y los bolos de infusión son determinadas

por el monitoreo frecuente de glucosa en sangre. La infusión basal de insulina está generalmente cerca de 1 unidad/h. ¹²¹ Se requieren determinaciones múltiples de glucosa para prevenir períodos de hipoglucemia. Los valores de glucosa se normalizan rápidamente y la hipoglucemia severa se reduce generalmente con la terapia de bomba. En un estudio de Coustan y cols. seleccionaron al azar a 22 pacientes embarazadas con terapia intensiva contra la bomba ¹²⁰ y no se encontró diferencia entre los dos grupos con respecto a niveles de glucosa, niveles de hemoglobina glucosilada.

La terapia dietética es crítica en la regulación de la diabetes materna. Un programa que consiste en tres comidas y varios refrigerios se utiliza para la mayoría de los pacientes. La composición dietética debe ser carbohidratos 50 a 60%, 20% proteína, y 25 a 30% grasa con menos grasas saturadas 10 por ciento, los ácidos grasos polinsaturados hasta 10%, y el resto derivado de monosaturadas ¹²². La pérdida de peso no se aconseja. Los pacientes deben consumir aproximadamente 35 Kcal. /Kg. Las mujeres obesas pueden ser manejadas con hasta sólo 1.600 cal/día, aunque si produce cetonuria puede ser aumentada. La presencia de vasculopatía materna se debe determinar temprano en el embarazo. El paciente debe ser evaluado por un oftalmólogo cada trimestre y se repiten más a menudo si hay retinopatía. La función renal es establecida con una colección de 24 horas de orina para la depuración de creatinina y proteinuria. Un electrocardiograma, pruebas de función tiroidea, y un cultivo de orina también se obtienen. Se sigue a las pacientes en intervalos de dos semanas. En cada visita, se determina el control y ajustes en la dosificación de insulina y la dieta. Y deben acudir si ocurren períodos de hipoglucemia (50mg/dl) o hiperglucemia (200 mg/dl). El riesgo creciente de hipoglucemia en individuos embarazados se puede relacionar con el mecanismo contrarregulador de la glucosa defectuoso ⁵⁷. La epinefrina y el glucagon parecen estar suprimido en mujeres diabéticas embarazadas durante la hipoglucemia. ^{7, 76}. Se debe enseñar como administrar una inyección de glucagon.

MANEJO DE LAS PACIENTES CON DIABETES GESTACIONAL

El apoyo principal de tratamiento en mujeres con diabetes gestacional es el

asesoramiento alimenticio e intervención dietética. La dieta óptima debe proporcionar calorías y nutrientes necesarios para sostener embarazo sin una hiperglucemia postprandial significativa. ¹⁴² se iniciara un programa dietético de 2.000 a 2.500 calorías diarias. ¹⁴² que representa 35 Kcal. /Kg. por el peso actual del embarazo. Jovanovic-Peterson y Peterson han observado que la dieta integrada por 50 a 60% de carbohidratos causa aumento excesivo de peso e hiperglucemia postprandial y que requerirán insulina el 50% de las pacientes. ¹⁴³ por esta razón, varios grupos han estudiado el uso de dietas con restricción calórica. Algert y cols ¹⁴⁴ han reportado que mujeres obesas con diabetes gestacional pueden ser manejadas con dietas de 1.700 a 1.800 Kcal. /día con menos aumento de peso y sin reducción evidente de tamaño fetal. Magee y cols ¹⁴⁵ diseñaron un estudio para evaluar la restricción calórica como tratamiento para individuos obesos con diabetes gestacional. Se seleccionaron al azar a pacientes con dieta de 2.400 Kcal. /día comparada con un grupo de 1.200 Kcal. /día. Los niveles de glucosa en ayuno y de insulina fueron reducidos en el grupo hipocalórico, aunque no perceptiblemente y una cetonuria significativa se encontró en el grupo con restricción, lo que puede tener un efecto perjudicial en el desarrollo neurológico fetal. ¹⁴⁶ Los autores estudiaron una dieta 1,800-Kcal., que mejoró glucemia y no aumentó niveles de cetonas en el suero. ¹⁴⁷ Peterson y Jovanovic-Peterson, recomiendan en mujeres con peso normal 30 Kcal. /Kg., 24 Kcal. /Kg. para las mujeres obesas y 12 Kcal. /Kg. para obesas mórbidas. ¹⁴⁸ .Estos autores indican que la restricción calórica leve con modificación del componente de carbohidratos se puede aconsejar a mujeres con diabetes gestacional. ¹⁴⁹ una vez la paciente en dieta apropiada se vigilarán los niveles de glucosa en la sangre para estar seguros que se ha establecido el control glucémico.

Los médicos realizan seguimiento de glucosa en ayuno y postprandial. Algunas pacientes prefieren el auto seguimiento, que se ha asociado en estudios retrospectivos a una declinación en macrosomía a expensas casi la mitad de todas las mujeres que requerían la terapia de insulina^{150, 151}. Mientras que el ACOG ha recomendado que los niveles de ayuno de glucosa estén mantenidas debajo de

105 mg/dl y valores postprandiales de dos horas sea menor de 120 mg/dl, los umbrales terapéuticos en ayuno debajo de 95 mg/dl y postprandiales de una hora debajo de 140 mg/dl y postprandial de dos horas debajo de 120 mg/dl han sido sugeridos por el cuarto taller conferencia internacional ¹⁵² si un paciente excede estos umbrales, se sugiere la terapia con insulina. La morbilidad perinatal es creciente cuando los valores exceden en mujeres con diabetes preexistente. Langer y cols ¹⁵³ han evaluado críticamente los umbrales para la terapia de insulina en diabetes gestacional para evaluar el efecto de la terapia, los puntos finales apropiados deben incluir a infantes con macrosomía fetal o grandes para la edad gestacional y complicaciones metabólicas neonatales.

Tabla 5. Valores ideales de control de glucosa

Tiempo de toma de glucosa	Valor ideal
Ayuno	<90 mg/dL
Preprandial	80-110 mg/dL
Postprandial 1-hora	130 mg/dL
Postprandial 2-horas	120 mg/dL

Los pacientes con glucosa en ayuno debajo de 95 mg/dl tenían producción perceptiblemente mayor de insulina que aquellas con un nivel de glucosa mayor o igual de 95 mg/dl. Se encontró que los pacientes con una glucosa en ayuno entre 96 y 105 mg/dl tenían una mayor incidencia de infantes grandes para la edad gestacional (28.6%) al recibir terapia de dieta solamente contra mujeres obesas con diabetes gestacional que reciben dieta e insulina. Buchanan y cols han repasado la utilidad de las medidas fetales por ultrasonido para dirigir la terapia con insulina en mujeres con diabetes gestacional ¹⁵⁴.

Además de la terapia agresiva con insulina y de regímenes hipocalóricos de dieta, el ejercicio se ha estudiado recientemente como tratamiento primario alternativo para la diabetes gestacional, esto es beneficioso ya que el ejercicio aumenta la sensibilidad a la insulina y las concentraciones en ayuno y postprandiales de

insulina y los cambios en la glucosa disminuyen tanto en mujeres obesas como en mujeres delgadas. Este efecto se sostiene al parecer hasta 5 a 7 días después de entrenamiento. Se recomienda tres veces por semana de 20 minutos por sesión. El caminar enérgico es ideal, según Bung y cols.¹⁵⁵

Langer y cols¹⁵⁶ han sugerido que la terapia con hipoglucemiantes orales^{*} puede ser una alternativa conveniente al tratamiento con insulina en mujeres con diabetes gestacional, estudiando la gliburida, con mejora similar que con insulina.

EVALUACIÓN FETAL ANTEPARTO

Se han realizado protocolos para la medición del riesgo fetal anteparto en los embarazos complicados por diabetes mellitus con supervisión durante el tercer trimestre.

Durante este período, el riesgo de muerte intrauterina repentina aumenta. La mejora en el control materno desempeña un papel importante en la reducción de mortalidad perinatal en embarazos complicados por diabetes. Las pruebas de supervisión fetal anteparto tienen pocos resultados falso-negativos, y en un paciente con buen control y que no presente otra patología como hipertensión o vasculopatía, permite que el feto se beneficie de la maduración adicional in utero. La monitorización materna de los movimientos fetales como técnica de tamizaje en un programa de vigilancia fetal. Hasta la fecha, pocos estudios han aplicado este método a una gran cantidad de mujeres con diabetes mellitus. Las pacientes con condiciones de riesgo elevado anteparto incluyendo diabetes parecen tener una incidencia creciente de patrones de actividad fetal alarmante.¹²³ mientras que la tasa de falsos-negativos con la supervisión maternal de los movimientos fetales es baja (1%), la tasa de falsos-positivos puede ser tan alta como 60%. La hipoglucemia materna, se cree que esta asociado a disminución de movimientos fetales, sin embargo se reporta que estimula actividad fetal.¹²⁴ Sadovsky y cols¹²⁵ reportaron que el movimiento fetal en las semanas 25 a 33 de gestación en 67 embarazos diabéticos era más bajo que en controles, mientras que en los 2 meses finales del embarazo, los niveles de actividad eran similares a la población no diabética. En esta serie, había cuatro casos de ausencia de movimiento fetal. Dos fetos murieron in utero 10 y 11 horas después de que la madre reporto ausencia

de movimientos fetales, un intervalo más corto que lo observado en otras complicaciones del embarazo. Las pruebas sin estrés es el método preferido de determinar el bienestar fetal en pacientes con diabetes mellitus (PSS).¹²⁶ Si este es no reactivo, se realizara un perfil biofísico (PBF) o una prueba de tolerancia a la oxitocina (PTO), esto de inicio temprano del tercer trimestre, generalmente por la semana 32 de gestación. Barrett y cols¹²⁷ documentaron seis muertes anteparto en 425 pacientes que tenían pruebas semanales. Otros estudios han demostrado un índice de mortalidad fetal creciente en el plazo de 1 semana de una PSS reactiva en los embarazos complicados por diabetes mellitus¹²⁸, por lo que si se va a utilizar PSS como método primario de vigilancia del ritmo cardiaco anteparto se prefiere que se realice por lo menos dos veces por semana una vez que la gestación alcance la semana 32 de gestación.

Tabla 6. Pruebas biofísicas de bienestar fetal en mujeres diabéticas.

Prueba	Frecuencia	Resultado reactivo	Comentario
Conteo de movimientos fetales	Cada noche a partir de 28 semanas	10 movimientos <60 min.	En todas las pacientes
Prueba sin estrés (PSS)	Dos veces por semana	2 aceleraciones en 20 min	Inicia a la semana 28-34 en pacientes con insulina y 36 semanas solo con dieta.
Prueba de tolerancia a la oxitocina	Semanal	No desaceleraciones en respuesta a 3 contracciones en 10 minutos	Las mismas que la prueba sin estrés
Perfil biofísico con ultrasonido	Semanal	Una puntuación de 8 en 30 minutos	3 movimientos=2 1 flexión = 2 30 s respiración = 2 2 cm. liquido amniótico= 2

La velocimetría Doppler de la arteria umbilical se ha propuesto como herramienta clínica para la vigilancia fetal anteparto en embarazos en riesgo para enfermedad vascular placentaria. Se ha encontrado que los estudios Doppler de la arteria umbilical pueden ser proféticos de resultado fetal en los embarazos diabéticos complicados por enfermedad vascular ¹²⁹ la resistencia vascular placentaria aumentada se evidencia por un índice elevado sístole /diástole que se asocia a la restricción del crecimiento intrauterino y a la preeclampsia. ¹²⁹ Johnstone y cols ¹³⁰ reportan formas de onda Doppler de arteria umbilical en pacientes diabéticas embarazadas en 128 mujeres, los patrones anormales fueron observados en 9 casos. Tres de estas mujeres tenían nefropatía y tres tenían preeclampsia. Todos estos embarazos tenían resultados normales. Varios casos de puntuaciones bajas en el perfil biofísico se acompañaron de estudios normales de Doppler. Por lo tanto, la confianza no se debe poner en valores normales de la forma de onda en el embarazo diabético ¹³⁰.

El ultrasonido es una herramienta valiosa en la evaluación del crecimiento fetal, estimar el peso fetal, y la detección de polihidramnios y malformaciones. Una determinación de alfa feto proteína materna del suero (MSAFP) en la semana 16 de gestación se utiliza a menudo con la asociación con un estudio detallado de ultrasonido durante el segundo trimestre en una tentativa de detectar defectos del tubo neural y otras anomalías. Los valores normales de MSAFP para las mujeres diabéticas son más bajos que el rango más bajo en población no diabética. ¹³¹ el bajo umbral del límite superior es preferible en embarazos complicados por diabetes mellitus para ayudar a detectar espina bífida y otras malformaciones importantes que se aumentan en esta población. El eco cardiografía fetal se realiza en la semana 20 a 22 de gestación para la investigación de anomalías cardiacas posibles. Greene y Benacerraf detectaron 18 de 32 malformaciones en una serie de 432 embarazos en diabéticas. ¹³² La especificidad estaba sobre 99% y el valor predictivo negativo 97%. La espina bífida fue identificada en todos los casos; sin embargo, los defectos septales ventriculares, las anomalías de los miembros, y las hendiduras faciales tuvieron fallas. Una revisión de la experiencia prenatal en el diagnóstico en 289 mujeres diabéticas en la universidad de Ohio

reveló 29 anomalías en las cuales 12 eran cardíacas, 14 era no cardíacas, y 3 combinadas.³⁶ Doce de 15 (80%) cardíacos y 10 de 17 lesiones no cardíacas (59%) fueron identificadas prenatalmente. Al considerar defectos cardíacos solos, no se identifica un adelanto el valor de hemoglobina glucosilada para estas anomalías. Por lo tanto, la proyección de imagen cardíaca detallada se debe realizar a todas las mujeres con diabetes mellitus para detectar lesiones cardíacas, especialmente de los grandes vasos y de tabiques cardíacos. Las revisiones por ultrasonido se deben repetir cada 4 a 6 semanas para determinar el crecimiento fetal. La detección del macrosomía fetal, el factor de riesgo principal para distocia de los hombros, es importante en la selección de la resolución de embarazo. Una tasa creciente de desproporción céfalo pélvica y distocia de los hombros es acompañada por un riesgo significativo de lesión traumática y de asfíxia al nacimiento asociado constantemente a la resolución vía vaginal de infantes grandes. El riesgo de tales complicaciones se incrementa exponencialmente cuando el peso al nacimiento excede los 4 Kg. y es mayor para el feto de una madre diabética comparado a un feto con peso similar de una madre sin diabetes.¹³³ la medición ultrasonográfica de la circunferencia abdominal fetal ha probado ser la mas valiosa para predecir macrosomía fetal.¹³⁴ ya que el abdomen es probablemente grande debido al deposito creciente de glucógeno en el hígado fetal y de grasa subcutánea. Utilizando mediciones sonográficas seriadas, el crecimiento abdominal acelerado se puede identificar por la semana 32 de gestación.¹³⁵

TIEMPO Y MODO DE RESOLUCION DEL EMBARAZO

El nacimiento debe ser retrasado hasta que ha ocurrido la maduración fetal, a condición de un buen control de la diabetes y vigilancia anteparto normal. La inducción electiva del trabajo de parto se planea a menudo a la semana 38 a 40 de gestación en pacientes bien controladas sin enfermedad vascular. Se realiza resolución en mujeres con vasculopatía antes del término solamente si la hipertensión se empeora o si hay datos de restricción del crecimiento fetal. La resolución electiva de la gestación antes de la semana 39, se precede de una amniocentesis para documentar madurez pulmonar fetal. Hay evidencia de que las

pruebas de madurez pulmonar fetal tienen el mismo valor predictivo en los embarazos diabéticos que en la población normal.⁷¹ La presencia de ácido fosfolípido fosfatidilglicerol es el marcador final de la maduración pulmonar fetal. Landon y cols⁵⁷ han correlacionado la aparición de fosfatidilglicerol en líquido amniótico con el control glucémico materno durante la gestación. Síndrome de dificultad respiratoria puede ocurrir en el hijo de madre diabética con un índice de maduración lecitina /esfingomielina o un índice fetal de madurez pulmonar pero con fosfatidil glicerol ausente. Se debe instituir el análisis de laboratorio de líquido amniótico y el resultado neonatal asociado a los resultados de la prueba de madurez fetal. Cuando la prueba anteparto sugiere compromiso fetal, la resolución debe ser considerada, y en presencia de inmadurez pulmonar, la decisión de la resolución se basa en la confirmación del deterioro de la condición fetal por pruebas anormales. Finalmente, siguen siendo varias las indicaciones maternas para la resolución, incluyendo preeclampsia, el deterioro de la función renal, o el deterioro de la visión secundaria a retinopatía proliferativa. La vía de resolución sigue siendo polémica. Cousins,¹³⁶ revisó de la literatura más de 1.600 pacientes (con clasificación de White B, C, D, R) entre 1965 y 1985, y observó un índice de resolución por cesárea de aproximadamente 45%, que representa las tendencias de prácticas de la mayoría de obstetras y perinatólogos en Estados Unidos.¹²⁶ Si se alcanza la semana 38 de gestación con un perfil de madurez pulmonar fetal y se está en riesgo significativo para muerte intrauterina por un control glucémico pobre o una historia óbito, se planea un nacimiento electivo. El índice aumentado de distocia de hombros y de lesión de plexo braquial en hijos de mujeres diabéticas ha incitado la adopción de estrategias tempranas de inducción del trabajo de parto así como la selección de las pacientes para cesárea basada en la valoración por ultrasonido del tamaño fetal. Kjos y los cols demostraron que la inducción en la semana 38 de gestación en una población de mujeres con diabetes gestacional se asocia a una frecuencia más baja de infantes grandes para la edad gestacional y disminución de distocia de hombros, sin aumento de cesáreas.¹³⁷ Estos en contraste a los estudios en mujeres no diabéticas en quienes se sospechó macrosomía y se asoció con una tasa creciente de cesáreas.

¹³⁸ en un análisis costo efectividad, Rouse y cols encontraron que la cesárea electiva en macrosómicos para evitar una lesión permanente del plexo braquial, es muy costoso; con un coste de varios millones de dólares por una lesión prevenida, 489 cesáreas por una lesión evitada al nacimiento. ¹³⁹ Durante el trabajo de parto, se debe tener monitorización fetal continua del ritmo cardiaco como obligatorio. El trabajo de parto se permite progresar según la evolución de dilatación cervical. Acker y cols ¹⁴⁰ han reportado que el riesgo para distocia de hombros en el hijo macrosómico de madre diabética es mayor que para el infante grande normal. En su serie de mujeres diabéticas, el riesgo para distocia de hombros con un peso fetal mayor de 4.000 g era aproximadamente 30%. La frecuencia es mayor para distocia de hombros para hijos de madres diabéticas que en hijos macrosómicos de madres sanas según Nesbitt y cols ¹³³ para seleccionar las pacientes para una cesárea por macrosómico se debe tener en cuenta la detención de la dilatación cervical o la falta de descenso fetal a pesar de trabajo de parto adecuado alertando a la posibilidad de desproporción céfalo pélvica. Cerca de 25% de los infantes macrosómicos (4.000 g) después de una segunda etapa del trabajo de parto prolongada tiene distocia de hombros.¹⁴¹

Un índice de resolución vaginal de 75.8% fue alcanzado en las mujeres con diabetes gestacional que llego mas allá de la semana 40. Estos autores concluyeron que la inducción electiva antes de la semana 40 de gestación debe ser evitada y se deben hacer esfuerzos para permitir que mujeres con diabetes gestacional tratadas con dieta e insulina lleguen a desencadenar trabajo de parto espontáneo. En contraste, un estudio de 96 mujeres con diabetes gestacional que requieren insulina con inducción del trabajo de parto en las semanas 38 a 39 tuvieron un índice de distocia de hombros de 1.4% contra 10.2% en controles. ¹⁵⁸ Kjos y cols ¹³⁷ reportaron que la inducción del trabajo de parto en la semana 38 de gestación contra el manejo expectante en una serie de 187 mujeres con tratamiento con diabetes gestacional que requerían insulina. La tasa de cesárea no era perceptiblemente diferente en el grupo de manejo expectante (31%) que del grupo de la inducto conducción (25%). Sin embargo, si hubo un aumento en el numero de infantes grandes para la edad gestacional (23% contra 10%). Por otra

parte, la frecuencia de distocia de hombros era 3% en este grupo, sin encontrarse casos en los que tenían inducción en a la semana 38 de gestación. Esto lleva a concluir que la resolución electiva debe estar considerada en pacientes con diabetes gestacional que requieren insulina, para no aumentar el riesgo para macrosomía, distocia de hombros y entrega por cesárea y baja el riesgo para óbito. En las pacientes manejadas de manera conservadora la supervisión cuidadosa del crecimiento fetal se debe realizar debido a un riesgo aumentado evidente para macrosomía conforme avanza la edad gestacional que en esta población.

En la literatura se comenta que en mujeres con diabetes mellitus asociada al embarazo hay importantes complicaciones materno fetales y que se incrementa la morbi – mortalidad perinatal.

Existen dos grupos de diabetes asociada al embarazo:

1. diabéticas conocidas que se embarazan
2. mujeres que desarrollan diabetes durante el embarazo y mujeres diabéticas no conocidas

Además de las controversias encontradas hacia la vía de resolución de los embarazos de madres diabéticas, para disminuir con esto la frecuencia de trauma obstétrico

Objetivo General.

Determinar los resultados perinatales de pacientes con diabetes mellitus y gestacional en el Instituto Nacional de Perinatología.

Objetivos específicos.

1. Determinar la proporción de mujeres con diabetes mellitus y diabetes gestacional que atendieron su embarazo en el INPer
2. Observar las complicaciones maternas (RPM, APP, abortos) en ambos grupos Establecer el control que presento cada grupo
3. Observar el tipo de resolución en ambos grupos
4. Determinar el resultado neonatal en ambos grupos
5. Observar las complicaciones del puerperio que presento cada grupo

Diseño de estudio

- Tipo de investigación: observacional.
- Tipo de diseño: cohorte

Características del estudio.

- En relación al método de observación: longitudinal.
- En relación al tipo de análisis: descriptivo
- En relación a la temporalidad: retrospectivo

Población.

Grupo de estudio.

1. Mujeres embarazadas diabéticas (mellitus y gestacional) atendidas en el INPer en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2000 y 31 de diciembre del año 2002.

Unidades de Observación

Pacientes que cumplan con los criterios de inclusión

Criterios de inclusión.

1. Pacientes con diabetes mellitus (tipo 1,2 ó 3) o gestacional, clasificadas por el sistema de White o Freinkel, respectivamente.
2. Control prenatal en el INPer
3. Resolución obstetricia en el INPer
4. Expediente clínico completo

Se revisaron los expedientes clínicos de 363 pacientes con diabetes asociada al embarazo atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2000 y 31 de diciembre del año 2002.

Definiciones operativas

Variables independientes (predictoras)

- Diabetes
 - Tipo 1. deficiencia absoluta de insulina (destrucción de células beta)
 - Tipo 2. resistencia a la insulina, defectos en la secreción de la insulina

- Tipo 3. secundaria (otros tipos específicos)
- Gestacional: cualquier grado de intolerancia a la glucosa de reconocimiento en el embarazo

Variables dependientes (desenlace)

- Resolución
 - Eutocia: parto normal con feto en presentación cefálica variedad de vértice que culmina sin la necesidad de maniobras especiales
 - Cesárea: Extracción del producto de la concepción a través de una laparotomía en incisión uterina
 - Distocia: Anormalidad en el mecanismo del parto que interfiere con la evolución fisiológica del mismo
- Repercusión
 - Prenatal : preeclampsia, eclampsia, amenaza de parto pretérmino (entre las semanas 28 a 36), infección de vías urinarias, ruptura prematura de membranas (salida de líquido amniótico por solución de continuidad de las membranas ovulares en embarazos mayores de 20 semanas y/o por lo menos 2 horas antes del inicio del trabajo de parto)
 - Natal: Distocia de hombros, dificultades para extracción fetal, hemorragia obstétrica.
 - Postnatal: Infección de herida, endometritis, trombosis venosa
- Repercusión en el feto o recién nacido
 - Muerte fetal: la muerte del producto de la concepción antes de la expulsión o extracción completa del cuerpo materno independientemente de la duración del embarazo
 - Muerte neonatal: las muertes entre los nacidos vivos durante los primeros 28 días completos de vida
 - Malformaciones
 - Alteraciones neurológicas
 - Calificación Apgar
 - Peso fetal al nacimiento

De los 363 expedientes revisados se encontró que 127 (34.9%) pacientes con diabetes mellitus y 236 (65%) pacientes con diabetes gestacional.

La edad promedio de las pacientes fue de 30.5 ± 6.5 años en las pacientes con diabetes mellitus y 33 ± 5.3 años en las pacientes con diabetes gestacional.

El número promedio de embarazos en pacientes con diabetes mellitus y diabetes gestacional es de 3 ± 1 para ambos grupos.

Las pacientes con diabetes mellitus con antecedente de hijos macrosómicos previos fueron 30 (8.3%) y en las pacientes con diabetes gestacional fueron 43 (11.8%)

Las pacientes con diabetes mellitus con antecedente de hijos malformados previos fueron 11 (3%) y en las pacientes con diabetes gestacional fueron 15 (4.1%). Dentro de las malformaciones en hijos previos se hallaron: cardiopatías 6 (21.4%), síndrome de Down 2 (7.1%), defectos del tubo neural 8 (28.6%), asociación VACTER 1 (3.6%), hipotiroidismo congénito 2 (7.1%), higroma quístico 3 (10.7%), labio y paladar hendido 1 (3.6%), fetos con trisomía 13, 1 (3.6%), displasia multiquística renal y sindactilia en 1 caso cada una (3.6%)

Las pacientes con diabetes mellitus con antecedente de óbito previo fueron 12 (4%) y en las pacientes con diabetes gestacional fueron 14 (4.7%).

De nuestro grupo de pacientes con diabetes gestacional, 33 (14.4%) tenían antecedente de diabetes gestacional previa.

Se revisaron 127 expedientes de pacientes con diabetes mellitus y fueron clasificadas según White. Los hallazgos fueron: tipo 2 A, 5 pacientes (4%); tipo 2 B, 80 (60.5%); 2C, 11 (8.9%); 2D, 3 (2.4%); 2R, 2 (1.6%); 2F, 2 (1.6%); 1B, 4 (3.2%); 1C, 11(8.9%); 1D, 1 (0.8%); 1F , 1 (0.8%); RF, 3 (2.4%) y tipo 2 MODY, 1 (0.8%)

Las pacientes con diabetes mellitus llevaron tratamiento para su padecimiento en 125 casos antes de ingresar al Instituto (98.4%). De estas 68(54.4%) recibía

tratamiento con hipoglucemiantes orales; 43(34.4%) con insulina y 14(11.2%) únicamente con dieta.

De los 236 expedientes revisados de pacientes con diabetes gestacional, fueron clasificados según Freinkel. Los hallazgos fueron: clase A 1, 116 (53%); A2, 32 (14.6%) y B1, 8 (3.7%). Las pacientes con diabetes gestacional que no tenían los criterios para ser incluidas en estos 3 grupos de denominan como diabetes gestacional no clasificable y fueron 63 (28.8%).

El diagnóstico de diabetes gestacional en este grupo de pacientes se realizó: por tamiz mayor de 180 mg/dl a una carga de 50 g de glucosa en 49 casos (21.1%), por curva de tolerancia oral a la glucosa de 3 horas con 100grs de glucosa en 164 (70.7%) y con una glucosa sérica en ayuno mayor de 110 mg/dl, 19 (8.2%).

Se encontró un grupo que fue clasificado como intolerante a los carbohidratos con 16 casos (4.4%).

Las pacientes con diabetes mellitus tuvieron determinación de glucosa sérica 2 horas postprandial alterada en un 14.8% (53) por lo menos en una ocasión y en pacientes con diabetes gestacional de 5.9% (21).

El uso de insulina para el control glucémico se halló en: 119 pacientes con diabetes mellitus (93.7%) y en 49 pacientes con diabetes gestacional (20.7%).

En el Instituto Nacional de Perinatología se realiza ultrasonido de segundo nivel en pacientes con diabetes asociada al embarazo, en nuestra revisión se encontró ultrasonido alterado en 12 pacientes con diabetes mellitus (9.4%) y en pacientes con diabetes gestacional en 9 pacientes (3.8%). Tabla 1.

Tabla 1. Alteraciones en ultrasonido de segundo nivel

Alteración	Diabetes mellitus	Diabetes gestacional
Polihidramnios	8 (38.1%)	5 (23.8%)
Ventriculomegalia		1 (4.8%)
Anhidramnios		1 (4.8%)
Oligohidramnios	1 (4.8%)	1 (4.8%)
Macrosómicos	1 (4.8%)	
Defecto tóraco abdominal	1 (4.8%)	
RCIU	1 (4.8%)	1 (4.8%)

Se realizó vigilancia antenatal con prueba sin estrés (PSS) en 93 (73.2%) pacientes con diabetes mellitus y en 205 pacientes con diabetes gestacional (86.8%).

Se realizó interconsulta con el servicio de Oftalmología en 102 pacientes con diabetes mellitus (28.1%) y en pacientes con diabetes gestacional 39 (10.7%). Las alteraciones se enlistan en la tabla 2.

Tabla 2. Diagnóstico de oftalmología

DIAGNOSTICO	Diabetes mellitus	Diabetes gestacional
Astigmatismo	11 (7.8%)	
Retinopatía no proliferativa	4 (2.8%)	
Angiopatía hipertensiva		2 (1.4%)
Hipermetropía		1 (.7%)
Retinopatía proliferativa	2 (1.4%)	
Anomalía axenfeld		1 (.7%)
Miopía	8 (5.7%)	
Agujeros retinianos	1 (.7%)	
Ametropía	10 (7.1%)	4 (2.8%)
Hemorragia retiniana	1 (.7%)	
Insuficiencia de convergencia	1 (.7%)	
Estrabismo	1 (.7%)	
Cataratas	2 (1.4%)	
Sana	61 (43.3%)	31 (22%)

Se realizó interconsulta a estomatología en 100 pacientes con diabetes mellitus (78.7%) y con diabetes gestacional 39 (16.5%). Los diagnósticos se enlistan en la tabla 3.

Tabla 3. Diagnósticos de estomatología

Alteración	Diabetes mellitus	Diabetes gestacional
Caries	5 (3.6%)	1 (.7%)
Gingivitis	7 (5%)	
Sana	88 (63.3%)	38 (27.3%)

Se encuentra asociación de la diabetes a otras endocrinopatías durante el embarazo, en 28 (7.7%) pacientes entre las que se hallaron: hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperprolactinemia y bocio eutiroideo. Tabla 4.

Tabla 4. Otras endocrinopatías asociadas

Diagnostico	Hipotiroidismo	hipertiroidismo	Hiperprolactinemia	Bocio eutiroideo
Diabetes mellitus	7 (25%)		1 (3.6%)	1 (3.6%)
Diabetes gestacional	13 (46.4%)	2 (7.1%)	3 (10.7%)	1 (3.6%)

Dentro de la morbilidad prenatal, se encuentra amenaza de parto pretérmino en 9 pacientes con diabetes mellitus (2.5%) y 21 casos (5.8%) en diabetes gestacional. Se encontró infección de vías urinarias en 15 pacientes con diabetes mellitus (4.1%) y con diabetes gestacional 21 (5.8%)

La presencia de cervicovaginitis se encontró en 24 pacientes con diabetes mellitus (6.6%) y en 15 pacientes con diabetes gestacional (4.1%)

La ruptura prematura de membranas se presento en 8 pacientes con diabetes mellitus (2.2%) y en 11 pacientes con diabetes gestacional (3.1%).

Las semanas de gestación al nacimiento en pacientes con diabetes mellitus promedio fue a las 34.2 ± 9.1 y en pacientes con diabetes gestacional 37.6 ± 3.4

La forma de resolución del embarazo de los 363 embarazos estudiados se enlista en la tabla 5.

Tabla 5. Resolución del embarazo.

Vía de resolución	Diabetes mellitus	Diabetes gestacional
Eutocia	11 (3%)	51 (14%)
Cesárea	90 (24.8%)	153 (42.1%)
Aborto	23 (6.3%)	3 (0.8%)
Fórceps	3 (0.8%)	29 (8.0%)

Se requirió de la utilización de fórceps en 33 pacientes. Las indicaciones de aplicación de los mismos fueron electivos, por baja reserva fetal, profilácticos, expulsivo prolongado, variedad de posición trasversa persistente y variedad de posición occisito sacra persistente. Tabla 6.

Tabla 6. Indicaciones de aplicación de fórceps

Indicación	Diabetes mellitus	Diabetes gestacional
transversa persistente		4 (12.1%)
Occisito sacra persistente		1 (3%)
Baja reserva fetal		2 (6.1%)
Profilácticos		8 (24.2%)
Expulsivo prolongado	1 (3%)	5 (12.5%)
Electivos	3 (9.1%)	9 (27.3%)

Se realizó la resolución vía cesárea en 243 pacientes de nuestra población (66.9%), encontrándose múltiples indicaciones para la misma. Se enumeran en la tabla 7.

Se encontró en las pacientes con diabetes mellitus 24 nacimientos pretérmino (18.8%) mientras que en pacientes con diabetes gestacional 38 nacimientos pretérmino (16.1%)

Se encontraron en las pacientes con diabetes mellitus 10 recién nacidos macrosómicos (7.8%) y en las pacientes con diabetes gestacional 6 recién nacidos macrosómicos (2.5%), 4.9% de los recién nacidos de la población (321)

Se relaciono el hallazgo de glucosa postprandial alterada en por lo menos una ocasión con los recién nacidos macrosómicos de nuestra población encontrando que las madres de 6 (37.5%) de ellos no tuvieron glucosa postprandial alterada, mientras que las madres de 10 (62.5%) de ellos si.

De las pacientes que fueron intervenidas por vía cesárea con indicación de feto probable macrosómico o desproporción cefalopélvica fueron 7 pacientes con diabetes mellitus; de los cuales 71.4% (5) fueron macrosómicos; el 50% de nuestra población de macrosómicos en diabetes mellitus. En la población de diabetes gestacional fueron 8 pacientes de los cuales 3 fueron macrosómicos (34.5%); el 50% de nuestra población de macrosómicos en diabetes gestacional.

Se encontraron como morbilidad perinatal por trauma obstétrico 2 casos reportados, ambos de madres con diabetes gestacional y los dos casos con aplicación de fórceps por periodo expulsivo prolongado. Sin reportarse macrosomía en alguno de los casos. En uno de los casos se presentó laceración

facial y en el segundo fractura de clavícula y temporal, cabe señalar que en este último caso, la madre requirió el uso de insulina para su control glucémico.

Se encontró únicamente un recién nacido con múltiples malformaciones en una paciente con diabetes mellitas de 4 años de evolución en tratamiento con insulina; así como un feto con ventriculomegalia en una paciente con diabetes gestacional. Se encontró un feto con defecto torazo abdominal en una paciente con diabetes mellitus de 7 años de evolución.

Se encontró restricción en el crecimiento intrauterino en 5 pacientes (1.3%). de ellas 3 en pacientes con diabetes mellitus (0.82%) y 2 en pacientes con diabetes gestacional, que requirieron insulina para el control glucémico y que posteriormente se diagnosticaron como diabetes mellitus.

Se encontraron 5 óbitos en la población estudiada, 3 de ellos en diabetes mellitus (2.3%) y 2 en la población con diabetes gestacional (0.84%). Dos de ellos se debieron a causas maternas anatómicas (incompetencia istmo cervical) que provocaron partos inmaduros. Otro caso de diabetes gestacional que requirió de insulina para su control. En un caso de diabetes mellitus se complicó el embarazo con probable cetoacidosis diabética, preeclampsia severa y síndrome de HELLP. Se encontró diagnóstico de polihidramnios en 3 (0.82%) pacientes las cuales tenían diagnóstico de diabetes mellitus y diagnóstico de oligohidramnios en 2 pacientes 1 con diabetes mellitus y 1 con diabetes gestacional

Se hallaron en las diabéticas mellitus complicaciones obstétricas (en general) en 12 pacientes (3.3%) y en las pacientes con diabetes gestacional 27 (7.4%). Las complicaciones obstétricas encontradas en nuestra población fueron; desgarros vaginales en 6 pacientes (1.6%); 2 pacientes con acretismo placentario que requirieron histerectomía obstétrica (0.55%); hemorragia obstétrica asociada a hipotonía uterina 14 pacientes (3.8%); infección y dehiscencia de herida quirúrgica en 4 casos (1.01%); anillo de retracción durante la cesárea 2 (0.55%); desgarro cervical 2 (0.55%); corioamnionitis 3 (0.82%); absceso apendicular roto 1 paciente (0.27%).

Tabla 7.Indicaciones de cesárea

Indicación	Diabetes mellitus	Diabetes gestacional
Electiva	20 (8.2%)	34 (13.9%)
Macrosómico – desproporción cefalopélvica	7 (2.8%)	8 (4.2%)
Preeclampsia	16 (6.5%)	13 (5.3%)
Antecedente de colpoplastía		1 (0.4%)
Postérmino	2 (0.8%)	3 (1.2%)
Gemelar	1 (0.4%)	9 (3.7%)
Iterativa	5 (2.05%)	19 (7.8%)
Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta	2 (0.8%)	3 (1.2%)
Falta de progreso trabajo de parto	6 (2.4%)	8 (4.2%)
Pélvico	3 (1.2%)	10 (4.1%)
Baja reserva fetal	5 (2.05%)	7 (2.8%)
Placenta previa	1 (0.4%)	5 (2.5%)
Cerclaje Benson		1 (0.4%)
RPM pretérmino		1 (0.4%)
RPM criterios de Gibbs positivos	1 (0.4%)	3 (1.2%)
Preinducción fallida	1 (0.4%)	2 (0.8%)
RPM cerviz desfavorable	6 (2.4%)	7 (2.8%)
Transverso		4 (1.6%)
Alteraciones del líquido amniótico	5 (2.05%)	2 (0.8%)
Expulsivo prolongado	1 (0.4%)	3 (1.2%)
Antecedente de miomectomía		3 (1.2%)
Periodo intergenésico corto		1 (0.4%)
Tabique vaginal	1 (0.4%)	
Restricción del crecimiento intrauterino	3 (1.2%)	1 (0.4%)
Pretérmino	1 (0.4%)	1 (0.4%)
VPH y CACU		2 (0.8%)

Se presento punción de duramadre advertida durante el bloqueo peridural en 3 pacientes (0.82%) de nuestra población, dos de ellas (0.55%) con diabetes gestacional y una (0.27%) con diabetes mellitus.

Se encontraron 2 casos (0.55%) de cetoacidosis diabética que ingresaron por descontrol metabólico; uno de ellos conocida ya como diabetes mellitus 1D que se complico con neumonía, insuficiencia cardiaca congestiva y derrame pleural; y el segundo ingresó sin saberse diabética, además de complicarse con preeclampsia severa, síndrome de HELLP y óbito.

Se encontró preeclampsia en 44 (12.2%) pacientes de las cuales, 34 (77.2%) pacientes el diagnostico fue de preeclampsia leve y en 10(22.7%) pacientes fue preeclampsia severa, uno de ellos complicado con probable cetoacidosis diabética, óbito y síndrome de HELLP. Otro con neumonía, insuficiencia cardiaca congestiva y derrame pleural.

El diagnostico de preeclampsia leve se presento en 15 (44.1%) pacientes con diabetes gestacional y en 19 (55.8%) pacientes con diabetes mellitus.

El diagnostico de preeclampsia severa se presento en 4 (40%) pacientes con diabetes gestacional y en 6 (60%) casos de diabetes mellitus.

No se presentaron muertes maternas en la población estudiada.

En nuestro grupo se encontraron 10 (4.2%) pacientes con diabetes gestacional con diagnostico previo de hipertensión arterial y 6 (4.7%) pacientes con diabetes mellitus con hipertensión arterial sistémica crónica. De ellas 2 casos se complicaron con preeclampsia sobreagregada.

En nuestra población se encuentran 6 (4.7%) pacientes con diagnostico de insuficiencia renal crónica, lo que le confiere clase F de White.

El peso al nacimiento se estimo como promedio en diabetes gestacional de 3006 ± 690 grs. y en las pacientes con diabetes mellitus 2578 ± 1426 grs.

El destino del producto de la concepción o del recién nacido al nacimiento se enlista en la tabla 8.

Tabla 8. Destino del producto de la concepción o recién nacido

Destino	Diabetes mellitus	Diabetes gestacional
Alojamiento conjunto	40 (11%)	178 (49%)
UCIN	8 (2.2%)	7 (1.8%)
UCIREN	52 (14.3%)	42 (11.6%)
PATOLOGIA	27 (7.4%)	8 (2.2%)

Se encontró en hijos de mujeres con diabetes mellitus Apgar al minuto promedio de 6.1 y a los 5 minutos de 7.2. Y los hijos de pacientes con diabetes gestacional el Apgar al minuto fue de 7.7 y a los 5 minutos de 8.6.

La reclasificación de pacientes con diabetes gestacional se realiza con curva de tolerancia a la glucosa de 120 minutos y se encontró que 176 pacientes (73.6%) obtuvieron resultado normal, en 41 pacientes (17.2%) el resultado fue anormal y se consideran diabéticas mellitus y 19 pacientes (8.4%) se clasificaron como intolerantes a los carbohidratos.

Este estudio puso de manifiesto que la población de mujeres mexicanas múltiples factores de riesgo para diabetes gestacional; con una prevalencia de 3.2% en nuestra población¹⁷⁹; además de una alta prevalencia de diabetes mellitus en mujeres en edad reproductiva.¹⁶⁹ por lo que en México debe realizarse el tamizaje de glucosa a toda paciente embarazada.

Nuestra población en general tiene como factor de riesgo la etnia (hispano americanas)¹⁷³, edad materna en las pacientes de este estudio mayor de 30 años (30.5 ± 6.5 años en diabetes mellitus y 33 ± 5.3 años en diabetes gestacional); antecedente de óbitos en 4.7% en pacientes con diabetes gestacional y 4% en pacientes con diabetes mellitus.

Nuestras pacientes también muestran como factor de riesgo antecedente de machitos macrosómicos en 8.3% en diabetes mellitus y en diabetes gestacional 11.8%; así como antecedente de hijos malformados previos fueron 3% en diabetes mellitus y en diabetes gestacional 4.1.

Al igual que otros estudios¹⁷⁸, se encontró que la principal causa de morbilidad neonatal es la macrosomia. La macrosomia por lo general se debe a la presencia de hiperglucemia durante la segunda mitad del embarazo⁴⁸, por lo que se debe llevar un control estricto con dieta con restricción de carbohidratos, así como ejercicio y en caso necesario insulina humana.^{56, 58}

De las pacientes que fueron intervenidas por vía cesárea con indicación de feto probable macrosómico o desproporción cefalopélvica fueron 7 pacientes con diabetes mellitus; de los cuales 71.4% (5) fueron macrosómicos; el 50% de nuestra población de macrosómicos en diabetes mellitus. En la población de diabetes gestacional fueron 8 pacientes de los cuales 3 fueron macrosómicos (34.5%); el 50% de nuestra población de macrosómicos en diabetes gestacional.

La prematuridad, en nuestro estudio se encuentra en 18.8% en pacientes con diabetes mellitus y 16.1% en pacientes con diabetes gestacional lo que coincide

con lo encontrado en la literatura en congruencia con informes previos¹⁷⁸ que es de 17%; sin encontrar además diferencias entre el grupo de diabetes pregestacional y gestacional.

En cuanto a muerte fetal in utero, en la literatura es de 0.99%¹⁶⁸, en nuestra población es de 0.84% en pacientes con diabetes gestacional y alta en las pacientes con diabetes mellitus. Además de que las causas reportadas en nuestra población en 2 casos fueron por causas independientes de la diabetes mellitus.

Se encontraron en este estudio baja frecuencia de fetos con malformaciones comparado con la literatura¹⁷⁸ lo que nos puede orientar a que se lleva en el Instituto Nacional de Perinatología un control adecuado en la gran mayoría de las pacientes que llevan su control prenatal en éste.

Se encontró polihidramnios y oligohidramnios en baja frecuencia en nuestra población al compararse con la literatura¹⁷⁸ en donde se ha asociado con el tipo de diabetes mellitus y el tiempo de evolución de la misma.

Se presentó cetoacidosis diabética en 2 casos, uno de ellos ya diagnosticado como diabetes clase 1D de White y el otro con diabetes subyacente desconocida hasta su ingreso, lo que coincide con la literatura al evidenciar que la diabetes tipo 1 en el embarazo se diagnostica típicamente por un episodio de hiperglucemia, cetoacidosis o deshidratación, ya que el embarazo temprano puede provocar inestabilidad en el control glucémico en pacientes con diabetes oculta.¹⁷⁰

La frecuencia de preeclampsia en la literatura se reporta aproximadamente del 20%¹⁷⁸, en este estudio, fue de 12.2%, con predominio de preeclampsia leve en estos casos y sin complicaciones maternas importantes. En el grupo de preeclampsia severa, dos casos se complicaron con descontrol glucémico importante, en uno de ellos con insuficiencia cardíaca congestiva y derrame pleural y en otros con síndrome de HELLP.

La frecuencia de cesáreas es alta, 66.9%(24.8% en pacientes con diabetes mellitus y 42.1% en pacientes con diabetes gestacional); sin embargo, es

comparable con otros estudios en población mexicana ¹⁷⁸ Llama la atención en nuestro estudio, que la causa principal fueron cesáreas electivas en 8.2% en pacientes con diabetes mellitus y 13.9% en pacientes con diabetes gestacional.

Según la literatura la resolución por cesárea en pacientes con diabetes mellitus es de 51.3% y con diabetes gestacional de 34.4% ¹⁸⁰ coincidiendo con nuestro estudio que tanto la diabetes mellitus como la diabetes gestacional incrementan el riesgo de cesárea, independiente del efecto del peso al nacimiento.

Los recién nacidos macrosómicos en nuestro estudio, hijos de madres con diabetes mellitus (10) y que se realizó cesárea para su resolución, fueron diagnosticados prenatalmente únicamente el 50%, los demás se resolvieron por cesárea por otras causas obstétricas.

En cuanto a la fisiopatología de la diabetes gestacional existen puntos oscuros ¹⁶⁹, se ha contemplado que al momento del diagnóstico se pueda tratar de una diabetes pregestacional no diagnosticada, el desenmascaramiento de una anomalía metabólica compensada o la consecuencia directa del metabolismo materno alterado que en conjunción con los cambios fisiológicos del embarazo repercute a la resistencia a la insulina y diabetes gestacional. Esto es evidente en nuestro estudio al reconocer, posterior a la resolución del embarazo, con reclasificación con curva de tolerancia a la glucosa de 120 minutos, a un 17.2% de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus y 8.4% como intolerantes a los carbohidratos. Y 73.6% revirtieron hacia la normoglicemia.

Según la literatura ¹⁶⁹ 98% de las pacientes con diabetes gestacional revierte a la normoglicemia, 40 a 50% desarrollarán diabetes mellitus en los siguientes 20 años.

La recurrencia de diabetes gestacional fue del 14.4% en la población estudiada, muy baja con lo reportado en la literatura que es de hasta 90%. ¹⁶⁹

Por la alta morbimortalidad perinatal en mujeres con diabetes mellitus asociada al embarazo, es importante establecer el control estricto de dichas pacientes, de

preferencia desde la etapa preconcepcional e incluir en su tratamiento un plan de alimentación, un plan de actividad física e insulina de ser requerida.

va.

1. Weiss PA, Hoffman H. Intensified conventional insulin therapy for the pregnant diabetic patient. *Obstet Gynecol* 1984; 64:629
2. Catalano PM, Tyzbit ED, Wolfe RR, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264:E60.
3. Catalano PM, Huston L, Amini SB, et al. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:903.
4. Buchanan TZ, Metzger BE, Freinkel N, et al. Insulin sensitivity and beta cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1008.
5. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985; 34:380.
6. White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med* 1949; 7:609.
7. Diamond MP, Reece EA, Caprios L, et al. Impairment of counter regulatory hormone responses to hypoglycemia in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:70.
8. Rosenn BM, Miodovnik M, Khoury JC, et al. Counter regulatory hormonal responses to hypoglycemic during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 87:568.
9. McManus RM, Ryan EA. Insulin requirements in insulin-dependent and insulin-requiring GDM women during the final month of pregnancy. *Diabetes Care* 1992; 15:1323.
10. Schmitz O, Klebe J, Moller J, et al. In vivo insulin action in type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnant women as assessed by the insulin clamp technique. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:877.
11. Jansson T, Powell TL. Glucose transport and GLUT1 expression are upregulated in placentas from pregnancies complicated by severe diabetes. *Placenta* 1997; 18:A30.
12. Sims EAH, Calles-Escadon J. Classification of diabetes: a fresh look for the 1990s? *Diabetes Care* 1990; 13:1123.
13. Steel JM, Irvine WJ, Clark BJ. The significance of pancreatic islet cell antibody and abnormal glucose tolerance during pregnancy. *J Clin Lab Immunol* 1980, 4:83.
14. Ginsberg-Fellner F, Mark EM, Nechemias C, et al. Autoantibodies to islet cells: comparison of methods. *Lancet* 1982, 2:1218.
15. Catalano PM, Tyzbit ED, Sims EAH. Incidence and significance of islet cell antibodies in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1990; 13:478.
16. Ward WK, Johnson CLW, Beard JC, et al. Abnormalities of islet beta cell function, insulin action and fat distribution in women with histories of gestational diabetes: relationship to obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:1039.
17. Catalano PM, Bernstein IM, Wolfe RR, et al. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 166:1255.
18. Ryan EA, Imes S, Liu D, et al. Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes* 1995; 44:506.
19. Yen SCC, Tsai CC, Vela P. Gestational diabetogenesis: quantitative analysis of glucose-insulin interrelationship between normal pregnancy and pregnancy with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1971, 111:792.
20. Fisher PM, Sutherland HW, Bewsher PD. The insulin response to glucose infusion in gestational diabetes. *Diabetologia* 1980; 19:14.

21. Xiang AH, Peters RH, Trigo E, et al. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48:848.
22. Catalano PM, Roman-Drago N, Amini SB, Sims EAH. Longitudinal changes in body composition and energy balance in lean women with normal and abnormal glucose tolerance during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:156.
23. Garvey WT, Maianu L, Hancock JA, et al. Gene expression of GLUT4 in skeletal muscle from insulin-resistance patients with obesity, IGT, GDM, and NIDDM. *Diabetes* 1992; 41:465.
24. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, et al. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 1999; 48:1807.
25. Sivan E, Homoko CJ, Chen X, et al. Effect of insulin in fat metabolism during and after normal pregnancy. *Diabetes* 1999; 44:384.
26. Catalano PM, Roma NM, Tyzbir ED, et al. Weight gain in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1993; 81:523.
27. Landon MB, Gabbe SG. Fetal surveillance in the pregnancy complicated by diabetes mellitus. In Landon MB: *Clinics in Perinatology*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1993, pp 20, 549.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Perinatal mortality and congenital malformations in infants born to women with insulin dependent diabetes. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39:363.
29. Salversen DR, Brudenell MJ, Nicholaides KH. Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1987.
30. Madsen H. Fetal oxygenation in diabetic pregnancy. *Dan Med Bull* 1986; 33:64.
31. Nylund L, Lunell NO, Lewander R, et al. Uteroplacental blood flow in diabetic pregnancy: measurements with indium 113m and a computer linked gamma camera. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:298.
32. Kitzmiller JL, Phillippe M. Hyperglycemia hypoxia, and fetal acidosis in Rhesus monkeys. Presented at the 28th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, St. Louis, MO, March, 1981.
33. Phillips AF, Dubin JW, Matty PJ, et al. Arterial hypoxemia and hyperinsulinemia in the chronically hyperglycemia fetal lamb. *Pediatr Res* 1982; 16:653.
34. Shelley HJ, Bassett JM, Milner RD: Control of carbohydrate metabolism in the fetus and newborn. *Br Med Bull* 1975; 31:37.
35. Carson BS, Philipps AF, Simmons MA, et al. Effects of a sustained insulin infusion upon glucose uptake and oxygenation of the ovine fetus. *Pediatr Res* 1980; 14:147.
36. Albert TJ, Landon MB, Wheller JJ, et al. Prenatal detection of fetal anomalies in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1424.
37. Mills JL, Knopp RH, Simpson JP, et al. Lack of relations of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *N Engl J Med* 1988; 318:671.
38. Eriksson U. The pathogenesis of congenital malformations in diabetic pregnancy. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11:63.
39. Reece EA, Hobbins JC. Diabetic embryopathy: pathogenesis, prenatal diagnosis and prevention. *Obstet Gynecol Surv* 1986; 41:325.
40. Koppe J, Smoremborg-School M. Diabetes, congenital malformations and HLA types. In Listen E, Band H, Frus-Hansen B: *Intensive Care in the Newborn*. Vol 4. Newark,

- Masson Publishing, 1983, p 15.
41. Simpson JL, Mills J, Ober C, et al. DR3+ and DR4+ diabetes women have increased risk for anomalies [abstract 3901]. Presented at the 37th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation. St. Louis, MO, 1990.
 42. Freinkel N, Lewis NJ, Akazawa S, et al. The honeybee syndrome: implication of the teratogenicity of mannose in rat embryo culture. *N Engl J Med* 1984; 310:223.
 43. Goldman AS, Baker L, Piddington R, et al. Hyperglycemia-induced teratogenesis is mediated by a functional deficiency of arachidonic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82:8227.
 44. Pinter E, Reece EA. Arachidonic acid prevents hyperglycemia-associated yolk sac damage and embryopathy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 166:691.
 45. Pinter E, Reece EA, Leranthe CZ, et al. Yolk sac failure in embryopathy due to hyperglycemia ultrastructural analysis of yolk sac differentiation associated with embryopathy in rat conceptuses under hyperglycemic conditions. *Teratology* 1986; 33:73.
 46. Eriksson NJ. Protection by free oxygen radical scavenging enzymes against glucose-induced embryonic malformations in vitro. *Diabetologia* 1991; 34:325.
 47. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, et al. Macrosomia-maternal characteristics and infant complications. *Obstet Gynecol* 1985; 66:185.
 48. Reiher H, Fuhrmann K, Noack S, et al. Age-dependent insulin secretion of the endocrine pancreas in vitro from fetuses of diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1983; 6:446.
 49. Fallucca F, Gargiulo P, Troili F, et al. Amniotic fluid insulin, C-peptide concentrations and fetal morbidity in infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:534.
 50. Krew MA, Kehl RJ, Thomas A, Catalano PM. Relationship of amniotic fluid C-peptide levels to neonatal body composition. *Obstet Gynecol* 1994; 84:96.
 51. Brans YW, Shannon DL, Hunter MA, et al. Maternal diabetes and neonatal macrosomia, III. Neonatal anthropometric measurements. *Early Hum Dev* 1983; 8:297.
 52. Modanlou HD, Komatsu G, Dorchester W, et al. Large-for gestational age neonates: anthropometric reasons for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 1982; 60:417.
 53. Gabbe SG, Mestman JH, Freeman RK, et al. Management and outcome of pregnancy in diabetes mellitus, class B-R. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129:723.
 54. Kitzmiller JL, Gloherty JP. Diabetic pregnancy and perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131:560.
 55. Roversi GD, Gargiulo M. A new approach to the treatment of diabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:567.
 56. Jovanovic L, Druzin M, Peterson CM. Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin-dependent diabetic women as compared with normal control subjects. *Am J Med* 1981; 72:921.
 57. Landon MB, Gabbe SG, Piana R, et al. Neonatal morbidity in pregnancy complicated by diabetes mellitus: predictive value of maternal glycemic profiles. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1089.
 58. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed CF, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birthweight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:103.
 59. Catalano PM, Tyzbit ED, Allen SR, et al. Evaluation of fetal growth by estimation of body composition. *Obstet Gynecol* 1992; 79:46.
 60. Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Factors affecting fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1459.
 61. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. *Diabetes* 1998; 21(Suppl 2):142.
 62. Pettitt DJ, Nelson RG, Saad MF, et al. Diabetes and obesity in the offspring of Pima

- Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* 1993; 16:310.
63. Soler NG, Soler SM, Malins JM. Neonatal morbidity among infants of diabetic mothers. *Diabetes Care* 1978; 1:340.
64. Kuhl C, Anderson GE, Brandt NJ, et al. Metabolic events in infants of diabetic mothers during first 24 hours after birth. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71:19.
65. Bourbon JR, Farrell PM. Fetal lung development in the diabetic pregnancy. *Pediatr Res* 1985; 19:253.
66. Smith BT, Giroud CJP, Robert M. Insulin antagonism of cortisol action on lecithin synthesis by cultures of fetal lung cells. *J Pediatr* 1975; 87:953.
67. Smith BT. Pulmonary surfactant during fetal development and neonatal adaptation: Hormonal control. In Robertson B, Van Golde LMB, Batenburg JJ: *Pulmonary Surfactant*. Amsterdam, Elsevier, 1985, p 357.
68. Post M, Barsoumian A, Smith BT. The cellular mechanisms of glucocorticoid acceleration of fetal lung maturation. *J Biol Chem* 1986; 261:2179.
69. Carlson KS, Smith BT, Post M. Insulin acts on the fibroblast to inhibit glucocorticoid stimulation of lung maturation. *J Appl Physiol* 1984; 57:1577.
70. Dudley DKL, Black DM. Reliability of lecithin/sphingomyelin ratios in diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66:521.
71. Kjos SL, Walther F. Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers: predictive value of lung maturation tests. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:898.
72. Mimouni F, Miodovnik M, Whittset J, et al. Respiratory distress syndrome in infants of diabetic mothers in the 1980s: no direct adverse effect of maternal diabetes with modern management. *Obstet Gynecol* 1987; 69:191.
73. Tsang RC, Chen I-W, Friedman MA, et al. Parathyroid function in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1975; 86:399.
74. Mimouni F, Miodovnik M, Tsang RC, et al. Decreased amniotic fluid magnesium concentration in diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 69:12.
75. Widness JA, Cowett RM, Coustan DR, et al. Neonatal morbidities in infants of mothers with glucose intolerance in pregnancy. *Diabetes* 1985; 34(Suppl 2):61.
76. Ylinen K, Raivio K, Teramo K. Haemoglobin Alc predicts the perinatal outcome in insulin-dependent diabetic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88:961.
77. Shannon K, Davis JC, Kitzmiller JL, et al. Erythropoiesis in infants of diabetic mothers. *Pediatr Res* 1986; 30:161.
78. White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med* 1949; 7:609.
79. Summary and Recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes* 1985; 34(Suppl 2):123.
80. Summary and Recommendations of the Third International Workshop Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes* 1991; 40(Suppl 2):197.
81. Gabbe SG, Mestman JH, Freeman RK, et al. Management and outcome of class A diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127:465.
82. Selby JV, Fitzsimmons SC, Newman JM, et al. The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy. *JAMA* 1990; 263:1954.
83. Gordon M, Landon MB, Samuels P, et al. Perinatal outcome and long-term follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy (class F). *Obstet Gynecol* 1996; 87:401.
84. Kitzmiller JL, Brown ER, Phillippe M, et al. Diabetic nephropathy and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:741. 1981.
85. Reece EA, Coustan DR, Hayslett JP, et al. Diabetic nephropathy: pregnancy performance and fetomaternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:56.

86. Kitzmiller JP. Diabetic nephropathy. In Reece EA, Coustan DR: Diabetes Mellitus in Pregnancy. Principles and Practice. New York, Churchill Livingstone, 1988, p 489.
87. Rosenn BM, Miodovnik M, Khoury JC, et al. Outcome of pregnancy in women with diabetic nephropathy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:S631.
88. Ogburn PL Jr, Kitzmiller JL, Hare JW, et al. Pregnancy following renal transplantation in class T diabetes mellitus. *JAMA* 1956; 255:911.
89. Carstensen LL, Frost-Lansen K, Fulgeberg S, Nerup J. Does pregnancy influence the prognosis of uncomplicated insulin-dependent diabetes? *Diabetes Care* 1982; 5:1.
90. Klein BEK, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990; 13:34.
91. Rosenn B, Miodovnik KM, Kranias G, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1214.
92. Horvat M, Maclear H, Goldberg L, Crock CW. Diabetic retinopathy in pregnancy: a 12 year prospective study. *Br J Ophthalmol* 1980; 64:398.
93. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. Managing diabetes and pregnancy. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 1988; 11:113.
94. Moloney JBM, Drury MI. The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1982; 93:745.
95. Phelps RL, Sakol P, Metzger BE, et al. Changes in diabetic retinopathy during pregnancy, correlations with regulation of hyperglycemia. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:1806.
96. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995; 18:631.
97. Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, et al. Macular edema and pregnancy in insulin dependent diabetes. *Am J Ophthalmol* 1984; 97:154.
98. Gordon MC, Landon MB, Boyle J, et al. Myocardial infarction during pregnancy in a patient with class R/F diabetes mellitus: a case report and review of literature on class H IDDM. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51:437.
99. Hare JW. Maternal complications. In Hare JW: Diabetes Complicating Pregnancy. The Joslin Clinic Method. New York, Alan R Liss, 1989, p 96.
100. Stephenson MJ. Screening for gestational diabetes mellitus: a critical review. *J Fam Pract* 1993; 37:277.
101. O'Sullivan JB: Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 1982; 248:949.
102. Dornhorst A, Rossi M. Risk and prevention of type 2 diabetes in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:B43.
103. Coustan DR, Nelson C, Carpenter NW, et al. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population based study. *Obstet Gynecol* 1989; 73:557.
104. Summary and Recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes* 1991; 40:197.
105. ACOG Technical Bulletin Number 200. Diabetes and Pregnancy, December, 1994.
106. Periodic Health Examination, 1992 update 1. Screening for gestational diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 1992; 147:435.
107. Naylor CD. Diagnosing gestational diabetes mellitus: is the gold standard valid? *Diabetes Care* 1989; 12:565.
108. Sermer M, Naylor CD, Gore DJ, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:146.
109. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, et al. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:607.

110. Gabbe SG. The gestational diabetes mellitus conferences. *Diabetes Care* 1998; 21:B1.
111. Coustan DR, Widness JA, Carpenter NW, et al. Should the fifty-gram, one-hour plasma glucose screening test be administered in the fasting or fed state? *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:1031.
112. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, et al. Impact of time since last meal on the gestational glucose challenge test. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:607.
113. Landon MB. Gestational diabetes mellitus: screening and diagnosis. *Lab Med* 1990; 21:527.
114. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:768.
115. Sacks DA, Abu-Fadil S, Greenspoon J, et al. Do the current standards for glucose tolerance testing in pregnancy represent a valid conversion of O'Sullivan's original criteria? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:638.
116. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, et al. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 1993; 269:609.
117. Landon MB, Gabbe SG: Insulin treatment of the pregnant patient with diabetes mellitus. In Reece EA, Coustan DR. *Diabetes Mellitus and Pregnancy*. New York, Churchill Livingstone, 1995, p 173.
118. Kitzmiller JL, Main EK, Ward B, et al. Insulin lispro and the development of proliferative retinopathy during pregnancy. *Diabetes Care* 1999; 22:873.
119. Buchbinder A, Miodovnik M, McElvy S, et al. Is insulin lispro a culprit in the progression of diabetic retinopathy during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1162.
120. Coustan DR, Reece EA, Sherwin RS, et al. A randomized clinical trial of the insulin pump versus intensive conventional therapy in diabetic pregnancy. *JAMA* 1986; 255:631.
121. Gabbe SG, Holing E, Temple P, et al. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1283.
122. The American Diabetes Association. Principles of Nutrition and Dietary Recommendations for Individuals with Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1979; 28:1027.
123. Rayburn WF, McKean HE: Maternal perception of fetal movement and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1980; 56:161.
124. Holden KP, Jovanovic L, Druzin M, et al. Increased fetal activity with low maternal blood glucose levels in pregnancies complicated by diabetes. *Am J Perinatol* 1984; 1:161.
125. Sadovsky E, Brjejski A, Mor-Yosef S, et al. Fetal activity in diabetic pregnancy. *J Fetal Med* 1983; 3:1.
126. Landon MB, Gabbe SG, Sachs L. Management of diabetes mellitus and pregnancy: a survey of obstetricians and maternal-fetal specialists. *Obstet Gynecol* 1990; 75:635.
127. Barret JM, Salyer SL, Boehm FH. The non-stress test: an evaluation of 1000 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:153.
128. Miller JM, Horger EO. Antepartum heart rate testing in diabetic pregnancy. *J Reprod Med* 1985; 30:515.
129. Landon MB, Gabbe SG, Bruner JP, Ludmir J. Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancy complicated by insulin dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1989; 73:961.
130. Johnstone FD, Steel JM, Haddad NG, et al. Doppler umbilical artery flow velocity waveforms in diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99:135.
131. Milunsky A, Alpert E, Kitzmiller JL, et al. Prenatal diagnosis of neural tube defects VIII. The importance of serum alpha-fetoprotein screening in diabetic pregnant women. *Am*

- J Obstet Gynecol 1982; 142:1030.
132. Greene MF, Benacerraf B. Prenatal diagnosis in diabetic gravidas: utility of ultrasound and MSAFP screening. *Obstet Gynecol* 1991; 77:420.
133. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:476.
134. Tamura RK, Shabbagha RE, Depp R, et al. Diabetic macrosomia: accuracy of third trimester ultrasound. *Obstet Gynecol* 1986; 67:828.
135. Landon MB, Mintz MG, Gabbe SG. Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large-for-gestational age infant in pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:115.
136. Cousins L. Pregnancy complications among diabetic women: review 1965–1985. *Obstet Gynecol Surv* 1987; 42:140.
137. Kjos S, Henry O, Montoro M, et al. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:611.
138. Levine AB, Lockwood CJ, Brown B, et al. Sonographic diagnosis of the large for gestational age fetus at term: does it make a difference? *Obstet Gynecol* 1992; 79:55.
139. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, et al. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA* 1996; 276:1480.
140. Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 1985; 6:762.
141. Benedetti TJ, Gabbe SG: Shoulder dystocia. a complication of fetal macrosomia and prolonged second stage of labor with midpelvic delivery. *Obstet Gynecol* 1978; 52:526.
142. Mumford MI, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Alternative therapies for the management of gestational diabetes. *Clin Perinatol* 1993; 20:619.
143. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Nutritional management of the obese gestational diabetic pregnant women. *J Am Coll Nutr* 1992; 11:246.
144. Algert S, Shragg P, Hollingsworth DR. Moderate caloric restriction in obese women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1985; 65:487.
145. Magee MS, Knopp RH, Benedetti TJ. Metabolic effects of 1200 kcal diet in obese pregnant women with gestational diabetes. *Diabetes* 1990; 39:324.
146. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, et al. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991; 325:911.
147. Knopp RH, Magee MS, Raisys V, et al. Hypocaloric diets and ketogenesis in the management of obese gestational diabetic women. *J Am Coll Nutr* 1991; 10:649.
148. Peterson CM, Jovanovic-Peterson L. Percentage of carbohydrate and glycemia response to breakfast, lunch, and dinner in women with gestational diabetes. *Diabetes* 1991; 40(Suppl 2):172.
149. Jovanovic L. American Diabetes Association's Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus: Summary and Discussion. *Therapeutic Interventions. Diabetes Care* 1998; 2(Suppl 2):B131.
150. Goldberg J, Franklin B, Lasser L, et al. Gestational diabetes: impact of home glucose monitoring on neonatal birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:546.
151. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EMJ, et al. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1036.
152. Metzger BE, Coustan DR. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21:B161.
153. Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, et al. Glycemic control in gestational diabetes mellitus—how tight is tight enough; small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:645.

154. Buchanan TA, Kjos S, Schafer U, et al. Utility of fetal measurements in the management of GDM. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 2):B99.
155. Bung P, Artal R, Khodiguian N, Kjos S. Exercise in gestational diabetes: an optional therapeutic approach? *Diabetes* 1991; 40(Suppl 2):182.
156. Langer O, Conway D, Berkus M, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343:1134.
157. Girz BA, Divon MY, Merkatz IR. Sudden fetal death in women with well controlled, intensively monitored gestational diabetes. *J Perinatol* 1992; 12:229.
158. Lurie S, Insler V, Hagay Z. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patient class A2. *Am J Perinatol* 1996; 13:293.
159. Molsted-Pedersen L. Pregnancy and diabetes, a survey. *Acta Endocrinol* 1980; 94(Suppl):13.
160. Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, et al. Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Care* 1983; 6:219.
161. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al. Elevated maternal HbA1 in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981; 304:1331.
162. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. Preconception management of diabetes continued through early pregnancy prevents the excess frequency of major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *JAMA* 1991; 265:731.
163. Ylinen K, Aula P, Stnman UH, et al. Risk of minor and major fetal malformations in diabetics with high haemoglobin A1c values in early pregnancy. *BMJ* 1984; 289:345.
164. Greene MF. Prevention and diagnosis of congenital anomalies in diabetic pregnancies. *Clin Perinatol* 1993; 20:533.
165. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 417:1.
166. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects; results of the medical research council vitamin study. *Lancet* 1991; 338:131.
167. Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(suppl 1):5-19.
168. Forsbach G, Castillo N, Campos E, et al. Macrosomia y óbito. Relación con diabetes materna. *Ginec Obst Mex* 1995;63:499-501
169. Zúñiga GS. Diabetes y embarazo. *Ginec Obstet Mex* 1998; 66:221-226.
170. Donoso, E., Espinoza, R. Diabetes y Embarazo. *Boletín Escuela Medicina de la Pontificia Universidad Católica*, 1992; 21:49-52
171. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus Position Statement. *Diabetes Care* 2002; 25 Suppl 1: S94-6.
172. Frienkel, N., Hadden, D. Summary and recommendations of the second international workshop-conference in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34:123-126.
173. Simpson JL, Elias S, Martin AO, et al. Diabetes in pregnancy, Northwestern University Series (1977-1981). I. Prospective study of anomalies in offspring of mothers with diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:263.

174. Mills J, Simpson JL, Drisoll SG, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988; 319:1617
175. Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Maternal carbohydrate metabolism and its relationship to fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1464.
176. Caruso A, Paradisi G, Ferrazzani S, et al. Effect of maternal carbohydrate metabolism on fetal growth. *Obstet Gynecol* 1998; 92:8.
177. Stevenson DK, Bartoletti AL, Ostrander CR, et al. Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infants as an index of bilirubin production. II. Infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1979; 94:956.
178. Sandoval T. Morbimortalidad perinatal en mujeres con diabetes mellitus y embarazo. *Ginec Obst Mex* 1995; 63:181.
179. Forsbach G. Morbilidad materna y fetal en un grupo de mujeres con diabetes gestacional. *Ginec Obst mex* 1999; 67:272.
180. Remsberg KE, Irwin LS, McKeown RE, et al. Diabetes in pregnancy an cesarean delivery. *Diabetes Care* 1999; 2: 1561