



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES GESTACIONAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

JESSICA CONCEPCIÓN RAMÍREZ DÍAZ

TUTORA: Mtra. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ

MÉXICO, D.F.

2015



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.

AGRADECIMIENTOS

A mis papás: Por ser mi ejemplo, gracias por todo su apoyo en la vida, espero que ésta sea la recompensa a tantos desvelos y años de entrega. Por enseñarme el valor de la responsabilidad, por alentarme a ser lo que quiero y ser como soy, este sueño es compartido. Los amo.

Memo: Por ser mi cómplice, mi mejor amigo, mi guardián, gracias por compartir tu sabiduría, estoy orgullosa de ti. Siempre juntos.

Alain: Por todo el apoyo en la vida y sobre todo en la escuela, siempre a mi lado, con altas y bajas pero juntos, gracias por tu tiempo, comprensión, paciencia y amor. Te amo.

Mama Cony: Porque eres un ejemplo a seguir, gracias por estar siempre pendiente. Gracias por todo tu cariño y oraciones. Te quiero muchísimo.

Tío Raúl: Porque siempre has visto por mí, gracias por el apoyo, por las enseñanzas y por tu cariño.

Familia Rivera Díaz: Porque son muy importantes en mi vida, han estado siempre listos para ayudarme y me han demostrado su cariño. Los quiero mucho

Familia Ramírez Torres: Por ayudarme cuando lo necesite y brindarme su cariño. Los quiero mucho

Fanny: Que sin tu compañía nada de esto hubiera sido igual, siempre caminando de la mano para terminar este sueño juntas, te quiero.

Gracias Mtra. Claudia Mejía, por su tiempo dedicado, por guíarme y compartirme sus conocimientos.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES GESTACIONAL.

INTRODUCCIÓN	6
CAPÍTULO I INSULINA	7
Estructura	7
Síntesis y Secreción	8
Mecanismos de Acción	10
Receptor de Insulina	12
Regulación del Transporte de Glucosa	14
Resistencia a la Insulina	15
CAPÍTULO II CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO	20
Sistema Cardiovascular	20
Aparato Urinario	23
Tracto Gastrointestinal	25
Sistema Nervioso Central y Periférico	28
Sistema Respiratorio	28
Piel	29
Glándulas Endócrinas	30
Metabolismo	31
CAPÍTULO III DIABETES GESTACIONAL	39
Definición	39
Epidemiología	39
Fisiopatología de la Diabetes Gestacional	41
Factores Extrapancreáticos	41
Factores Intrapancreáticos	43
CAPÍTULO IV COMPLICACIONES MATERNOFETALES	51
Efectos fetales	54

Efectos Maternos	61
CAPÍTULO V FACTORES DE RIESGO	64
CAPÍTULO VI DIAGNÓSTICO Y TAMIZAJE	69
CAPÍTULO VII TRATAMIENTO	73
Determinaciones de Glucosa	73
Dieta y Ejercicio	74
Aplicación de Insulina	75
Hipoglucemiantes Órales	78
Resolución Obstétrica	81
CONCLUSIONES	83
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estructura de la insulina.....	7
Figura 2: Síntesis de la insulina	9
Figura 3: Estructura del receptor insulina	13
Figura 4 Activación de la vía de la PI3K/Akt por la insulina. Esta vía representa el principal mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo.....	15
Figura 5: Defecto en la unión de insulina a su receptor	16
Figura 6: Resistencia a la insulina por la inhibición del transporte de glucosa estimulado por la insulina	17
Figura 7: Esquema de la alteración del sustrato del receptor de insulina-2(IRS-2) que puede disminuir la masa de células b y, por lo tanto, la capacidad de secreción de insulina	45
Figura 8: La teoría del “ahorro” demuestra que el aporte calórico deficiente durante la vida fetal condiciona a padecer diabetes mellitus durante la gestación y en una época posterior.....	46
Figura 9: Cambios celulares que contribuyen a la resistencia a la insulina...48	
Figura 10: recién nacido macrosómico, hijo de madre diabética gestacional.....	58
Figura 11: recién nacido con dificultad respiratoria e hiperbilirrubinemia.....	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Modificaciones en el sistema vasculae de la gestante con implicaciones en la farmacocinética de medicamentos	22
Tabla 2: Modificaciones de la depuración, concentraciones y fracción libre de las drogas antiepilépticas en el embarazo.	27
Tabla 3: Valores de gases arteriales durante el embarazo.....	29
Tabla 4: Sustancias implicadas en la resistencia a la insulina.....	37
Tabla 5: Resumen de cambios por órganos y sistemas	37
Tabla 6: Complicaciones materno-fetales asociadas con Diabetes Gestacional.....	52
Tabla 7: Principales malformaciones en pacientes con diabetes antes de la semana 20 de gestación.....	56
Tabla 8: Criterios diagnósticos para Diabetes Gestacional.....	72

INTRODUCCIÓN

La diabetes gestacional es una alteración en el metabolismo de los carbohidratos que se manifiesta por hiperglucemia. Ésta se descubre por primera vez durante un embarazo. Por lo regular este trastorno desaparece después del parto y por ello se considera un periodo de anormalidad condicionado por la gestación.¹

La frecuencia de la diabetes gestacional se ha duplicado en la última década, lo cual se atribuye al incremento de la obesidad y su asociación con el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2. La diabetes gestacional aparece, sobre todo, en mujeres con factores de riesgo fácilmente identificables, quienes por los cambios propios de su embarazo elevan la resistencia a la insulina y sus cifras de glucosa, lo que repercute en el desarrollo de su hijo y puede ser causa de macrosomía entre otras complicaciones.

Los cambios en la fisiología materna durante la primera mitad del embarazo se deben al mayor almacenamiento de energía, lo cual es más evidente en el tejido graso, que a partir casi del final del segundo trimestre tiene ajustes para que esta energía sea liberada y pueda ser derivada al feto en formación. En este periodo se pueden identificar diversas sustancias producidas por la placenta que actúan a nivel intracelular bloqueando el efecto de la insulina. El tratamiento se basa en dieta, ejercicio e insulina, si uno de estos recursos logra normalizar la glucemia, el riesgo para la madre y su hijo disminuye, aunque no llegue a cifras de la población no diabética.

En sentido estricto la diabetes gestacional no altera la organogénesis, puesto que la hiperglucemia aparece casi al final del segundo trimestre del embarazo. En cambio, el riesgo de teratogénesis se debe más a la diabetes pregestacional, del tipo 1 o 2 que podrían no ser identificadas hasta etapas muy tardías, en las que el feto ya pudo haber sido afectado.²

CAPÍTULO I: INSULINA

ESTRUCTURA

La insulina es una hormona peptídica producida y secretada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas y regula muchos de los procesos vitales en los mamíferos.³

Tiene un peso molecular aproximado de 6000 daltones. Está formada por 2 cadenas polipeptídicas, la cadena α formada por 21 aminoácidos (aa) y la cadena β constituida por 30, estas cadenas están conectadas por 2 enlaces disulfuro intermoleculares entre el aminoácido 7 de cada una de las cadenas y el 20 de la cadena α con el 19 de la cadena β y un enlace intramolecular en la cadena α , entre los aminoácidos 6 y 11. En la figura 1 se muestra de manera esquemática la estructura de la insulina.⁴

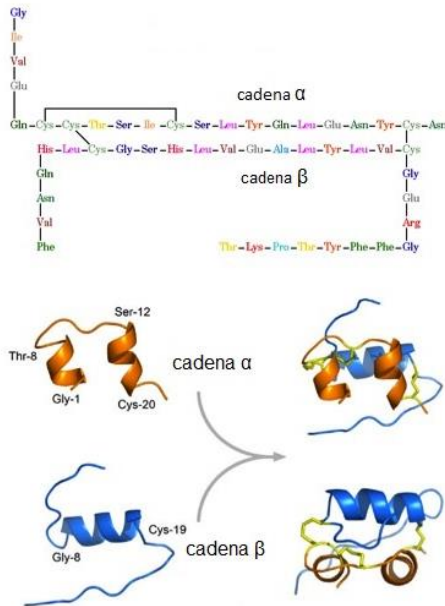


Figura 1: Estructura de la insulina

SÍNTESIS Y SECRECIÓN

Los islotes de Langerhans fueron descritos por primera vez en 1869 por Paul Langerhans, sin embargo, no se les asignó una función endocrina hasta 1889, cuando los clásicos experimentos de Minkowsky y Von Mering establecieron la relación entre éstos y el metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes. En el páncreas existen alrededor de un millón de islotes que representan sólo el 2% de la masa de células pancreáticas. Dentro de los islotes se distinguen cuatro tipos celulares: células A o α , células B o β , células D o δ y células PP o F, que presentan una organización tridimensional con un núcleo central de células β rodeado por el resto de las células endocrinas. En ellos hay alrededor de 1.000 a 3.000 células, siendo las β alrededor del 60%, las α un 20-25% y menos de 10 % restante corresponden a células generadoras de somatostatina y polipéptido pancreático δ (delta y PP); hay contacto directo entre células β y las demás células de los islotes, generándose una interacción autocrina entre ellas. Cada una de las hormonas insulares es capaz de influir en la secreción de las restantes. Así, la somatostatina (SS) suprime la secreción de las otras tres.

La insulina es sintetizada por las células β del islote pancreático, como una preprohormona que es procesada después de su traducción, para dar una molécula biológicamente activa. El precursor de la insulina es una cadena polipeptídica de 9000 daltones, llamado proinsulina. El producto inmediato de la traducción del RNA mensajero (RNAm) de la proinsulina, es un péptido de 11,500 daltones. Este precursor ha sido llamado preproinsulina; el cual consta de un péptido señal de 24 aa, seguido por la cadena β , un péptido conector (péptido C) que contiene cerca de 30 aa y finalmente la cadena α . (Fig.2).

La preproinsulina recién sintetizada y empacada dentro de gránulos secretores, es procesada durante su viaje a través del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. El péptido señal actúa como una contraseña que dirige el transporte de la proteína naciente desde los ribosomas hasta el retículo endoplásmico (RE). Este proceso involucra la interacción con una partícula de reconocimiento citosólica (SRP), la cual causa una asociación del complejo proteína-ribosoma, con el receptor a SRP presente en el RE, durante esta transferencia, una peptidasa remueve el péptido señal, convirtiendo la preproinsulina en proinsulina. La proinsulina se mueve a través de la formación de vesículas, desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi. La conversión de insulina y péptido C, tiene lugar en el complejo de Golgi por efecto de dos endopeptidasas. El péptido C es co-secretado con la insulina.⁴

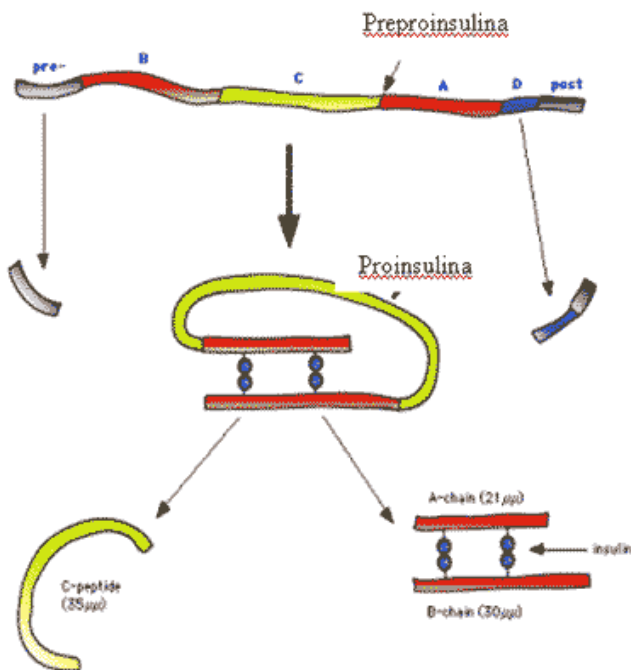


Figura 2: Síntesis de la insulina

La insulina suprime la secreción de glucagón. El glucagón estimula la secreción de insulina y SS y, cada una de ellas, es capaz de suprimir su propia

secreción (acción autocrina). La actividad celular se controla y regula por la acción de nutrientes, otros péptidos y señales paracrinas, igualmente una innervación simpática y parasimpática también ejerce acciones sobre el islote.⁵

MECANISMOS DE ACCIÓN

La insulina es la encargada de mantener estable la concentración de glucosa en el plasma, acción que se realiza a través de cuatro efectos fundamentales, que comprenden:

1. Estimulación de la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo.
2. Inhibición de la lipólisis en las células del tejido graso.
3. Inhibición de la producción hepática de glucosa (bloqueo de la glicogenólisis y de la neoglucogénesis).
4. Inhibición de la cetogénesis.

En ausencia de insulina (o a bajas concentraciones) se incrementa la tasa de lipólisis y, con ello, la disponibilidad de ácidos grasos libres. Los ácidos grasos son sustratos de reacciones de β oxidación que dan lugar a la formación de cuerpos cetónicos.⁶

Otras acciones:

En el hígado:

- Incrementa la actividad y estimula la síntesis de la glucocinasa, favoreciendo la utilización de la glucosa.

- Aumenta la vía de las pentosas que aporta NADPH al estimular a la Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Aumenta la glucólisis por estimulación de la glucocinasa, fosfofructocinasa I y de la piruvatocinasa.
- Favorece la síntesis de glucógeno, estimulando la actividad de la glucógeno sintetasa (GS).
- Reduce la gluconeogénesis, al disminuir principalmente la síntesis de la fosfo-enol-piruvato-carboxi-cinasa (PEPCK).
- Estimula la síntesis de proteínas.
- Aumenta la síntesis de lípidos, al estimular la actividad de la ATP citrato liasa, acetil-CoA-carboxilasa, “enzima málica” y de la hidroximetil-glutaril-CoA reductasa.
- Inhibe la formación de cuerpos cetónicos.

En el tejido muscular:

- Estimula la entrada de glucosa (por translocación de los GLUT 4 hacia la membrana).
- Aumenta la glucólisis por estimulación de la fosfofructocinasa I y de la piruvatocinasa.
- Estimula la síntesis de glucógeno al estimular la actividad de la GS.
- Favorece la entrada de aminoácidos a la célula y su incorporación a las proteínas, estimula la síntesis e inhibe el catabolismo de proteínas.
- Estimula la captación y utilización de los cuerpos cetónicos.
- La insulina estimula la bomba Na^+/K^+ , lo que favorece la entrada de K^+ a las células.

En el tejido adiposo:

- Estimula la captación (GLUT 4) y utilización de glucosa por el adipocito.
- Aumenta la vía de las pentosas que aporta NADPH al estimular a la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Favorece la captación de ácidos grasos al estimular a la enzima lipoproteína lipasa 1, que degrada los triglicéridos contenidos en las lipoproteínas.
- Estimula la síntesis de triglicéridos (al promover la glucólisis y la vía de las pentosas) e inhibe los procesos de lipólisis, por lo que se favorece la acumulación de éstos en los adipocitos.⁵

RECEPTOR DE INSULINA

La acción insulínica involucra múltiples pasos secuenciales posteriores a la unión de la hormona con su receptor. Una vez liberada al torrente sanguíneo, la insulina debe unirse al receptor de membrana específico para ejercer sus efectos. La unidad básica del receptor de insulina está constituida por un homodímero, es decir, por dos cadenas idénticas de aminoácidos, cada una con una cadena alfa y una beta. En el extremo intracelular del receptor de insulina suele existir una secuencia con actividad de "tirosina cinasa", esto es, con la capacidad para fosforilar con un fosfato de alta energía, un residuo de tirosina de la cadena aminoacídica. (Fig.3). Esta actividad tiene lugar cuando la porción extracelular del receptor se une a la insulina, induciendo una serie de cambios conformacionales en toda la molécula del receptor y activando la fosforilación en tirosina. Habitualmente las cadenas del dominio intracelular del receptor se fosforilan una a la otra.

La transfosforilación de los residuos de tirosina en las subunidades beta del receptor para insulina desencadena una cascada de fosforilaciones, del mismo receptor, y de otras moléculas intracitoplasmáticas. El más importante complejo molecular intracitoplasmático es el denominado “sustrato del receptor insulínico tipo 1” o “primer sustrato del receptor de insulina” o IRS 1 (por las siglas en ingles de Insulin Receptor Substrate 1). El efecto fundamental de la activación del IRS 1 es inducir la translocación en la membrana plasmática de los transportadores de glucosa, que permiten el ingreso de la molécula al citoplasma celular para su empleo como sustrato energético o su depósito como reserva en forma de glucógeno. Si la fosforilación tiene lugar sobre los residuos de treonina o de serina del receptor insulínico, ocurre una disminución de la acción insulínica como un mecanismo normal de retroalimentación negativa.⁶

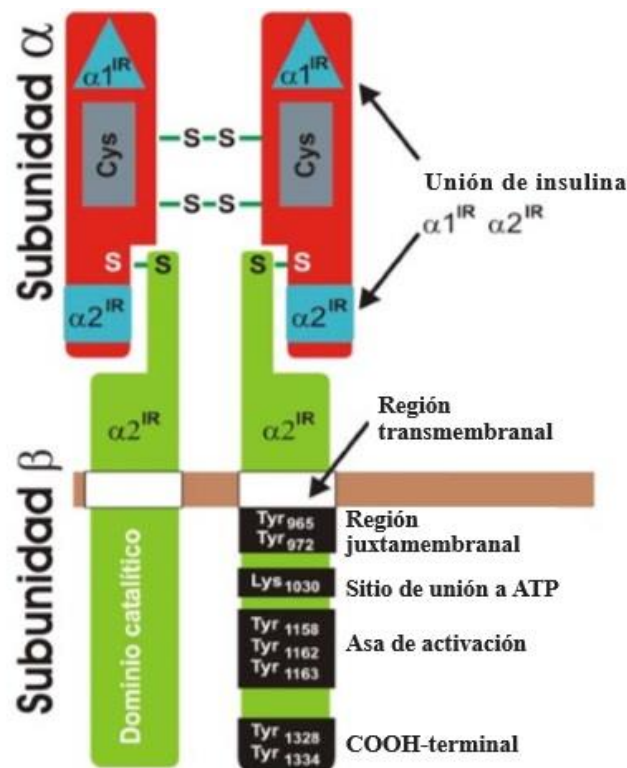


Figura 3: Estructura del receptor insulina

REGULACIÓN DEL TRANSPORTE DE GLUCOSA

Quizás uno de los mecanismos de acción de la insulina más estudiado y aun poco comprendido es el relacionado a la regulación del transporte de glucosa en células adiposas y musculares. La insulina promueve la translocación del transportador de glucosa GLUT4 de compartimentos intracelulares a la membrana plasmática, por una vía que depende de la activación de PI3K y de la cinasa Akt. Evidencias recientes indican que el tráfico de GLUT4 a la membrana plasmática depende de varios mecanismos entre los que se encuentra la participación de la AS160 (la cual contiene un dominio Rab/GAP). AS160 (sustrato de Akt de 160 KDa) es una proteína que en su estado no fosforilado y activo regula negativamente la actividad de las proteínas G pequeñas Rab, las cuales participan en el tráfico vesicular de GLUT4, inhibiendo la exocitosis basal del transportador. AS160 es sustrato de Akt, y cuando es fosforilada por Akt, AS160 se inhibe, por lo que se incrementa el tráfico-dependiente de Rab del transportador GLUT4 a la membrana plasmática. (Fig. 4)

En años recientes fue descrita en adipocitos una vía de transporte de glucosa independiente de PI3K, e involucra a la proteína Cbl y a las proteínas adaptadoras APS y CAP. La formación de un complejo proteico entre APS/CAP/Cbl, permite la fosforilación de ésta última proteína por el IR. El complejo CAP/Cbl fosforilado se disocia del IR y a través de CAP interactúa con la flotilina en microdominios de la membrana plasmática conocidos como balsas lipídicas (lipid rafts), en donde Cbl recluta al complejo proteico CrkII-C3G. C3G activa a la proteína TC10, proteína G pequeña, miembro de la familia de Rho, la cual al parecer lleva a la translocación de GLUT4.

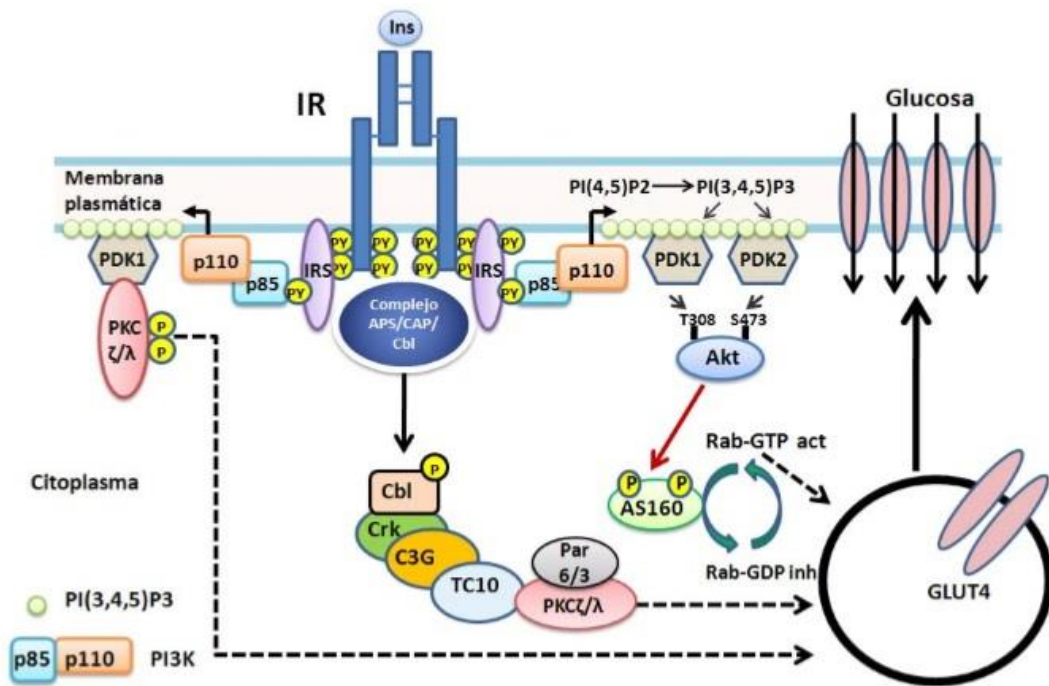


Figura 4 Activación de la vía de la PI3K/Akt por la insulina. Esta vía representa el principal mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo.

RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina es un estado patológico en el que las células que ordinariamente responden a la insulina dejan de hacerlo. Los individuos con resistencia a la insulina están predispuestos al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), además de asociárseles frecuentemente con un número importante de desórdenes de salud entre los que se encuentran la obesidad, la hipertensión, infección crónica y enfermedades de tipo cardiovascular.

De manera general, la resistencia a la insulina se manifiesta por una disminución en el transporte de glucosa inducido por la insulina en adipocitos y músculo esquelético, un aumento de la producción de glucosa hepática y alteraciones en el metabolismo de lípidos en tejido adiposo y hepático. A nivel molecular, los mecanismos por los que se genera la resistencia a la insulina pueden ser múltiples y variar de un individuo a otro. Sin embargo, la resistencia a la insulina es la consecuencia de una deficiente señalización de la insulina causada por mutaciones o modificaciones post traduccionales del IR o de moléculas efectoras río abajo del mismo. En algunos casos la resistencia a la insulina se debe a un defecto en la unión de la insulina a su receptor, pero más a menudo se atribuye a alteraciones posteriores a la unión de la insulina, que alteran desde la funcionalidad de su receptor hasta la actividad de proteínas localizadas río abajo del mismo y que desempeñan funciones importantes en la señalización de la insulina. (Fig.5).

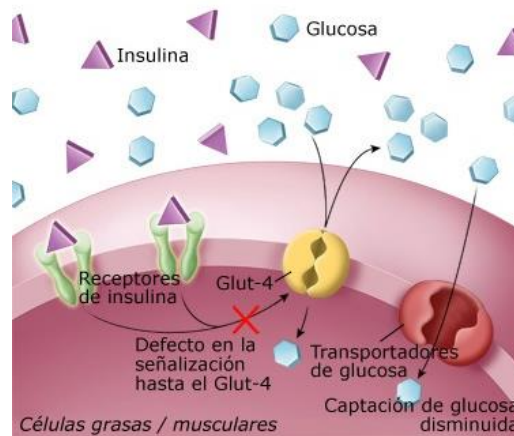


Figura 5: Defecto en la unión de insulina a su receptor

Entre las alteraciones más comunes se encuentran la disminución en el número de receptores y de su actividad de cinasa; un aumento en el estado de fosforilación en residuos de Ser/Thr de proteínas clave como el receptor y su sustrato; la disminución de la actividad de las cinasas PI3K y Akt, y defectos en la expresión y función del transportador GLUT4.

De estas alteraciones el aumento en la fosforilación en residuos de Ser/Thr a nivel del IR y de IRS, ha sido considerado como uno de los mecanismos clave en el desarrollo de la resistencia a la insulina. Un aumento en el estado de fosforilación de ambas proteínas puede alterar su asociación a otras proteínas, bloquear sitios de fosforilación en Tyr, disminuir su activación e inducir su degradación.

La importancia de un aumento en el estado de fosforilación en residuos de Ser/Thr de las proteínas IRS también ha sido documentado en estudios clínicos, en donde se ha demostrado que en hígado, músculo y tejido adiposo de pacientes obesos (tejidos que desempeñan un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina), la expresión de las proteínas IRS-1 disminuye alrededor del 54%, y este aumento en la degradación de IRS puede estar dado por un aumento en la fosforilación de IRS en residuos de Ser/Thr. Varios agentes y condiciones metabólicas han sido implicados como inductores de la resistencia a la insulina. Los más comunes son los ácidos grasos libres y sus metabolitos; el factor de necrosis tumoral- α (TNF α) y otras citocinas; hormonas catabólicas como la epinefrina, el glucagon y la angiotensina II y hormonas secretadas por el tejido adiposo como la resistina.

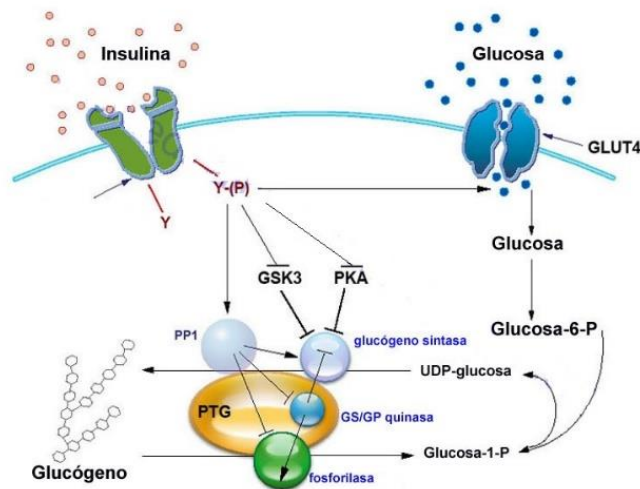


Figura 6: Resistencia a la insulina por la inhibición del transporte de glucosa estimulado por la insulina

De esta forma parece que la resistencia a la insulina es consecuencia de la acción de una multitud de diferentes inductores. Por ejemplo, el incremento en la concentración plasmática de ácidos grasos libres se encuentra asociado con muchos estados de resistencia a la insulina, incluyendo obesidad y DM2. En humanos, el contenido y composición de triglicéridos y fosfolípidos en músculo correlaciona directamente con la presencia de resistencia a la insulina. Inicialmente, el incremento en la concentración plasmática de ácidos grasos libres, induce resistencia a la insulina por la inhibición del transporte de glucosa estimulado por la insulina, que es seguido por una reducción en la síntesis de glucógeno en músculo y la oxidación de la glucosa. (Fig. 6).

Estudios a nivel molecular han determinado que el incremento en la concentración de ácidos grasos libres puede llevar a cambios en la expresión del IR y alterar, tanto la unión de la insulina con el receptor como el estado de fosforilación de su dominio de cinasa. Así mismo, pueden inhibir la activación de la enzima PI3K dependiente de IRS-1. La inhibición de la PI3K por los ácidos grasos libres ha sido asociada a un aumento en la fosforilación en residuos de Ser/Thr del IRS-1. Recientemente se ha descrito que los ácidos grasos libres también pueden alterar la activación de Akt debido a un aumento en la cantidad de ceramida y diacilglicerol en células musculares en cultivo.⁷

La resistencia a la insulina, entonces, consiste en una disminución de la acción de la hormona en los tejidos periféricos, y podría definirse simplemente, en términos operativos, como la presencia de normoglucemia o hiperglucemia en presencia de concentraciones plasmáticas elevadas de insulina. Esta situación denota un déficit en la acción de la hormona. Desde la década de los ochenta del siglo XX se han empleado diversos métodos para valorar el grado de resistencia a la insulina de un individuo dado; entre los más empleados se cuentan el clamp euglicémico hiperinsulinémico de De Fronzo, en 1982, y el “modelo matemático mínimo” de Bergman, en 1986. Recientemente, en 2002,

se ha adoptado el HOMA (Homeostasis Model Assessment) o modelo de evaluación homeostática, que si bien no es tan preciso como los dos métodos anteriores, ofrece la enorme ventaja de ser mucho más realizable de forma práctica merced a un cálculo muy sencillo:

$$\text{HOMA-IR}^* = \frac{\text{Insulina basal } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucosa basal (mmol/L)}}{22.5}$$

En caso de que el valor de la glucosa se exprese en mg/dL el valor de 22.5 debe reemplazarse por 450, de acuerdo con la descripción inicial del método que hizo Mathews en 1985.

El valor normal del HOMA varía en las diversas poblaciones. En Colombia se ha empleado un valor de 2.5 como el límite superior, en tanto que en Chile, en la determinación de la resistencia a la insulina, como parte de la evaluación de pacientes con síndrome de ovario poliquístico se ha empleado un rango de normalidad que oscila entre 0.5 y 3.⁶

El mejor punto de corte en la población México-Americana debe ser más o menos mayor de 3.8, con una sensibilidad de 0.616 (61.6%) y especificidad de 0.778 (77.8%). Cuando el punto de corte disminuye, se detecta a 44.8% de los pacientes con resistencia a la insulina.⁸

CAPÍTULO 2 CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO

Tras la fecundación, todo el organismo se prepara para el largo proceso durante el cual tendrá que alojar al feto y cubrir sus necesidades metabólicas. De forma fisiológica, el organismo materno sufre modificaciones anatómicas y funcionales que le permiten, por una parte, crear un espacio en el que el feto se desarrolle adecuadamente y, por otra, prepararse para el delicado momento del parto y para un postparto en el que tendrá que amamantar al neonato.⁹

Durante el embarazo, el cuerpo de la mujer experimenta una serie de cambios, tanto fisiológicos como hormonales, para asegurar el crecimiento y desarrollo del feto mientras se mantiene la homeostasia.¹⁰

Los cambios los podemos sistematizar por aparatos y sistemas:

Sistema cardiovascular:

Todas las modificaciones que sufre el sistema circulatorio tienen por objetivo principal asegurar la circulación placentaria para que el feto pueda recibir el oxígeno y los nutrientes que necesita.⁹

El corazón y la circulación presentan adaptaciones fisiológicas importantes desde las primeras semanas del embarazo. El gasto cardiaco se incrementa hasta en 50% en comparación con la mujer no gestante, atribuyéndose estas modificaciones a una elevación de la frecuencia cardiaca (15 a 25% mayor que en la mujer no embarazada), al volumen latido, que se encuentra elevado en 25 a 30% al final del embarazo, y finalmente a una disminución de la resistencia vascular periférica, en 20%, aproximadamente.

En gestaciones múltiples, el gasto cardiaco materno es mayor en 20% sobre el incremento normal; la volemia y el volumen plasmático se incrementan hasta 45% y 55%, respectivamente, al final del embarazo. (tabla 1)

Estas modificaciones tienen implicaciones farmacológicas, ya que el aumento del volumen plasmático y gasto cardiaco incrementan el volumen de distribución de medicamentos, sobre todo los hidrosolubles.

Además, el aumento de la volemia y del volumen plasmático conduce a disminución del hematocrito y de la concentración de hemoglobina.

Los valores de mayor relevancia sobre las modificaciones en el sistema vascular y que tienen implicancia en la farmacocinética de medicamentos se presentan en la tabla 1.¹¹

Los trastornos más frecuentes que podemos encontrar son:

- Edema
- Hipotensión
- Varices

Edema

El edema está propiciado por los cambios electrolíticos (sodio y potasio) y por el aumento de la presión venosa en los miembros inferiores, debida principalmente a la dificultad del retorno venoso por la compresión que el útero ejerce sobre las venas cava inferior e ilíacas. Cuando los edemas son generalizados (incluyendo cara y manos), no ceden con el reposo y se acompañan de proteinuria e hipertensión arterial, deberemos ponernos en situación de alerta al ser esta la tríada clásica que precede a la aparición de un cuadro convulsivo tonicoclónico conocido como eclampsia, que probablemente debutará cuando la tensión arterial adquiera valores lo suficientemente elevados. La eclampsia es un cuadro convulsivo de mucha

gravedad que puede incluso acabar con la vida del feto, por lo que su detección precoz, permitiéndonos actuar para disminuir la tensión arterial, puede ser decisiva. La aparición de edemas se previene restringiendo la ingesta de sal, limitando el tiempo que la mujer permanece en bipedestación y fomentando el reposo en decúbito supino.

Hipotensión

La tensión arterial en la mujer gestante se mantiene, por lo general, dentro de los límites de la normalidad. Aparece con frecuencia el denominado «síndrome de hipotensión en decúbito supino», que se produce como consecuencia de la compresión del útero sobre la vena cava inferior. La fuerza de la gravedad hace que el útero comprima la vena cava, al estar la mujer en decúbito supino provocando un cuadro de palidez, mareo, frialdad e hipotensión que mejora de inmediato al cambiar de posición. La progesterona, producida en grandes cantidades por la placenta, tiene un efecto vasodilatador al actuar sobre la fibra lisa lo que puede en ocasiones provocar la aparición de lipotimias.

Varices

La dificultad del retorno venoso por la mencionada compresión del útero sobre la cava inferior y las iliacas, sumada a la acción de la progesterona, puede provocar varices en los miembros inferiores (con menos frecuencia en la vagina y la vulva) y también hemorroides.⁹

Tabla 1: Modificaciones en el sistema vascular de la gestante con implicaciones en la farmacocinética de medicamentos

Sistema	Parámetros	Modificación
Circulación	Gasto cardiaco	+50%
	Volumen latido	+25%
	Frecuencia cardiaca	+25%
		Disminuida

	Presión coloido-osmótica Compresión aorto-cava	Presente
Hematología	Volemia Volumen plasmático Volumen corpuscular	+45% +55% +30%
Proteínas plasmáticas	Proteínas totales Albumina Colinesterasa plasmática	Disminuida Disminuida Disminuida

Aparato urinario:

Se produce dilatación de la pelvis renal, cálices y los uréteres, provocando aumento del espacio muerto urinario. El incremento del espacio muerto urinario unido al crecimiento de la vascularización renal y el mayor volumen intersticial ocasionan aumento en la longitud del riñón, de aproximadamente 1 a 1.5 cm, en comparación con el riñón de la mujer no gestante.

La hidronefrosis e hidroureter se inician precozmente desde la sexta semana de gestación y el 90% de los embarazos presenta estas modificaciones alrededor de la semana 28. El mecanismo sería el resultado de la combinación del factor mecánico (posición del útero gestante) y la relajación del músculo liso, por efecto de la acción de la progesterona; es más común en el lado derecho, por la dextrorrotación del útero y la acción amortiguadora del colon sigmoides sobre el uréter izquierdo.

Las modificaciones descritas actúan como factores que predisponen a las infecciones urinarias. La función renal se altera también durante el embarazo; así, el flujo sanguíneo renal (FSR) y la tasa de filtración glomerular (TGF) se

incrementan en 50 a 60%; la reabsorción de agua y electrolitos también están elevada, manteniéndose normales el balance hídrico y electrolítico.

Durante el embarazo se pierden aminoácidos y vitaminas hidrosolubles por la orina, en mayor cantidad que en las mujeres no gestantes; la creatinina y el nitrógeno ureico sérico disminuyen; de manera que, una creatinina sérica mayor a 0,9 es sospechosa de enfermedad renal subyacente. También, la depuración de creatinina es 30% mayor comparada con mujeres no gestantes; valores por debajo de 137 mL/min deben ser estudiados exhaustivamente. Estas modificaciones pueden tener efectos significativos en la farmacocinética, como sería el caso de un incremento en la depuración de ciertos medicamentos, como la mayoría de antibióticos.¹¹

Existe un marcado aumento del filtrado glomerular que podemos afirmar que se encuentra en torno al 50%. Este aumento del filtrado glomerular tiene una serie de consecuencias entre ellas:

1. Glucosuria. Por el aumento del filtrado glomerular.
2. Aumento de ácido úrico en sangre. Por disminución de la reabsorción tubular de ácido úrico.
3. La depuración de las sustancias nitrogenadas está elevada. Lo cual conlleva a una disminución de creatinina y de urea en sangre.

Los trastornos que con más frecuencia aparecen durante el embarazo con relación al aparato urinario son:

- Poliuria: Secreción y emisión abundante de orina. El aumento de la volemia condiciona un aumento de la función renal que tiene como consecuencia el aumento de la diuresis

- **Polaquiuria:** Emisión anormalmente frecuente de orina, no necesariamente acompañada de poliuria. La compresión del útero contra la vejiga provoca un aumento del número de micciones diarias.
- **Nicturia:** Emisión de orina más abundante o frecuente por la noche que durante el día. Durante el descanso nocturno se descomprime la presión sobre la cava provocando un incremento de la función renal durante ese tiempo, lo que origina la consiguiente nicturia.
- **Glucosuria:** Presencia de glucosa en orina que excede las cantidades normales (150 mg/24 h). El aumento de la filtración glomerular es el responsable de que no se pueda reabsorber adecuadamente toda la glucosa que se filtra, apareciendo el excedente en la orina excretada.
- **Pielonefritis:** Inflamación del riñón o la pelvis renal. La disminución del tono uretral facilita el reflujo vesicouretral, dando lugar a pielonefritis.⁹

Tracto Gastrointestinal:

En el aparato digestivo pueden aparecer varios trastornos como son: náuseas, vómitos, malestar a primeras horas de la mañana, pirosis, estreñimiento, hemorroides y colestasis.

Las causas de las náuseas y los vómitos son muy variadas, aunque existe un componente hormonal que es fundamental. La gonadotropina coriónica es muy elevada en el primer trimestre del embarazo, donde se produce una exacerbación de este cuadro. A partir del 2º trimestre (alrededor de la 12ª semana de gestación) suele desaparecer este cuadro. Si transcurridas 12 semanas de gestación el cuadro no cesa ha de informar a su ginecólogo. Entre las medidas que debe adoptar están:

- No beber líquidos en ayunas
- Comidas frecuentes y poco abundantes.
- No tomar bebidas gaseosas.

- Evitar tener el estómago vacío por lo que se le recomendará tomar algún alimento antes de levantarse.
- No fumar.
- No ingerir alcohol.

La pirosis suele aparecer a partir del 3er trimestre (6º mes). Las causas pueden ser mecánicas y hormonales. La causa mecánica es debida a una digestión lenta producida por la compresión del estómago de la gestante, que acaba provocando un retardo en el vaciamiento del mismo. La causa hormonal es debida a la progesterona que actúa sobre el cardias. La gestante debe comer de forma poco abundante, con comidas fáciles de digerir, y reposar después de las comidas. El estreñimiento es otro proceso que puede aparecer en la gestante. Entre las causas del estreñimiento de la gestante destacan:

- Disminución del peristaltismo en los intestinos delgado y grueso.
- Aumento en la absorción de agua y sodio en el colon (heces secas).
- El sigmoides y el recto están comprimidos por el útero.
- Defectos de la dieta (poca fibra, exceso de azúcares, etc.).

Durante la gestación se produce un enlentecimiento del vaciado de la vesícula biliar aumentando la concentración de bilis. Esta colestasis puede ser el origen de prurito generalizado.⁹

El estómago se modifica debido a factores mecánicos y hormonales; el elemento mecánico es el útero ocupado y el factor hormonal, la progesterona, que disminuye el peristaltismo gástrico e intestinal; como resultado del factor hormonal, se producirá retraso en el vaciamiento gástrico y, en el intestino, una mayor absorción, debido a la lentitud en el tránsito intestinal.

El hígado no experimenta modificaciones morfológicas y el flujo sanguíneo de la vena porta y el flujo sanguíneo total están incrementados significativamente a partir de las 28 semanas, aunque el flujo por la arteria hepática no se altera; es evidente una reducción en la actividad de CYP1A2. Este efecto sería por

acción de la progesterona, la cual juega un rol importante en la regulación del metabolismo. Algunas pruebas de la función hepática se alteran durante el embarazo; por ejemplo, la fosfatasa alcalina se eleva casi al doble, mientras que las aminotransferasas, gamma glutamil transpeptidasa y bilirrubina total muestran concentraciones ligeramente disminuidas. La albúmina sérica disminuye debido al incremento del volumen sanguíneo, pudiendo ser menor la relación albúmina/globulina en comparación a la mujer no embarazada.

Algunas de las drogas antiepilépticas son ácidos débiles, con unión alta a proteína; este aspecto tiene importancia, ya que el manejo ideal de las embarazadas con epilepsia es mantener una dosis efectiva de la droga, con mínima exposición fetal.

En aquellos medicamentos con unión a proteínas plasmáticas alta es recomendable realizar el monitoreo de la fracción libre en cada trimestre, ya que una disminución de la concentración total o de los niveles de la forma libre implicarían realizar el ajuste de estos fármacos (tabla 2). La actividad de aminopeptidasa de leucina está elevada en el suero de la mujer embarazada, como consecuencia de la aparición de una o varias enzimas propias del embarazo; la aminopeptidasa inducida por la gestación tiene actividad de oxitocinasa y vasopresinasa.

Tabla 2: Modificaciones de la depuración, concentraciones y fracción libre de las drogas antiepilépticas en el embarazo.

Droga	% depuración	% CT	%FL
Fenitoína	20- 100	55- 61	18- 3
Carbamazepina	0- 20	0- 4	0- 28
Fenobarbital		55	50
Ácido valproico	35- 183	50	29

Sistema nervioso central y periférico:

Por resonancia magnética se ha demostrado que el riego sanguíneo cerebral bilateral en las arterias cerebrales media y posterior disminuye progresivamente hasta el tercer trimestre; se desconoce el mecanismo e importancia clínica de esta merma, aunque podría explicar la disminución de la memoria durante el embarazo.

Sistema respiratorio:

Se producen precozmente a partir de la octava semana modificaciones en las capacidades, volúmenes y ventilaciones pulmonares, por efecto hormonal y modificaciones mecánicas y anatómicas:

- Por efectos hormonales: dilatación de la vía aérea, disminución de la resistencia pulmonar hasta en 50% (por acción de la progesterona, cortisol y relaxina). Además, se presenta ingurgitación de la mucosa nasal, orofaríngea y laríngea, proporcionando mayor vascularidad, razón por la cual habría una mayor absorción de medicamentos y riesgo de epistaxis. Se encuentran aumentados el volumen corriente, la ventilación pulmonar y el consumo de oxígeno; la capacidad residual funcional y el volumen residual están disminuidos, por elevación del diafragma.
- Por modificaciones anatómicas: los diámetros vertical interno y circunferencia de la caja torácica muestran modificaciones importantes; el primero disminuye hasta 4 cm, por elevación del diafragma por el útero ocupado; el eje transversal y anteroposterior incrementan la circunferencia torácica en 6 cm.
- Gases sanguíneos: La disminución de la PaCO₂ hasta llegar a los 30 mmHg, se registra a partir de las 12 semanas, por efecto de la progesterona. La PaO₂ aumenta desde el primer trimestre a 107

mmHg, luego desciende en el tercer trimestre a 103 mmHg. El bicarbonato sérico disminuye a 20 mEq/L, por aumento en la excreción renal, alterando ligeramente el pH en 0,02 a 0,06, como compensación metabólica a una alcalosis respiratoria.(tabla 3).¹¹

Tabla 3: Valores de gases arteriales durante el embarazo

Parámetros	No gestante	Trimestre		
		1°	2°	3°
PaCO ₂ (mmHg)	40	30	30	30
PaO ₂ (mmHg)	100	107	105	103
pH	7.24	7.44	7.44	7.44
HCO ₃ (mEq/L)	24	21	20	20

Piel:

Bajo la influencia de las hormonas del embarazo, se observa las siguientes modificaciones:

- Prurito: se presenta en 3 a 20% de las embarazadas, puede ser localizado o generalizado y se acentúa conforme avanza la gestación.
- Alteraciones pigmentarias: la más común y que preocupa a la mujer gestante es el cloasma o melasma; esto se debe a que en determinadas áreas de la piel hay mayor cantidad de melanocitos, siendo la única alteración histológica el depósito de melanina, influenciadas por la hormona estimulante de la melanina, factores genéticos, cosméticos y radiación ultravioleta.

- Estrías: frecuente en personas de piel clara, de localización abdominal, alrededor del ombligo y en las mamas; no solo se producen por la distensión de la piel, sino también influirían los factores hormonales.¹¹

Glándulas endócrinas:

Páncreas

Existe una serie de modificaciones que conlleva a una mayor sensibilidad a la insulina a dosis más bajas de glucosa. La concentración de insulina basal en el plasma está elevada en la segunda mitad del embarazo.

Glándulas suprarrenales

Existe un aumento de las cifras de cortisol en plasma. Al estar fijado a una proteína denominada transcortina. Por tanto no existe sintomatología asociada debido a la asociación con dicha proteína. Los niveles de ACTH también están elevados en plasma.

Ovarios

- Aumento de la vascularización del ovario.
- Hiperplasia del estroma.
- Aparición del cuerpo lúteo gravídico, su función hormonal es el responsable del mantenimiento de la gestación.
- Aparición de folículos atrésicos ya que durante el embarazo no se produce ovulación.

Tiroides

- Aumento de su tamaño durante la gestación.
- Aumento de la concentración de la hormona tiroidea tiroxina o T3.
- Aumento de la concentración de la hormona triyodotironina o T4.

- La hormona estimulante tiroidea o TSH o está levemente elevada o no se modifica.

Hipófisis

- Existencia de hiperplasia y de hipertrofia de la misma.
- Las gonadotrofinas hipofisarias FSH y LH están descendidas.
- Mantenimiento de los niveles de la hormona del crecimiento hipofisaria o HGH.
- Aumento de la PRL o prolactina hipofisaria aumentando a lo largo de la gestación. Recordemos la importancia de esta hormona para la preparación de las mamas para la lactancia tanto en su inicio como en su mantenimiento.
- Aumento de la ACTH.
- Es discutible los cambios en cuanto a la producción de oxitocina y vasopresina.

Metabolismo:

Debemos saber que estas modificaciones en el metabolismo deben ser interpretadas con cautela, ya que pequeñas alteraciones son consideradas como normales evitando considerarlas patológicas. Podemos asegurar que el metabolismo basal está incrementado en un 20%. El aumento medio del peso de la embarazada lo podemos fijar en 9,5 kg, distribuidos de la siguiente manera:

- Feto: 3.000 gramos.
- Placenta: 400 gramos.

- Líquido amniótico: 800 gramos.
- Útero: 1.000 gramos.
- Volumen sanguíneo: 1.500 gramos.
- Resto no fijado con exactitud.

En cuanto a los principios inmediatos fundamentales tenemos:

Lípidos

Existe una predisposición para la formación de cuerpos cetónicos, lo cual puede ser explicado por un aumento de los lípidos totales y de los ácidos grasos libres. Hasta ahora se han definido muchas teorías para poder explicar dicho aumento pero quizás la más defendida es la acción que tiene el HPL placentario que es de tipo lipolítica.

Proteínas

Al final del embarazo el balance nitrogenado es positivo, todo explicado por la alta síntesis de proteínas muy necesaria para la formación del feto, placenta, así como la necesidad de las mismas que tiene el útero. Entre las enzimas que se encuentran elevadas tenemos:

- Fosfatasa alcalina.
- Oxitocinasa.
- Diaminooxidasa.

Agua y electrolitos

El incremento de agua durante la gestación suele ser de uno 7 litros, sin contar cuando existen edemas sobre todo en los tobillos, donde el incremento es superior. La cantidad de agua es tanto a expensas del líquido extracelular como el intracelular.

Hidratos de carbono

Existe durante el embarazo una disminución de la utilización de glucosa de tipo periférico por lo tanto existe un aumento de los niveles en plasma de insulina. Podemos decir que el embarazo actúa sobre la glucosa, como lo haría la diabetes, para que de alguna manera se pueda asegurar el aporte de glucosa al feto. Por tanto se puede concluir que el embarazo tiene un cierto efecto diabetógeno.⁹

El hígado mantiene el nivel de glucosa hasta la próxima comida. Después de un ayuno prolongado, los niveles de insulina declinan, y permite el metabolismo del músculo y lipólisis; esto suministra substratos para la gluconeogénesis y cetonas en el hígado, que son usadas como fuente de energía alternativa. En las comidas la insulina sirve como anabólico y como un anticatabólico, además aumenta el suplemento de energía a las células; en contraste, durante el ayuno, la ausencia relativa de insulina permite mantener la homeostasis de la energía, por la producción de glucosa endógena y el catabolismo del músculo y la grasa.¹²

El embarazo normal se considera un estado diabetogénico o de resistencia progresiva al efecto de la insulina, debido a los cambios en el patrón de secreción de la insulina y a las modificaciones en la sensibilidad a la acción de la misma. Durante el primer trimestre y las etapas iniciales del segundo se eleva la sensibilidad a la insulina, lo que se ha atribuido a las mayores concentraciones de estrógenos circulantes. Este fenómeno incrementa el depósito de energía, sobre todo en el tejido adiposo, con expansión del mismo; pero a partir de las 24 a 28 semanas de gestación aumenta paulatinamente la resistencia a la insulina, que puede alcanzar los niveles que se observan en pacientes diabéticos tipo 2. Esta resistencia hormonal de la mujer embarazada parece deberse a una combinación de adiposidad materna y los efectos desensibilizadores de varias sustancias producidas por la placenta, lo que se evidencia por el rápido abatimiento de la resistencia casi a las 24 horas

posteriores al parto. Además de los cambios en la distribución y volumen del tejido adiposo, aumenta gradualmente la concentración de nutrientes conforme progresa el embarazo, lo cual contribuye al desarrollo del feto; en consecuencia, aumentan la glucosa, los aminoácidos, los ácidos grasos, los triglicéridos y los oligoelementos. Las células β del páncreas elevan la secreción de insulina en un intento de compensar la resistencia a la insulina del embarazo, lo que origina pequeños cambios en la concentración de insulina en el curso de la gestación, comparados con los grandes cambios en la sensibilidad de la misma. El músculo esquelético es el sitio principal para utilizar la glucosa corporal, y junto con el tejido adiposo, empiezan a ser resistentes al efecto de la insulina, lo que es más evidente durante la segunda mitad del embarazo.

Un embarazo normal se caracteriza por aproximadamente un 50% de disminución en la disponibilidad de glucosa mediada por insulina. Barbour señala un incremento en la secreción de insulina hasta de 200% para tratar de mantener euglicémica a la madre. Una gran cantidad de sustancias producidas por la placenta y por los adipocitos (tabla 4) son las que reprograman la fisiología materna y causan este estado de resistencia a la insulina para dirigir los nutrientes hacia el feto en desarrollo, sobre todo en la segunda mitad del embarazo.²

Dentro de las causas fisiopatológicas que favorecen la insulinoresistencia, se encuentran las siguientes:

Primero, el embarazo trae consigo la producción y secreción de muchas hormonas necesarias para un efectivo desarrollo, dentro de las cuales varias tienen como acción general e indirecta funcionar como antagonistas insulínicos, entre estas se encuentran:

- Lactógeno placentario: se eleva hasta 30 veces durante la gestación², principal causante, esta hormona es sintetizada por las células del

sincitotrofoblasto (capa externa del trofoblasto), se detecta por primera vez a las cinco semanas de gestación y continua ascendiendo sus niveles conforme avanza el embarazo, manteniendo una relación constante entre el nivel de hormona y el peso placentario; obteniéndose así las concentraciones más altas en el tercer trimestre. Esta hormona antagoniza la acción de la insulina, induciendo intolerancia materna a la glucosa, lipólisis y proteolisis.¹³ Esta hormona pertenece al grupo de la hormona de crecimiento, e incluso se la considera una hormona contrainsulínica.

- Placentaria de crecimiento: Difiere de la hormona hipofisaria en sólo 13 aa; esta hormona se eleva entre 6 y 8 veces durante la gestación y parece que reemplaza a la HC hipofisaria en la circulación materna alrededor de la semana 20 de gestación y contribuye a aumentar el grado de resistencia a la insulina.²
- El cortisol: se caracteriza por su potente acción antiinsulínica y aumenta el metabolismo de los hidratos de carbono.
- La prolactina: se relaciona con favorecer la disminución de la secreción insulínica.
- Los estrógenos: tienen una acción competidora con la insulina
- La progesterona.
- Insulinasas placentarias.¹³

Una de las primeras sustancias implicadas en las modificaciones en la fisiología de la insulina en el embarazo, fue la enzima placentaria que aumenta la degradación de la hormona a este nivel. Existen otras enzimas que degradan a otras hormonas, como la vasopresinasa, que en algunas mujeres tiene actividad más intensa en degradar a la vasopresina, lo que podría inducir diabetes insípida gestacional, o bien a la 11 b-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I, que degrada a algunos esteroides naturales e impide su paso hacia el

feto. Por estos motivos debemos considerar que la insulina debe participar en la mayor degradación de la insulina materna.²

En segundo lugar, se plantean los cambios metabólicos maternos derivados del embarazo, que corresponden a los siguientes:

- Los islotes pancreáticos se hiperplasian e hipertrofian por acción de la mayor producción de insulina, ante una ingesta en estado normal, pero en algunas mujeres la reserva pancreática de células beta para los aumentados requerimientos no es suficiente, lo que se traduce como una ineficacia en la secreción insulínica.
- La producción de glucosa hepática aumenta en un 30% conforme avanza el embarazo
- Hay un aumento del 30% en la producción de glucosa hepática en ayunas conforme avanza el embarazo.
- Presenta un incremento importante del tejido adiposo (especialmente en las mujeres que sobrepasan los valores normales de ganancia de peso o en las que ya contaban con un índice de masa corporal mayor o igual a 30%) lo que da como resultado un aumento en las demandas de insulina.
- A nivel de las células de los tejidos diana (musculoesquelético y hepático primordialmente) se han descrito defectos posreceptor en la cascada de señales desencadenada por la insulina, lo que favorece la intolerancia a la glucosa- resistencia insulínica; esto en mujeres predispuestas.¹³

Tabla 4: Sustancias implicadas en la resistencia a la insulina

• Lactógeno placentario
• Hormona placentaria de crecimiento
• Prolactina
• Hormona liberadora de corticotropina-cortisol
• Insulinasa
• Factor de necrosis tumoral α
• Adipocitocinas (leptina, resistina, visfatina, adiponectina)

En la tabla 5 se muestra un resumen de los cambios más importantes de cada órgano y sistema.

Tabla 5: Resumen de cambios por órganos y sistemas

Órgano y Sistema	Cambios
Ojos	Tumefacción del cristalino
Sistema Nervioso Central	Trastorno del sueño
Pulmón	+ Capacidad inspiratoria - Volúmen residual - Capacidad total pulmonar
Sistema cardiovascular	+ Volúmen sanguíneo (40-50%) - Gasto cardiaco (30%) - Presión sanguínea
Mamas	Más hinchadas, tensas y dolorosas Pezones y areola mamaria más oscura Aumento de tamaño
Tracto gastrointestinal	- Motilidad intestinal (estreñimiento)

	<ul style="list-style-type: none"> - Secresion de ácido gástrico + Secreción de moco gástrico Alteración en la composición de la bilis Alteración de las enzimas pancreáticas
Sistema renal	<ul style="list-style-type: none"> + Filtración glomerular (50%) + Glucosuria - Reabsorción tubular de sodio - Nitrógeno uréico sanguíneo + Cretinina sérica + Aclaramiento de creatinina - Control urinario - Capacidad de la vejiga
Sistema reproductor	<ul style="list-style-type: none"> + Tamaño del útero
Sistema hematológico	<ul style="list-style-type: none"> + Numero de hematíes + Numero de leucocitos - Concentración de albumina
Piel	<ul style="list-style-type: none"> Distención de la piel (estrías) Aparición de cloasma + Riesgo sanguíneo Acné Hiperpigmentación
Hormonal	<ul style="list-style-type: none"> + Nivel de progesterona + Nivel de gonadotropina coriónica humana (hCG)

CAPÍTULO 3 DIABETES GESTACIONAL

DEFINICIÓN

Durante muchos años, la Diabetes Mellitus Gestacional fue definida como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que es reconocido por primera vez durante el embarazo, independientemente de que la enfermedad puede haber precedido el embarazo o persistido después del embarazo. Esta definición facilitó una estrategia uniforme para la detección y la clasificación de Diabetes Gestacional (DG), pero se vio limitada por la imprecisión.

La epidemia actual de la obesidad y la diabetes ha llevado a más diabetes tipo 2 en mujeres en edad de procrear, lo que resulta en un aumento en el número de mujeres embarazadas con diabetes tipo 2 no diagnosticada. Dada la cantidad de mujeres embarazadas no diagnosticadas con diabetes tipo 2, es importante aplicar los criterios diagnósticos a las mujeres con factores de riesgo para la diabetes tipo 2 en su visita prenatal inicial. Las mujeres con diabetes en el primer trimestre serían clasificadas como tener diabetes tipo 2. La Diabetes Gestacional es la diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no es claramente diabetes manifiesta.¹⁴

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de diabetes gestacional varía notablemente, según los distintos autores. Esta diferencia obedece a varios factores:

- Diferencias en la metodología y los criterios de diagnóstico utilizados.
- Factores de riesgo de la población de embarazadas estudiadas.

- Diferencias étnicas: se han encontrado grupos de muy baja frecuencia en Taipei, Taiwán (0,7%) hasta poblaciones de alta prevalencia como los indios Zuni (14,3%).
- Subdiagnóstico en los países en vías de desarrollo, por la falta de identificación de las pacientes.
- Sobrediagnóstico por problemas técnicos o de metodología.¹⁵

La frecuencia de la Diabetes Gestacional se ha duplicado en la última década, lo cual se atribuye al incremento de la obesidad y su asociación con el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2.²

La prevalencia de la diabetes en el embarazo ha aumentado considerablemente en los EE.UU. La mayoría son DG y el resto se divide entre la diabetes tipo 1 y la diabetes pregestacional tipo 2.

La Diabetes Mellitus es considerada como la entidad metabólica más común durante la gestación, presentándose en un 7 % de todos los embarazos, siendo causa de morbilidad materna, perinatal y mortalidad perinatal. El 90 % de estas pacientes presentan DG; el restante 10 % está conformado por mujeres con diabetes ya diagnosticada antes del embarazo, diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2.

La prevalencia de DG en poblaciones de bajo riesgo es de 1,4 % al 2,8 % mientras que en poblaciones de alto riesgo es de 3,3 % al 6,1 %.¹²

Durante 2010, la incidencia más alta de Diabetes Gestacional se presentó entre las mujeres embarazadas de 25 a 44 años (19.9 por cada 100,000 mujeres del mismo grupo de edad), seguida por las mujeres de 20 a 24 años (con 14 casos).¹⁶

La prevalencia global de Diabetes Gestacional está entre 1-3%.¹⁰

FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES GESTACIONAL

Los factores que provocan la diabetes gestacional se clasifican en extrapancreáticos e intrapancreáticos.

FACTORES EXTRAPANCREÁTICOS

Hormonas durante la gestación: Los cambios en la resistencia a la insulina durante el embarazo se relacionan con la concentración creciente de las hormonas placentarias, como: lactógeno placentario, hormona de crecimiento, progesterona, cortisol y prolactina. Estas hormonas desaparecen inmediatamente después del parto. Dichos cambios modifican el ambiente intrauterino y el metabolismo sistémico materno durante el embarazo, ya que pueden causar hipoglucemia en el primer trimestre, aumentar los requerimientos de insulina al final del mismo y, por último, condicionar la necesidad de suspender la insulina en el postparto inmediato.

La alteración en el metabolismo durante la administración de la insulina al final del embarazo en la mujer obesa es similar al que se observa en la mujer delgada, ya que existe progresiva disminución de la sensibilidad a la insulina, de la oxidación de carbohidratos y del metabolismo no oxidativo, pero con proporción cinco veces mayor de la oxidación de carbohidratos en la grasa a medida que progresa la gestación. Esto demuestra que el embarazo es un estado de ayuno evolutivo para las células, con aumento en la liberación de ácidos grasos maternos más que de carbohidratos para suplir las necesidades de energía. Por ende, la concentración basal antes del embarazo puede determinar las alteraciones en el metabolismo a través de las hormonas y de otras sustancias, como las citocinas y los factores de crecimiento.

Hormonas del tejido adiposo: El incremento de ácidos grasos libres relacionado con mayor actividad del receptor activado por el peroxisoma proliferador (PPRAy) puede condicionar la resistencia a la insulina. De la misma forma, al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y a la leptina se les atribuye alguna participación en el proceso, puesto que los cambios en la concentración del TNF- α son los factores de predicción más importantes de resistencia a la insulina, ya sea en pacientes embarazadas obesas o en pacientes con peso adecuado durante el embarazo. En ambas puede desencadenarse la diabetes gestacional y el TNF- α tiene concentraciones similares. El TNF- α y la leptina pueden producirse en la placenta y, por lo tanto, desempeñan un papel central en la resistencia a la insulina durante el embarazo.

Otras hormonas que también se producen en el tejido adiposo y que interfieren en la acción de la insulina son:

a) adiponectina, que mejora la sensibilidad a la insulina;

b) resistina, que incrementa esta resistencia. A la resistina recombinante se le atribuye el papel principal en la fisiopatología de la obesidad y la resistencia a la insulina, ya que en estudios de experimentación su administración conduce a un estado de hiperglucemia y trastorno en la acción de la insulina. Además, la aplicación de anticuerpos antirresistina mejora el metabolismo de la glucosa. Las concentraciones de resistina aumentan cuando se induce obesidad por aumento en el consumo de alimentos. En el embarazo de animales de experimentación, su expresión es mayor en hembras con mayor contenido de grasa abdominal que en las que tienen bajo contenido de grasa. Los estudios en humanos no han sido concluyentes en relación con la expresión de dicha hormona en el tejido graso de epiplón y el tejido subcutáneo abdominal. La expresión del ARNm de la resistina en la placenta es cuatro veces mayor durante el embarazo a término que al inicio de éste. A pesar de los cambios,

la expresión del gen de resistina en el tejido adiposo no cambia significativamente durante el embarazo.

En mujeres con DG se observan concentraciones bajas de adiponectina plasmática en comparación con las embarazadas sin resistencia. Esto es independiente de los antecedentes previos de sensibilidad a la insulina y del grado de obesidad de cada mujer, a lo que se le atribuye proporción del 42% como factor de predicción explicativo de trastorno en la resistencia a la insulina.

FACTORES INTRAPANCREÁTICOS

Periodo de lactación: El consumo de ciertos nutrientes en la edad temprana causa lesión para las células- β de los islotes pancreáticos, las cuales se encargan de producir insulina; esto, a su vez, deja alteraciones en la respuesta y secreción de la insulina ante estados de mayor demanda, como el embarazo. El inicio del proceso de lactación con leche de vaca en edad temprana puede desencadenar el proceso de lesión a los islotes; al parecer las proteínas de dicha leche tienen algún determinante inmunogénico, mismo que puede relacionarse con el corto tiempo de alimentación con leche humana, aunque estudios prospectivos en niños genéticamente seleccionados no han demostrado esta relación. Asimismo, los alimentos que contienen gluten (cereales y grano) desencadenan la autoinmunidad y destrucción de los islotes pancreáticos, sobre todo cuando se consumen antes de los seis meses de edad. Al parecer, el tiempo de exposición al consumo de gluten, lo mismo que la cantidad, son los factores que más influyen, aunque esto no es concluyente. El mecanismo por el que se desencadena el trastorno endocrino-autoinmunitario implica la respuesta inmunitaria aberrante a los antígenos del

cereal, en individuos susceptibles con sistema inmunológico intestinal inmaduro.

Actividad viral: Existen otras lesiones de los islotes pancreáticos que influyen predominantemente en el ambiente donde se desarrolla el feto. Estudios retrospectivos sugieren que las enfermedades virales pueden afectar el desarrollo de los islotes, aunque hasta ahora sólo la rubéola congénita se relaciona con el daño de los mismos. Algunas vacunas que se aplican durante la niñez están implicadas en la actual epidemia del trastorno en el metabolismo de los carbohidratos. El grado de lesión de las células- β de los islotes pancreáticos, cuando la mujer se ha visto expuesta a alguno de estos factores lesivos, puede originar variación en la secreción de insulina y resultar insuficiente en los casos de sobrecarga metabólica, como en el embarazo.

Efecto celular de la insulina: Las señales de insulina incluyen la activación de múltiples vías de comunicación intracelular, por lo que una alteración en cualquiera de las proteínas implicadas en dichas señales puede conducir a un trastorno en el metabolismo de la glucosa. Esto ha impedido encontrar el nivel fisiopatológico como causa de diabetes gestacional y se hace evidente por los trastornos metabólicos descritos en las diferentes concentraciones moleculares estudiadas, desde el receptor hasta el ingreso de la glucosa a la célula.

Dichas concentraciones favorecen el metabolismo de la glucosa en la acción de la insulina, regulación del transporte de iones y aminoácidos, metabolismo de lípidos, síntesis de glucógeno, transcripción genética, síntesis y degradación de proteínas, formación de ARNm, así como síntesis de ADN. Para ello, la insulina se une al receptor de insulina en la subunidad- α extracelular e inicia el cambio conformacional que moviliza al ATP hacia la subunidad- β intracelular. La unión del ATP en el aminoácido lisina activa la autofosforilación del receptor e induce la actividad cinasa del receptor para

aumento en la secreción de insulina materna. Si la respuesta pancreática materna es inadecuada, en condiciones de mayor demanda de producción de insulina materna, puede desencadenarse la diabetes gestacional.

Teoría del “ahorro”. La relación entre la acción de la insulina y la diabetes se describe como el “fenotipo del ahorro”, en el que el feto deja de crecer en forma simétrica por la falta de nutrientes y sólo permite el crecimiento y desarrollo de los órganos vitales, lo que en la vida adulta lleva a índices elevados de síndrome metabólico, a la diabetes tipo 2 y diabetes gestacional (Fig. 8). Podría decirse que es un aparente trastorno entre el crecimiento fetal y la proporción del crecimiento posterior al nacimiento, el cual se considera el principal factor de predicción de alteración del metabolismo de los carbohidratos en la vida adulta.

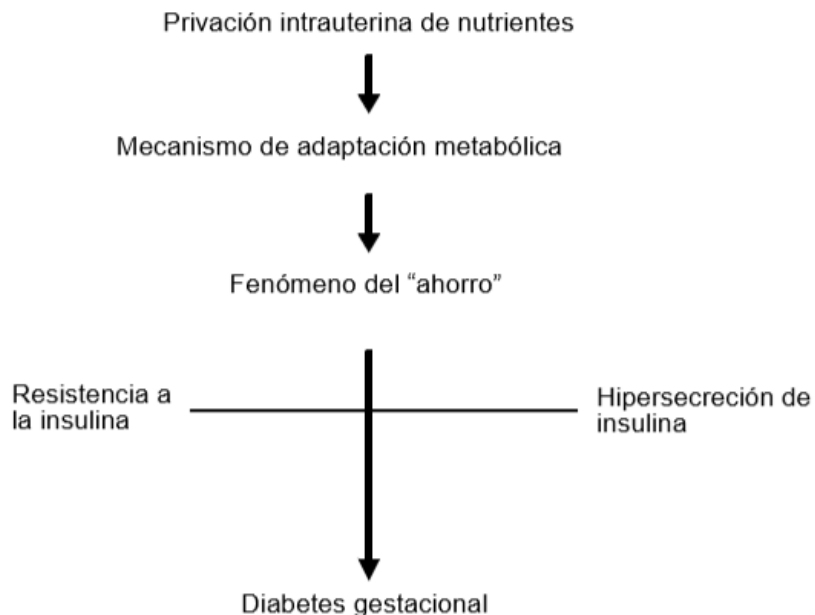


Figura 8: La teoría del “ahorro” demuestra que el aporte calórico deficiente durante la vida fetal condiciona a padecer diabetes mellitus durante la gestación y en una época posterior.

Se encontraron diversos factores patológicos y no patológicos concomitantes, los cuales influyen en el crecimiento fetal. Algunos pueden modificarse durante el embarazo (pedirle a la paciente que deje de fumar, que no consuma alcohol y que sus alimentos sean adecuados en nutrientes) y otros no (la talla materna y la composición corporal). Se han realizado estudios de madres de estatura baja, en las cuales las circunstancias maternas limitan la función uterina. Esto se convierte en un sistema regulador dominante del crecimiento fetal, como mecanismo protector para que la madre no desarrolle un producto grande que impida un adecuado parto eutócico. El ambiente intrauterino es el principal factor supresor del crecimiento, mismo que responde a la herencia de los cromosomas paternos para producir productos apropiadamente pequeños, que permitan un parto vaginal. Por ende, las características maternas desempeñan un papel central en la programación fetal de la vida adulta. Si los recién nacidos susceptibles, con escasa grasa corporal, desarrollan excesivo tejido adiposo visceral tendrán índices elevados de trastornos de la susceptibilidad a la insulina en la vida adulta, lo cual se correlaciona inversamente con el peso al nacer. La mujer embarazada con dichos antecedentes en la vida fetal puede tener mayor riesgo de padecer DG.¹

La resistencia a la insulina y el daño en la función de las células β son los principales mecanismos participantes en la generación de la DG, ha sido bien documentado que las mujeres con diabetes gestacional presentan, durante el embarazo y el posparto, un alto grado de resistencia a la insulina, disfunción de las células β , un índice de masa corporal incrementado con predominio de obesidad central e hiperlipidemia entre otras características que en conjunto pueden provocar además de una DG transitoria, alteraciones metabólicas de forma permanente. (Fig. 9).

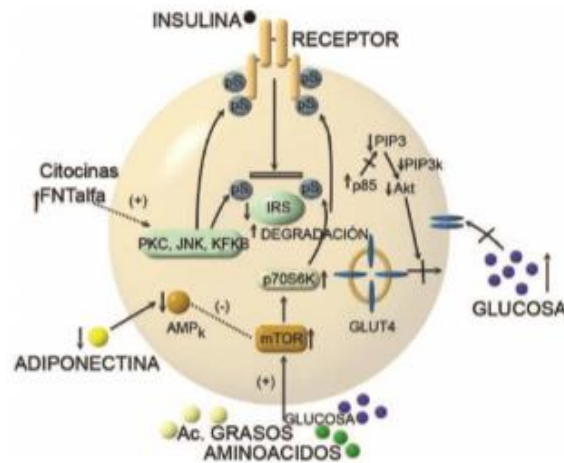


Figura 9: Cambios celulares que contribuyen a la resistencia a la insulina.

El embarazo es un estado diabetogénico caracterizado por la disminución en la sensibilización de las células para la insulina. La resistencia a la insulina se ha propuesto que ocurre en respuesta a las hormonas placentarias.

La placenta está involucrada en la fisiopatología de la DMG a través de hormonas como el lactógeno humano placentario, progesterona, cortisol, hormona del crecimiento y prolactina; el rol de estas hormonas en el embarazo normal es el incremento en el tamaño de la placenta, pero en la DMG se han relacionado con el empeoramiento del estado metabólico de la paciente a través del curso del embarazo y porque se ha visto una remisión rápida de la DMG posterior al alumbramiento placentario. Sin embargo, se ha dilucidado en algunos estudios que las hormonas placentarias disminuyen la fosforilación del sustrato receptor de insulina -1, contribuyendo a la resistencia a la insulina. Por otro lado, las mujeres embarazadas con tolerancia a la glucosa normal pueden incrementar la secreción de las células β en respuesta al incremento de la resistencia a la insulina durante el embarazo. Además, el mecanismo de incremento de la secreción de insulina por las células β en el embarazo es

hasta ahora poco comprendido. Se ha observado, en este respecto, que el incremento de la prolactina en el embarazo puede reprimir los niveles de menina en los islotes y estimular la proliferación de las células beta en un modelo de ratón.

Se ha reportado recientemente que las señales de serotonina en la célula β son el principal determinante de la masa de las células β durante el embarazo. Varios estudios clínicos han demostrado que en las mujeres con DG existe una limitada producción de insulina que no se puede compensar debido a la progresiva resistencia a la insulina.

En el proceso fisiopatológico de la DG se han involucrado también a algunas citosinas como el TNF- α altamente relacionado con la resistencia a la insulina entre otras adipocinas. Los adipocitos secretan de manera fisiológica moléculas activas denominadas adipocinas, las cuales contribuyen en la secreción de insulina y su actividad. Éstas también afectan al peso y pueden contribuir en la resistencia a la insulina. Entre las adipocinas más relacionadas con la DMG están la IL-6, IL-18, TNF alfa, leptina y adiponectina.

Se ha descrito una correlación entre los niveles de IL-6 con la adiposidad y con la resistencia a la insulina. En pacientes con DG se han identificado niveles incrementados de leptina, IL-6, TNF alfa y niveles bajos de adiponectina comparadas con mujeres embarazadas sin DG. Recientes estudios han reportado que existe asociación entre bajos niveles de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) y el incremento de riesgo para desarrollar DG, sin embargo, el mecanismo molecular de esta asociación, todavía no es clara.

Se han involucrado en la fisiopatología de la DG nuevas moléculas como la osteocalcina, que es un marcador de remodelación ósea, ya que se ha encontrado incrementada en las pacientes con DG y se ha relacionado con el incremento de la secreción de insulina en estas pacientes, Winhofer y cols. concluyen en relación con este respecto, que la hiperinsulinemia en DG está

relacionada con el incremento en la remodelación del hueso y que esta interacción entre la glucosa y el metabolismo del hueso juega un importante rol metabólico en estas pacientes. Los defectos en la célula beta han sido atribuidos también a procesos de autoinmunidad o alteraciones enzimáticas, en resumen, la combinación de los mecanismos diversos de resistencia a la insulina, de defectos en la secreción de la misma, así como de mecanismos ineficientes de compensación durante el embarazo, resulta en DG.¹⁷

CAPITULO IV COMPLICACIONES MATERNOFETALES

En la segunda mitad de la gestación se requiere un estado fisiológico de resistencia a la insulina para dirigir los nutrientes almacenados en la madre hacia la unidad fetoplacentaria y dar un crecimiento adecuado al feto; sin embargo, cuando las mujeres desarrollan DG, la resistencia a la insulina es más acentuada, lo cual modifica el medio intrauterino y causa crecimiento acelerado del feto, con riesgo elevado de macrosomía. Aunque existen varios factores que se consideran de riesgo para este trastorno los más importantes son: mayor edad en la madre, familiares de primer grado con diabetes y mayor índice de masa corporal pregestacional. El primer caso de DG fue publicado en 1824. Se describió que la madre sufría sed, poliuria y que el feto macrosómico murió debido a la impactación de su hombro.

Antes de la introducción de la insulina en 1922 se informaron menos de 100 embarazos en mujeres diabéticas, probablemente con el tipo 2. Sin embargo, los índices de mortalidad materna fueron de cerca del 30%, y la mortalidad neonatal fue mayor al 90%. La insulina redujo de manera importante la mortalidad materna; no obstante, en comparación con embarazadas no diabéticas, la mortalidad perinatal continúa siendo hasta cinco veces más alta y en la diabetes pregestacional las malformaciones congénitas de los fetos son hasta 10 veces más frecuentes. Hasta 1980, la mayoría de los médicos aconsejaba a las mujeres diabéticas que evitaran embarazarse, esto se justificaba por la elevada morbilidad y mortalidad obstétrica de 30 a 50% de mujeres diabéticas. A partir de esa fecha descendió la frecuencia de complicaciones materno-fetales, mejoró el diagnóstico y tuvo mayor éxito el tratamiento de la diabetes; aún así no se ha logrado igualar con la población no diabética. Los datos disponibles en la bibliografía muestran un aumento

lineal en el índice de complicaciones en el feto conforme se eleva la cifra de la glucosa en la sangre materna: índices de mortalidad del feto de 4% cuando la glucosa es menor de 100 mg y hasta de 24% cuando la cifra excede 150 mg. Las complicaciones materno-fetales señaladas en forma consistente, aunque con frecuencia variable, se muestran en la tabla 6.

Los hijos de mujeres con diabetes pregestacional tienen alto riesgo de sufrir malformaciones estructurales congénitas, lo que se debe a que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia en el feto pueden ser teratogénicas, ya que existe una fuerte asociación entre un pobre control glucémico en el periodo periconcepcional y el riesgo de tales malformaciones. La incidencia de riesgo de estas malformaciones es de 6 a 8% y la mayoría ocurre en el sistema nervioso central, el corazón, el sistema urogenital y el tubo gastrointestinal.²

Tabla 6: Complicaciones materno-fetales asociadas con Diabetes Gestacional

FETO	MADRE
Macrosomía	Preeclampsia
Muerte intrauterina	Eclampsia
Asfixia neonatal	Polihidramnios
Distocia de hombro y lesión nerviosa	Desgarros perineales
Hipoglucemia	Mayor número de cesáreas
Hipocalcemia	Riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2
Ictericia	Parto prematuro
SIRPA. traquipnea transitoria	
Cardiomiopatía (hipertrofia septal)	
Eritrocitosis	
Trombosis, sobre todo de la vena renal	
Como adultos: obesidad, diabetes mellitus, alteraciones neuropsicológicas	

La DG incrementa el riesgo de anomalías esqueléticas como el síndrome de regresión caudal, anomalías espinales y siringomielia; a nivel renal hidronefrosis, agenesia renal y quistes renales. Las malformaciones intestinales más comunes son: atresia del duodeno y el recto o en cualquier parte del tracto gastrointestinal.

La DG altera diversos sistemas en el feto, el pobre control glicémico desde el inicio del embarazo afecta la organogénesis y el control tardío la composición corporal, incluyendo macrosomía y dificultad respiratoria

El pobre control glicémico desde la primera cita prenatal y la diabetes gestacional complicada con nefropatía y retinopatía son los factores de riesgo más importantes para presentar complicaciones neonatales, con un riesgo relativo (RR) de 2.9 y 2.7 respectivamente, para necesidad de hospitalización al nacer, malformación congénita y muerte perinatal. Ser primigestante y fumadora se asocia con incremento en el riesgo de complicaciones perinatales, por lo cual este subgrupo de gestantes debe tener acceso a una consejería y un monitoreo intensivo materno fetal desde la primera cita.

Cuando el control glicémico no es el adecuado, constantemente se asocia con macrosomía con un OR de 2.73, pero una mejoría del control a la semana 28 tiene efectos favorables en el crecimiento del feto, incremento en la edad gestacional, peso adecuado y disminución de injuria al nacer.

El engrosamiento de la membrana del vello coriónico, puede incrementar la distancia de difusión de oxígeno entre la madre y el feto, pero la placenta compensa esta distancia aumentando el área total de la vellosidad coriónica. Pero en los casos de DG no controlada esta compensación no es suficiente, porque el flujo sanguíneo uterino hacia la placenta está disminuido, lo cual ocasiona alteración en el bienestar fetal.¹⁸

La glucosa atraviesa libremente la barrera fetoplacentaria; sin embargo, no ocurre lo mismo con la insulina materna. Por esta razón, en la diabetes

gestacional el feto está expuesto a concentraciones más altas de glucosa que las normales, lo que induce un aumento de su propia secreción de insulina.

EFFECTOS FETALES

El exceso de insulina producida por el feto en respuesta a la hiperglicemia del medio ambiente uterino estimula crecimiento excesivo, por virtud de la actividad como factor de crecimiento de la hormona. Es precisamente la capacidad de unirse a los receptores ubicuos de IGF-1 lo que incita macrosomía fetal. La glicemia materna promedio, junto con la concentración de insulina en sangre fetal y en líquido amniótico, guardan correlación directa con la frecuencia de macrosomía. El grado de resistencia a la insulina en la fase tardía del embarazo presenta, por otra parte, una mayor correlación con el peso del feto y el de la placenta, y la masa libre de grasa. Cuando los bebés exceden la edad gestacional es preferible proceder con cesárea, debido a los riesgos de asfixia y distocia del hombro durante el parto vaginal. Los neonatos que han estado expuestos a ambientes con altas concentraciones de glucosa presentan más riesgo de presentar otras complicaciones después del parto, como síndrome de dificultad respiratorio, hipoglicemia, cardiomiopatía, hipocalcemia, hipomagnesemia y policitemia. En un estudio mexicano se demostró que los hijos de madres diabéticas, especialmente de aquellas con pobre control durante la gestación, tienden a presentar un menor nivel de inteligencia, mayor número de signos neurológicos blandos y de respuestas perseverativas, y un desempeño menor en tareas relacionadas con las habilidades gráficas. Estos resultados sugieren que los cambios metabólicos en el ambiente fetal generados por la presencia de diabetes gestacional afectan el proceso normal de desarrollo y maduración neuronal, ocasionando a largo plazo un compromiso marginal a nivel del funcionamiento del SNC, sin manifestarse un efecto específico en algún dominio cognitivo en particular. Finalmente, en los niños nacidos de madres diabéticas hay mayor

predisposición a desarrollar obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2, inclusive desde la adolescencia.⁶

- MALFORMACIONES

Se presentan en los hijos de madres con diabetes preestablecida, que presentaron hiperglicemias en el período crítico de la organogénesis, 5 a 8 semanas después del último período menstrual. El riesgo es proporcional directamente al nivel de hemoglobina glicosilada (Hb A1c).

Cuando la prueba se hace 2 a 3 meses después de la concepción, refleja los niveles de glucosa en sangre que la paciente presentaba en el período periconcepcional. Niveles de HbA1c < 9 % se relacionan con abortos espontáneos en 12 % y malformaciones en 3 %; si los valores aumentan a más de 14 % la frecuencia de aborto espontáneo es 37 % y de malformaciones es 40 %. Si la HbA1c es < 7 % la probabilidad que se produzcan malformaciones mayores no llega a 2 %.

La incidencia de anomalías congénitas mayores en hijos de una paciente diabética se ha calculado en 7.5 a 10 % en comparación con una tasa basal de 1 a 2 % en la población general. Se sabe además que el índice de masa corporal previo al embarazo es un predictor de malformaciones congénitas.

Si se encuentra que una paciente tiene DG antes de las 20 semanas de gestación, probablemente sea una diabetes mellitus que antecedió al embarazo. Una hemoglobina glicosilada soporta esta impresión diagnóstica e indica que el feto tiene mayor riesgo de malformaciones fetales mayores. (Tabla 7).

Tabla 7: Principales malformaciones en pacientes con diabetes antes de la semana 20 de gestación

ÓRGANO/SISTEMA	%	ALTERACIÓN
Cardiovascular	2- 4	Trasposición de grandes vasos Defecto septo aurículo ventricular Tetralogía de fallot Coartación de aorta Hipoplasia de corazón izquierdo
Sistema nervioso central	2	Anencefalia Microcefalia Holoprocencefalia Encefalocele Mielomeningocele
Tracto urinario	1	Hidronefrosis Riñones poloquísticos Agenesia renal
Tracto gastrointestinal	< 1	Atresia duodenal Atresia ano/rectal
Osteomuscular	0.2- 0.5	Agenesia sacra Espina bífida Regresión caudal

El peso al nacer es el resultado de la interacción entre madre, placenta y feto durante la vida intrauterina. La macrosomía y la visceromegalia selectiva son las características más frecuentes en la diabetes gestacional.¹⁸

- MACROSOMÍA

La macrosomía fetal es la complicación más frecuente, definida como un peso por encima del percentil 90 para la edad gestacional o un peso mayor a 4000 gramos al nacer.

Se caracteriza por aumento del tejido graso, incremento de la masa muscular y organomegalia, sin incremento del tamaño de la masa cerebral (fig 10).

Uno de los marcadores séricos de macrosomía es la leptina, los niveles de leptina en sangre del cordón se encuentran aumentados en recién nacidos con peso grande para la edad gestacional, hijos de madre con DG e índice de masa corporal aumentado.¹⁸

Ocurre en un 20 - 35 % de las diabéticas embarazadas, llevando a una mayor tasa de trauma periparto como distocia de hombros, la cual se aumenta 2 - 4 veces con respecto a un embarazo normal (0.3-0.5 %), trauma del plexo braquial, daño del nervio facial y céfalo hematomas. Además se encuentra mayor tasa de cesárea, hemorragia posparto, laceraciones del canal del parto y corioamnionitis debido a trabajos de parto prolongados. Sin embargo existe la duda de que solo la DG sea la principal causa de parto distócico dado que la obesidad materna es un factor asociado independiente para DG y la mayoría de los niños macrosómicos son nacidos de madres no diabéticas.

Hay que tener en cuenta que la obesidad materna sola, es un factor de riesgo independiente para parto distócico principalmente de la macrosomía fetal.

La macrosomía puede manifestarse en pacientes con diabetes preestablecida y en pacientes con DG, aunque muchas veces las pacientes con diabetes tipo 1 con vasculopatía generan un feto con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) debido a la insuficiencia placentaria.



Figura 10: Recién nacido macrosómico, hijo de madre diabética gestacional. ARIZMENDI

- MUERTE FETAL INTRAUTERINA

Ocurre más a menudo en las últimas 4 a 8 semanas del embarazo en pacientes con inadecuado control de la glucemia, (principalmente glucemia en ayunas > 105 mg/dl o $> 5,8$ mmol/l) polihidramnios y macrosomía fetal. Por el contrario, en mujeres diabéticas con enfermedad vascular y preeclampsia, la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es más frecuente; el óbito fetal puede aparecer desde etapas tan tempranas como finales del segundo trimestre. La muerte fetal puede ser causada por hipoxemia, posiblemente en relación con aumento del consumo de oxígeno placentario.

- SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA (SDR)

Se presenta en 5 a 30 % de los recién nacidos. Es más frecuente en hijos de madres diabéticas comparado con neonatos sin este riesgo de la misma edad

gestacional antes de las 38.5 semanas. Se postula que es debido al efecto inhibitorio de la insulina sobre los glucocorticoides. La insulina inhibe el efecto estimulador del cortisol sobre la síntesis de lecitina. Tanto la inmadurez como la vía del parto influyen en la aparición del síndrome. El riesgo de SDR es proporcional al control glicémico; si la paciente está bien controlada el riesgo es similar al de la población general. El mejor predictor de madurez fetal en hijos de madre diabética es la presencia de fosfatidilglicerol en el líquido amniótico. La relación lecitina/esfingomielina > 2 predice la madurez pulmonar; en embarazos de mujeres con DG debe ser mayor de 3.5. (Fig. 11)



Figura 11: Recién nacido con dificultad respiratoria e hiperbilirrubinemia. ARIZMENDI

- NEONATO HIJO DE MADRE DIABÉTICA

Está más expuesto a: hipoglucemia (causada por la hiperinsulinemia fetal inducida por el mal control glicémico de la madre), hiperbilirrubinemia, síndrome de hiperviscosidad, la hiperglucemia (estimula la eritropoyesis fetal), hipocalcemia (se asocia a una disminución de la función de la paratiroides), hipomagnesemia (éstas dos últimas usualmente se resuelven solas).

El hijo de madre diabética en un futuro tendrá mayor incidencia de obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes en la adolescencia tardía y la adultez joven.

Esto sugiere que es fundamental “reprogramar” el efecto de la insulina y la glucosa durante la vida fetal sobre la biología del adipocito, la sensibilidad a la insulina y la función endocrina pancreática.¹²

- HIPOGLUCEMIA FETAL

La hipoglucemia neonatal se ocasiona por la caída de los niveles plasmáticos de glucosa al nacer, lo cual disminuye los niveles de ácidos grasos libres, glicerol y betahidroxibutirato. Al iniciar aporte endovenoso de glucosa, aumenta la liberación de insulina y de péptido C, y si se compara la elevación de la insulina dos horas después del nacimiento en recién nacidos normales vs. hijos de madre diabética, se observa que los hijos de madre diabética tienen solo la mitad de su función hepática, esto se debe a la dependencia del páncreas materno in utero.¹⁸

Puede ser causada por la persistencia fetal de hiperinsulinemia después de nacer, particularmente cuando la DG es pobremente tratada. La persistencia de hiperinsulinemia después del nacimiento y en ausencia de suministro de glucosa prolonga la hipoglucemia con grado variable de severidad. Otra causa de hipoglucemia neonatal es la hiperglucemia materna durante el parto, que estimula la persistente secreción excesiva de insulina fetal de una a dos horas después del nacimiento. La macrosomía y el control materno perinatal de la glucemia son factores de riesgo para la presentación de la hipoglucemia neonatal.

- AUMENTO DE PESO EN EL FETO

La hiperglucemia materna lleva a la hiperplasia de las células del páncreas en el feto por un estímulo constante en la producción de insulina, utilizando glucosa como principal nutriente; esto lleva al aumento de peso del feto. La

hiperglucemia materna, además de estimular la secreción de las células, causa disminución del número de receptores de insulina; esto exacerba la resistencia a la insulina. El ambiente intrauterino donde el feto crece tiene implicaciones en la vida adulta que lo predisponen a sufrir una serie de anormalidades metabólicas como la obesidad, DM tipo 2 e hipertensión arterial. El porcentaje de influencia para el crecimiento fetal está representado en 18% por los genes fetales, 20% por los genes maternos y 62% por el ambiente intrauterino. La insulina regula el crecimiento de los tejidos fetales: un exceso en la secreción lleva al incremento de los adipocitos y obesidad secundaria. Los cambios fetales autoprotectores durante la vida intrauterina llevan a cambios programados permanentes, considerados como alteraciones de la función endocrina pancreática, los cuales se hacen presentes durante la vida adulta.¹⁹

EFFECTOS MATERNOS

La mujer que desarrolla diabetes gestacional corre el riesgo incrementado de manifestar diabetes tipo 2, así como obesidad y síndrome metabólico. Los factores más estrechamente relacionados con la diabetes tipo 2 en mujeres son: haber tenido diabetes gestacional, hipertensión, parto a la edad de 33 años o más, historia familiar de diabetes, concentración de glucemia durante el embarazo de 99 mg/dL o más, y severidad de la hiperglicemia durante el embarazo.⁶

El riesgo de desórdenes hipertensivos se incrementa en 10-25 % para algunos; para otros no existe variación con respecto a la población gestante sana o con diabetes gestacional adecuadamente tratada.

Existe mayor incidencia de infecciones como:

- corioamnionitis,
- infecciones urinarias,

- cervicovaginitis
- infecciones puerperales.

Las hemorragias posparto aparecen con más frecuencia por mayor incidencia de excesiva distensión uterina. Se ha descrito un aumento en la tasa de cesáreas. Datos limitados muestran una tasa de 22-30 % en mujeres con DG no tratadas o no reconocidas, comparada con una tasa del 17 % para mujeres sin DG.¹²

- DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA

Puede existir también: cetoacidosis diabética, siendo mortal para la madre y el feto.

- PREECLAMPSIA Y LA ECLAMPSIA

Aumentan el riesgo de morbimortalidad materno/fetal.

- POLIHIDRAMNIOS

También hay mayor riesgo a polihidramnios que es el término que se emplea cuando se presenta mayor cantidad de líquido amniótico que el normal y esto puede favorecer el parto prematuro.

Existe una posibilidad de Diabetes Gestacional en embarazos posteriores o diabetes mellitus tipo 2: por lo general la diabetes gestacional desaparece después del embarazo, pero una vez que se ha tenido DMG hay posibilidad de que dos de cada tres mujeres presente nuevamente esta enfermedad en futuros embarazos. Hasta un 30 a 40% de las mujeres con diabetes

gestacional desarrollan una diabetes mellitus manifiesta dentro de 5 a 10 años. El riesgo puede incrementar si la obesidad está presente.

Datos recientes apuntan a un mayor riesgo de dislipidemia y enfermedad cardiovascular.

A largo plazo la madre diabética gestacional tiene un riesgo mayor de intolerancia a los carbohidratos y diabetes tipo 2. La incidencia acumulada de diabetes varía de 2.5 % hasta >70 % en estudios que evaluaron pacientes desde seis semanas hasta 28 años posparto, con un incremento marcado en los primeros cinco años después del parto. El aumento de los niveles de glucosa en ayunas se constituye en el principal factor de riesgo para desarrollar diabetes Tipo 2 en el futuro. Se empeora el pronóstico con otros factores de riesgo asociados como la obesidad, edad gestacional al diagnóstico y la edad materna. Puede estar asociada a hiperlipidemia y aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares.¹²

CAPITULO V FACTORES DE RIESGO

La etiología de la DG no se puede definir como una sola o como causas específicas y puntuales; sino que se debe a la suma de varios factores desencadenantes que se originan como parte de los cambios fisiológicos del embarazo y a la predisposición genéticometabólica de la gestante.¹³

- Historia personal de diabetes gestacional. Se considera el predictor más agudo para DG, aumentando el riesgo en un 33-50 % y si se suma un segundo factor de riesgo este aumenta aún más
- Historia familiar en primer grado de diabetes mellitus.
- La edad materna (> 25 años)
- Exceso de peso previo al embarazo (IMC > 25)
- Antecedente obstétrico adverso (mortinatos, peso fetal mayor o igual a 4000 gramos).
- Paridad (multigestante: mayor o igual a 3 hijos previos). Sin embargo, en un estudio reciente se documentó que no existe relación entre la paridad y la aparición de diabetes gestacional, y que el aumento del riesgo tiene relación importante con la ganancia de peso y el aumento de la edad con cada nuevo embarazo.

Dada la controversia existente en cuanto a la realización del tamizaje, algunos estudios han determinado sus propios factores de riesgo. Es importante anotar, que la variación en la frecuencia de aparición de cada uno de los factores de riesgo en una población determinada puede cambiar el número de mujeres objeto de la tamización.

La edad materna es un buen ejemplo para este propósito. La edad es la variable que con mayor frecuencia clasifica a la madre como de riesgo para

DG y se constituye en el principal determinante de la necesidad o no de tamizaje en ausencia de otros factores de riesgo. Cada vez más mujeres en los países industrializados han aplazado sus embarazos hacia el final de los 20's ó el inicio de los 30's, con una proporción de mujeres embarazadas por debajo de los 25 años que oscila entre el 17-26 %.

Al utilizar los 25 años como punto de corte se encontró una reducción en los costos cercana al 50 %, con una disminución en la sensibilidad del 79 % al 74 %. Sin embargo, este podría no constituirse en un problema para nuestra población, dado que el porcentaje actual de embarazos en mujeres jóvenes es del 15 a 20 % de la población obstétrica.

Si se aumentara el umbral de la edad por encima de los 30 años para el tamizaje, de todas maneras no se solucionaría el problema dado que la edad mayor a 25 años identifica aproximadamente 25 % más pacientes con DG, que si se considera la edad como significativa por encima de los 30 años, lo que dejaría un porcentaje importante de pacientes sin diagnóstico.

La obesidad es otro de los factores de mayor importancia y se considera un factor de riesgo independiente para un pronóstico obstétrico adverso, siendo más significativa la obesidad de tipo central con relación a una mayor resistencia a la insulina.

La prevalencia de obesidad en mujeres no embarazadas varía del 17 % a 26.1 % en la población Europea si se compara contra el 18.5 % a 30 % en los Estados Unidos cuando se usa como punto de corte un IMC >30. Ehrenberg et al. en su estudio encontraron un aumento de la obesidad que complica el embarazo durante los últimos 15 años. Este incremento fue significativo después de controlar por análisis multivariado para el estado socioeconómico y la raza.

En todos los estudios en los que se ha realizado la valoración del tamizaje universal versus el selectivo, el punto de corte para definir obesidad varía y se

utilizan como punto de corte valores superiores a IMC mayores a 25, 27 ó 30, por lo que se incluyen pacientes con sobrepeso y no obesidad en algunos de los casos. Además se han realizado trabajos para valorar en mujeres obesas, si la pérdida de peso previamente al embarazo modifica el riesgo de DG. Se ha encontrado que existe la tendencia para que aún cambios moderados en el peso antes del embarazo modifiquen el riesgo de diabetes gestacional en estas mujeres.

Para la American Diabetes Association (ADA), se considera factor de riesgo para DG un IMC >25.

La identificación y luego la implementación de puntos de corte diferentes para cada grupo étnico podría ser pertinente pero no práctico. En los estudios donde se ha considerado la raza como un factor de riesgo independiente, los latinos son considerados de alto riesgo. Sin embargo, en el reporte de la ADA de 2004 no aparece la raza (hispanos, africanos, nativos americanos del sur o del oriente asiático, islas del pacífico ó indígenas con ancestro australiano) como factor de riesgo, dado que el grado de influencia en la prevalencia de DG es difícil de cuantificar en la población.¹²

En un estudio realizado en Rajasthan, India, estudiaron a 500 mujeres embarazadas que se encontraban en la semana de gestación 24-28. Encontraron que 6.6% desarrolló DG; al comparar las frecuencias de los factores de riesgo para DG en las pacientes con embarazo normal con las pacientes con DG, sí encontraron diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de pacientes con DMG, la edad ≥ 25 años se identificó en 84.4%, el IMC ≥ 25 kg/m² en 66%, 33.3% contaba con historia familiar de diabetes mellitus, 15.15% presentaban un antecedente de pérdida perinatal, 12.12% habían debutado con DG, esta condición en ningún caso de las pacientes normales fue referida. Por último 6.06% tenía historia de bebé macrosómico.

Hoseini y cols. encontraron que el antecedente de muerte fetal o neonatal temprana los describían 12.3% (n = 227). Wahi y cols. encontraron 24.9% de antecedente de pérdidas perinatales.

La etnicidad también es un factor de riesgo para DG al igual como se ha descrito para diabetes mellitus tipo 2 (hispanos, africanos, nativos americanos, Sur y Este de Asia, o tener ancestros de las islas del Pacífico). Hinojosa-Hernández y cols. mencionaron que la mujer mexicana embarazada está en mayor posibilidad de desarrollar DG porque pertenece a un grupo étnico de mayor riesgo. En este estudio se menciona que el intervalo de edad de 31 a 40 años tuvo mayor incidencia de casos diagnosticados con DG, y en mayores de 41 años se encontró esta patología en 55.5% de los casos. Pamela Nava y cols. realizaron un estudio con 489 mujeres mexicanas embarazadas atendidas en el Hospital Materno Perinatal «Mónica Pretelini», Toluca, México. En cuanto al IMC encontraron que 58.4% (32.3% sobrepeso, 26.1% obesidad) presentaron un IMC ≥ 25 kg/m² clasificadas con los criterios del Institute of Medicine (IOM) para embarazo. En estas pacientes, describen que existió asociación estadísticamente significativa de sobrepeso y obesidad con el hallazgo de DMG, encontraron un riesgo de desarrollar DG de 3.7 para las mujeres embarazadas con sobrepeso y 8.8 veces más riesgo en las pacientes con obesidad.

En mujeres mexicanas se encuentran los mismos factores de riesgo para DG reportados en la literatura. Estudios recientes han indicado que la deficiencia de vitamina D posiblemente puede ser un factor de riesgo modificable para el desarrollo de DG. La deficiencia de vitamina D y la insuficiencia de ésta es discretamente común entre las mujeres embarazadas en todo el mundo; la deficiencia de vitamina D ha sido asociada con el metabolismo anormal de la glucosa tanto en mujeres no embarazadas como en las mujeres gestantes, y las mujeres que desarrollan DG tienen mayor deficiencia de esta vitamina en comparación con las mujeres con embarazo normal. La conexión de

deficiencia de vitamina D con DG se ha fundamentado en que la obesidad se ha asociado con la deficiencia de vitamina D y además se ha descrito que en los grupos étnicos considerados como factor de riesgo para DG tienen también deficiencia de vitamina D.

Es de interés mencionar que los factores de riesgo se han modificado de acuerdo con la población estudiada, tal y como lo mencionan en un estudio realizado en población irlandesa, donde toman como factor de riesgo también el antecedente de bebé macrosómico, pero a diferencia de los estándares internacionales donde se considera $>$ de 4 kg, en esta población manejan un peso del bebé $>$ de 4.5 kg, también consideran como factor de riesgo para DG el antecedente de un bebé con malformaciones congénitas mayores; además clasifican a los factores de riesgo para DG en históricos (antecedentes) y actuales, dentro de los actuales consideran glicosuria en dos muestras repetidas de orina, macrosomía o polihidramnios en el actual embarazo. En este estudio incluyeron a 1,843 mujeres irlandesas embarazadas, 2.7% presentaron DG. El promedio de la edad para las mujeres con algún factor de riesgo para DG fue de 30.6 años, el IMC de 30.3, 6.7% tenían un pariente de primer grado con diabetes mellitus tipo 2 y 15% con diabetes mellitus tipo 1. El 12.2% tuvieron un bebé macrosómico previo, 50% tenía glucosuria, en 40% tuvieron un bebé macrosómico y 40% con polihidramnios. Con respecto a la macrosomía del producto, se han realizado estudios que demuestran que en población negra no hispana con DG tienen 11.27 veces más riesgo de tener un bebé macrosómico, en las mujeres hispanas el riesgo es de 10.7 y en las mujeres asiáticas es de 5.14. No encontraron relación de la macrosomía con mujeres caucásicas con DG, esta asociación también se encontró en un estudio realizado por Silva JK y cols. donde demostraron que la macrosomía se encontró con más frecuencia en una población nativa Hawaiana y Filipina en comparación con población japonesa y china.¹⁷

CAPITULO VI DIAGNOSTICO Y TAMIZAJE

Diagnóstico DG conlleva riesgos para la madre y el recién nacido. No todos los resultados adversos son de importancia clínica iguales. El estudio Hiperglucemia y resultados adversos del embarazo (HAPO), a gran escala (25.000 mujeres embarazadas) estudio de cohorte multinacional, demostró que el riesgo de los resultados maternos, fetales y neonatales adversos aumento continuo en función de la glucemia materna a 24- 28 semanas, incluso dentro de los rangos considerados previamente normal para el embarazo. Para la mayoría de las complicaciones, no había umbral de riesgo. Estos resultados han dado lugar a una cuidadosa reconsideración de los criterios diagnósticos de DG.¹⁴

El diagnóstico se ha basado tradicionalmente en un sistema de dos pasos, el primero una prueba tamiz (O'Sullivan) y el segundo confirmatorio, llamado curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG).

El tamizaje determina cuales pacientes necesitan la CTOG. Consiste en la valoración de la glucosa plasmática venosa una hora después de la ingesta oral de 50gr de glucosa.

Si se utiliza >140 mg/dl como punto de corte, se detectan 80 % de las DG (reduciendo los falsos positivos que son comunes en la CTOG) y la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) será necesaria en el 15 % de las pacientes. Disminuyendo el punto de corte a >130 mg/dl, se incrementa la sensibilidad a más de 90 % pero requerirán CTOG cerca del 25 % de todas las pacientes.

El enfoque diagnóstico propuesto por la Asociación Americana de Diabetes (ADA): El riesgo de DG debe ser definido en la primera consulta prenatal.

- Mujeres con características clínicas de alto riesgo para DG incluye:
 - Sobrepeso (índice de masa corporal > 25)
 - Historia personal de diabetes mellitus gestacional
 - Historia familiar en primer grado de diabetes

Para este grupo, la asociación recomienda no realizar tamizaje y mejor realizar CTOG una vez identificadas en el control prenatal.

- Mujeres con riesgo promedio: se realiza tamizaje entre la 24 y 28 semanas de gestación.
- Mujeres de bajo riesgo que cumplen todas las siguientes condiciones, según la ADA no necesitan ser tamizadas por costo beneficio.
 - Edad menor de 25 años.
 - Índice de masa corporal < 25.
 - Ausencia de familiares de primer grado con diabetes.
 - Sin antecedentes personales de intolerancia a la glucosa.
 - Sin antecedente de pobre historia obstétrica: malformaciones, mortinato, polihidramnios, muerte neonatal inexplicada.
 - No pertenecer a un grupo étnico de alto riesgo (Hispánico, Africano Americano, Indio Americano, Asiáticos del sur y del este).

Toda paciente con tamizaje > de 130 mg/dl, se le administra 100 gr. de glucosa oral, midiendo los niveles de glucemia en ayunas y luego a la hora, 2 y 3 horas posteriores a la carga. (Tabla 8).

Se consideran como criterio diagnóstico:

- Dos o más valores iguales o superiores a lo normal de la curva de Carpenter y Coustan. Es la recomendada por la ADA desde 1997. Es la más utilizada en la actualidad y la mejor validada. Es el método de elección para DG.
- Glucemia en ayunas > a 126 mg/dl, confirmado en otro día excepto si tiene síntomas claros de hiperglicemia.
- Glucemia casual > a 200 mg/dl, confirmado en otro día excepto si tiene síntomas claros de hiperglicemia.

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) recomienda el tamizaje universal por cuanto Carpenter y Coustan encontraron que la prevalencia de DG en poblaciones de bajo riesgo es 2.4 %. Es recomendable realizar tamizaje en toda gestante porque reduce el riesgo de macrosomía debido a DG e identifica aquellas mujeres con mayor riesgo de muerte fetal. Debido a la alta probabilidad de que las pacientes con DG desarrollen DM tipo 2, identificar estas pacientes permitirá intervenciones después del parto que podrían demorar o prevenir el inicio de una DM tipo 2.

El ACOG recomienda un acercamiento basado en el riesgo, pero puntualiza que solo un pequeño grupo reúne todos estos criterios de bajo riesgo, por lo tanto un tamizaje universal con 50 gr puede ser un acercamiento más práctico.

De otro lado, el Working Group on Diabetes and Pregnancy of the European Association of Perinatal Medicine recomienda que todas las mujeres embarazadas deben ser consideradas de riesgo promedio o alto para desarrollar diabetes gestacional, porque muy pocas cumplen los criterios para ser de bajo riesgo.¹²

Tabla 8: Criterios diagnósticos para Diabetes Gestacional

Nivel de glucosa	American diabetes Association ADA Carpenter y Coustan	National Diabetes Data Group O'Sullivan y Mahan's	Europa World Health Organization
Carga	100 gramos	100 gramos	75 gramos
Ayunas	95 mg/dl	105 mg/dl	95 mg/dl
1 hora	180 mg/dl	190 mg/dl	180 mg/dl
2 horas	155 mg/dl	165 mg/dl	155 mg/dl
3 horas	140 mg/dl	145 mg/dl	

El criterio de la OMS exige una glucemia > 140mg/dl a las 2 horas de pos carga con 75g de glucosa oral para hacer el diagnóstico de diabetes gestacional. También se puede hacer el diagnóstico con dos glucemias de ayuno > 105 mg/dl o una glucemia de ayuno > 126 mg/dl o una glucemia en cualquier momento 200 mg/dl.²⁰

CAPITULO VII TRATAMIENTO

El tratamiento comienza con la terapia médica nutricional, el ejercicio y el monitoreo de la glucosa con el objetivo de conocer los criterios descritos anteriormente. Un total de 70 a 85 % de las mujeres diagnosticadas con DG bajo criterios de mayor edad pueden controlar la DG solo modificando el estilo de vida; se prevé que este número va en aumento, según la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo de Estudio (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG*).¹⁴

La atención preconcepcional en pacientes en quienes se sospecha posible desarrollo de diabetes gestacional debe incluir la confirmación de niveles normales de glucosa sanguínea y la indicación de una dieta adecuada y controlada, debido a que no existen pruebas predictivas de diabetes gestacional ni de las condiciones óptimas antes de la concepción que pudieran evitar el desarrollo de este trastorno durante el embarazo.

- Determinaciones de glucosa

El control de la glucosa durante el embarazo es fundamental, pero hasta el momento el tratamiento de este padecimiento representa todavía una controversia, por lo que además es motivo de amplias investigaciones. En pacientes que requieren insulina, la determinación posprandial de glucosa es el método más recomendable, sobre todo dos horas después de la ingesta de alimentos: evita hacer hasta cuatro mediciones al día, muy incómodas para la paciente. Cuando es necesario hacer un seguimiento exhaustivo, la indicación es hacer estas cuatro determinaciones al día para establecer el adecuado

control con insulina; una vez que con la dieta se ha estabilizado el metabolismo, es preferible hacer el análisis una o dos veces por semana con cuatro determinaciones, pues no existe evidencia clínica que indique la necesidad de hacer cuatro determinaciones al día en pacientes adecuadamente controladas. La glucosa en sangre venosa de ayuno debe estar < 126 mg/dL, de lo contrario se establece el diagnóstico de diabetes gestacional.²¹

- Dieta y Ejercicio

El objetivo fundamental del tratamiento es mantener la normoglucemia con una dieta adecuada, reduciendo el consumo de carbohidratos a 35-40% de la ingestión calórica total, de preferencia hidratos de carbono con un bajo índice glucémico. Las pacientes con IMC superior a 30 kg/m² de SC deben disminuir su ingestión calórica en 30 a 33% o alrededor de 25 kcal/kg de peso corporal.²

El control dietético debe estar orientado y supervisado por un dietista y basado en las necesidades de cada mujer y las características del embarazo, ésta restricción calórica debe manejarse con cuidado ya que existen reportes donde se indica que una mayor restricción puede elevar la presencia de cuerpos cetónicos, asociada a reducido desarrollo psicomotor en los hijos de madres que cursaron con diabetes gestacional. Además, en las pacientes con este trastorno se recomienda el ejercicio físico sistemático y adaptado a la mujer gestante es otro punto importante en el tratamiento de la diabetes², ya que esto mejora el control de la glucosa.²¹

Tanto la dieta como el ejercicio deben ser supervisados por personal especializado, tomando en cuenta los diversos factores que se presentan en la gestación, incluyendo la adaptación cardiopulmonar.²

- Aplicación de insulina

Si con los dos recursos terapéuticos señalados no se obtiene un control adecuado, será necesario administrar insulina², que se emplea cuando existen concentraciones de glucosa capilar de 105 mg/dL en ayuno y de 120 mg/dL a las dos horas posprandiales. Estos límites son los establecidos en el tratamiento tradicional de las pacientes embarazadas con diabetes tipo 1. Ante inadecuada respuesta al seguimiento y control, se debe emplear límites de concentración más bajos para inicio de insulina, con límites en la concentración de glucosa de 95 mg/dL en sangre capilar y de 105 mg/dL como máximo en determinaciones posprandiales, con lo cual se ha visto una reducción de hasta 18 % en la morbilidad perinatal; los puntos de corte más bajos en la concentración de glucosa son considerados como parte de una terapéutica agresiva. La insulina debe emplearse a dosis de 0.7 unidades/kg/día, dividida en dos tercios aplicados por la mañana y un tercio durante la cena. En cada dosis se debe administrar un tercio con insulina regular y dos tercios de insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn). Por otro lado, aunque la combinación de insulina ultrarrápida e insulina ultralenta para aplicación como dosis única al día ha demostrado gran seguridad, aún es necesario determinar el mejor régimen para el adecuado control de la glucosa sanguínea. El riesgo de hipoglucemia es la principal limitante cuando se utiliza insulina, pero la introducción de análogos de insulina con absorción rápida reduce la variabilidad de la absorción de la insulina, la cual puede ser empleada posterior a los alimentos.

Actualmente ha surgido un tipo de insulina de acción ultralenta conocida como glargina, la cual tiene el efecto de acción prolongada; la combinación de estas dos formas de insulina (ultrarrápida y ultralenta) provee un mejor control ya que simula un efecto parecido al fisiológico. El clínico debe tener presente que la dosis utilizada durante la diabetes gestacional debe incrementarse a medida que la resistencia a la insulina aumenta conforme evoluciona el embarazo.²¹

Langer estudió la incidencia de macrosomía, que aumentó con cifras de glucosa arriba de 104 mg/dL. Por el contrario, los fetos pequeños para la edad gestacional aumentaron cuando la glucemia era inferior a 87 mg/dL, lo que indica que el margen terapéutico es muy estrecho. Más aún, los estudios de monitorización continua de glucosa mostraron hipoglucemia hasta en 60% de pacientes en tratamiento con insulina, muchas veces asintomática para la madre, pero con diversas repercusiones para el feto. La glucosa materna cruza libremente la placenta, lo cual no sucede cuando se emplea insulina, a menos que ésta se una a anticuerpos del tipo IgG, que la pueden transportar a través de la placenta.

- La insulina humana modificada o análogos de insulina han estado disponibles para uso clínico desde hace unos 10 años. Sin embargo, hay algunos datos que deben señalarse. Las modificaciones en la estructura molecular de esos fetos, en bases teóricas pueden elevar o reducir la fijación al receptor de insulina y al receptor de IGF-1. Esto puede influir en la acción de la misma insulina, en los efectos colaterales potenciales e incluso en la capacidad teratogénica. Por esta razón no han sido autorizadas para su uso clínico por la FDA (Food and Drug Administration) en la diabetes gestacional, no obstante que hay informes de su uso durante el embarazo.
- La insulina lispro se ha utilizado durante la última década. Tiene un efecto máximo de una hora después de su administración y da mejor control de la glucemia posprandial. Esta molécula tiene cambios de lisina por prolina en la cadena B de la insulina (B-28 y 29). En 1999 se publicó el primer estudio acerca de la inocuidad y eficacia de la insulina lispro; permitió mejor control de la glucemia posprandial. Sin embargo, Diamond y Kormas fueron los primeros en cuestionar la inocuidad de

este tipo de insulina durante la gestación, en una carta al editor de la revista NEJM en 1997. Publicaron los datos de dos pacientes que recibieron insulina lispro durante el embarazo y el parto. Uno de esos embarazos terminó a las 20 semanas de gestación y en el segundo, se obtuvo un feto por cesárea que murió posteriormente en forma inexplicable tres semanas después. Ambos fetos tenían malformaciones congénitas. Los autores cuestionan hasta dónde la insulina lispro tiene o no efectos teratogénicos y en tal caso recomiendan que no debería usarse durante el embarazo. Wyatt y su grupo señalaron que el uso de insulina lispro en mujeres con diabetes mellitus tipo 1 pregestacional es inocua y efectiva, ya que un estudio retrospectivo de 500 embarazos en los cuales se usó insulina lispro antes y después de la organogénesis, reportó 27 fetos con malformaciones (5.4%), que provenían de madres con elevación de la HbA1c con desviación estándar por arriba de 2 del promedio normal.

- La insulina aspartat es otro análogo de insulina de acción rápida que no ha sido usada durante el embarazo, tiene un efecto máximo en la sangre 40 minutos después de su administración; sólo tiene 60% de actividad sobre el receptor de IGF-1, en comparación con la insulina humana.
- La insulina glargina es un análogo de insulina de acción prolongada aprobada por la FDA en el 2000 como una insulina de base. Esta molécula tiene una sustitución de glicina en la cadena A en la posición 21 y dos argininas ancladas en la posición 30 de la cadena B. Su acción dura 24 h. Tiene afinidad seis veces mayor por el receptor de IGF-1 que la insulina humana. A la fecha sólo hay cuatro cartas al editor con informes de 14 casos de diabetes mellitus tipo 1 tratados con esta insulina durante la gestación. En ninguno de estos casos hubo malformaciones congénitas; el peso de los fetos varió de 2,000 a 4,800

g. La insulina humana natural se fija al receptor de IGF1 con una afinidad mil veces menor que la fijación a su propio receptor.

Los nuevos análogos de insulina tienen modificaciones en su estructura. La inocuidad de estos análogos necesita ser establecida en la diabetes mellitus gestacional. Deben esclarecerse varios de los aspectos para saber si tienen efectos teratogénicos; cuál es el equilibrio entre la fijación que tienen en ambos receptores (insulina e IGF-1), si elevan el riesgo de retinopatía o si aumentan la formación de anticuerpos.²

- Hipoglucemiantes orales

El tratamiento con hipoglucemiantes orales para tratar la diabetes gestacional no se recomienda, ya que estos agentes de primera generación fueron descritos con actividad teratogénica por su capacidad para cruzar la placenta y mantener al feto en hipoglucemia durante periodos largos, lo que lleva a trastornos en la diferenciación y crecimiento, sobre todo durante el primer trimestre del embarazo, etapa crítica de organogénesis.

Al respecto se ha descrito recientemente un hipoglucemiante oral que no llega a la circulación fetal: la acarbosa, cuya acción es local en intestino, al impedir la absorción de glucosa por las vellosidades; ha mostrado buenos resultados in vivo e in vitro, aunque al parecer no ha superado la respuesta en el control de la glucosa y la incidencia de complicaciones maternas y fetales de la diabetes gestacional. Se considera un medicamento seguro, pero sólo debe emplearse como una alternativa a la insulina en la diabetes gestacional, ya que la efectividad no ha sido totalmente establecida.²¹ Su absorción intestinal es mínima; sus efectos colaterales son: flatulencia y movimientos intestinales.²

- Metformina

Es una biguanida con un peso molecular de 105 Kd que puede atravesar la placenta. Las observaciones preliminares de su efecto señalan que eleva la utilización de glucosa en tejidos periféricos y disminuye la neoglucogénesis en el hígado, y la salida de la glucosa hepática. Se sabe que activa a la AMP cinasa, una enzima importante en la regulación energética de las células que contribuye a elevar el consumo de glucosa celular, y de ácidos grasos.

Su uso durante la Diabetes Gestacional ha iniciado una tendencia ascendente, ya que al parecer su acción mejora la sensibilidad a la insulina,²¹ lo cual a pesar de que atraviesa la placenta no hay evidencias de efectos fetales adversos y se considera un fármaco clase B para su uso en el embarazo.

Hay informes de cerca de 20 años del uso de metformina en mujeres con diabetes mellitus gestacional o diabetes mellitus tipo 2 y embarazo; sin embargo, 30 a 50% de estas pacientes han requerido insulina en forma concomitante para el control óptimo.² Además, en el síndrome de ovarios poliquísticos parece que disminuye la incidencia de diabetes gestacional en las mujeres que lo han utilizado, pero su efectividad y seguridad no ha sido demostrada en el embarazo.²¹

- Tiazolidinedionas

Son agonistas del receptor que activa la proliferación de peroxisomas (PPAR γ), no hay datos disponibles para su uso en la diabetes mellitus gestacional. Un estudio señaló que la rosiglitazona cruza la placenta en etapas tempranas de la gestación (10 a 12 semanas), con niveles hasta del 50% de los de la sangre de la madre. Por ahora su uso en el embarazo debe esperar a la disponibilidad de mayores datos, debido a que el receptor nuclear donde actúan participa intensamente en la cascada adipogénica de nuestro organismo. Su efecto se ejerce sobre un receptor nuclear, que participa en la

formación de varios factores de transcripción de genes importantes en la fisiología celular. Después de 10 años de uso clínico de estas sustancias en pacientes diabéticos tipo 2, algunos han mencionado alteraciones en la fisiología ósea (osteoporosis) que hacen pensar que pudieran tener algún efecto en el desarrollo óseo del feto, por lo que se requieren más datos acerca de su inocuidad.²

- Sulfonilureas

Este grupo de medicamentos incrementa la secreción de insulina, actúan sobre un receptor de membrana en la célula beta del páncreas, el cual está constituido por el receptor de sulfonilureas-1 y una subunidad Kir6.2. Esta última estructura es un canal de potasio sensible al adenosin trifosfato, que al cerrarse modifica el potencial de acción de la membrana. Esto permite que se abran canales de calcio que son dependientes de voltaje, con un ingreso subsecuente de este cation a un nivel crítico intracelular, lo que desencadena la secreción de insulina. Hace seis años se publicó un estudio controlado, aleatorio, que demostró la equivalencia clínica de glibenclamida (gliburide) e insulina para tratar la diabetes mellitus gestacional. Varios grupos de especialistas continúan recomendando cautela con el uso de agentes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. La Asociación Americana de Diabetes y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología no recomiendan los hipoglucemiantes orales durante el embarazo. Sin embargo, Elliot y su grupo demostraron que la glibenclamida atraviesa la placenta en cantidades ínfimas, a diferencia de lo que ocurre con otras sulfonilureas. Dado que con la glibenclamida se obtiene la concentración máxima entre 2 y 4 h después de tomar el fármaco y debido a que la glucosa se eleva al máximo a los 90 min posprandial, la toma del medicamento debe ser cuando menos una hora antes del alimento, tratando de optimizar el control de la glucemia. Las sulfonilureas reducen aproximadamente 20% las cifras de

glucosa. Estas sustancias probablemente puedan ser utilizadas en mujeres con diabetes tipo 2 pregestacional, pero no en la tipo 1. Sin embargo, si se analiza con detenimiento la fisiopatología de la diabetes mellitus gestacional y se destaca la resistencia a la insulina, es posible que se obtenga una pobre respuesta con estos medicamentos, ya que existe exceso de insulina con sensibilidad muy baja.²

- Resolución obstétrica

La evaluación perinatal debe iniciarse a las 32 semanas de gestación, con vigilancia estrecha en pacientes que tuvieron inadecuado control de la glucosa, que cursaron con hipertensión asociada y que no utilizaron en forma ordenada la insulina. Los estudios perinatales deben incluir tococardiografía sin estrés y perfil biofísico completo. La complicación más frecuente es la distocia de hombro hasta en 30 % de los partos, sobre todo en los recién nacidos con peso superior a los 4 kg, lo cual debe determinarse por ultrasonido. El parto por vía vaginal no está contraindicado, aunque para evitar complicaciones se puede terminar el embarazo por operación cesárea tomando en cuenta los antecedentes del peso de los hijos anteriores y las características de la pelvis ósea, lo cual debe considerar el médico obstetra en relación a sus ventajas y desventajas. La indicación para interrumpir la gestación antes de las 40 semanas en pacientes con buen control metabólico no debe considerarse, a menos que exista una indicación materna o fetal. Si bien las pacientes que cursaron con diabetes gestacional por lo general no necesitan continuar con insulina en el posparto ya que la resistencia a la insulina desaparece rápidamente, es necesario hacer determinaciones de glucosa antes de egresar a la paciente del hospital para confirmar su normalidad. Posteriormente se deben realizar cuantificaciones periódicas para llevar un seguimiento, por lo tanto, al mes se deben hacer determinaciones posprandiales a las dos horas: las concentraciones por debajo de 140 a mg/dL se consideran normales y se

deben repetir cada año; las concentraciones de 140 a 200 mg/dL indican un trastorno en el metabolismo de los carbohidratos; cifras superiores a 200 mg/dL se consideran indicativas de diabetes mellitus y, por lo tanto, de tratamiento definitivo. Además, a todas las pacientes se les debe insistir en continuar con el control de peso, llevar una dieta adecuada y hacer ejercicio en forma sistemática.²¹

CONCLUSIONES

En los últimos años ha aumentado de forma alarmante la obesidad y casi a la par, el síndrome metabólico, provocando así que en muchas ocasiones evolucionen a Diabetes Mellitus tipo 2. Es por eso que estos cambios además de la mala alimentación y poca actividad física aumente la incidencia de Diabetes Gestacional, ya que la frecuencia es de aproximadamente 10% de la población mexicana.

De acuerdo a estos datos se debe insistir a las pacientes en gestación a que acudan a su consulta prenatal para así intentar identificar a las que tienen alto riesgo de padecer este trastorno metabólico. Asimismo, deben detectarse los casos de diabetes pregestacional a fin de darles el tratamiento adecuado para obtener cifras normales de glucosa antes de su embarazo.

Un consenso general en la Diabetes Gestacional es que a las pacientes con alto riesgo para este padecimiento se les efectuó una prueba entre las 24 y 28 semanas de gestación con 50 g de glucosa oral.

Las bases del tratamiento continúan siendo la dieta baja en carbohidratos, de preferencia con índice glucémico bajo; la actividad física adaptada a la fisiología materna de acuerdo con la edad gestacional y la administración de insulina en forma juiciosa para mantener cifras de glucosa dentro de límites normales para la mujer embarazada, ya que, el control adecuado de la glucosa sanguínea es lo más importante del tratamiento de la diabetes gestacional y, en teoría, este control óptimo disminuiría la morbilidad y mortalidad maternofetal a concentraciones cercanas a las de las mujeres embarazadas no diabéticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hernández M, Zárate A. Conceptos recientes en la etiopatogenia de la diabetes gestacional, Med Art, 2005, Jul 7; (73): 371-376
2. García C, Diabetes mellitus gestacional, Med Art, 2008, (Mar-Abr); 24 (2): 148-56
3. Triana J, Triana F, González G, Lozano G, Reggio R, Ferreras A, Bandeira E, Pérez L, Efecto de la insulina en *Saccharomyces cerevisiae*: estimulación de la actividad enzimática de piruvato quinasa, expresión de proteínas citoplasmáticas y proliferación celular, RSVMicrobiología, 2011; 31:48-56
4. Morimoto S, Mecanismos moleculares que intervienen en la regulación de la síntesis de insulina por glucosa, Rev Hosp Gral Dr. M Gea González, 2000, (Jul-Sept); 3 (3): 118-120
5. Fortich AJ. Fascículo de Endocrinología Fascículo Diabetes. 2011; [5 páginas]. Disponible en [URL:http://www.endocrino.org.co/files/Fisiologia_de_la_Secrecion_de_Insulina_AJ_Fortich.pdf](http://www.endocrino.org.co/files/Fisiologia_de_la_Secrecion_de_Insulina_AJ_Fortich.pdf) Consultado Agosto 24, 2015
6. Bracho CH, Bautista A, Castro A, Navarro A, Lomanto A, Ruís AI. et al. Obstetricia Integral Siglo XXI. Tomo 1, Colombia. M.D. MSc; 2009. p. 163- 175.
7. Olivares J, Arellano A, Bases moleculares de las acciones de la insulina, Reb, 2008; 27(1): 9-18
8. López L, Hernández I, Pascacio H, Gordillo K, Madrid R, Correlación entre insulino- resistencia e hiperandrogenismo, Ginecol Obstet Mex 2012; 80 (1): 30-35
9. Salinas H, Parra M, Valdés E, Carmona S, Opazo D. Obstetricia. Chile: Editorial RED; 2005. p. 315-328

10. Cabañas MJ, Longoni M, Corominas N, Sarobe C, Yurrebaso MJ, Aguirrezábal A, Tratado de Obstetricia y Ginecología, SEFH 2004, Dic; 47 (12): 993-1027
11. Purizaca M, Modificaciones fisiológicas en el embarazo, Rev Per Ginecol obstet. 2010;56(1), 57-68
12. Campo MN, Posada G. Factores de riesgo para Diabetes Gestacional en población obstétrica. Rev CES Med 2008; 22 (1): 59-69
13. Castillo CA, Diabetes Mellitus Gestacional: Generalidades, Rev Med Cos Cen 2011; 68 (596): 109-113
14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2015; 38 (1): S8
15. Almirón ME, Gamarra SC, González MS, Diabetes Gestacional, Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina, 2005 Dic; (152): 23-27
16. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA Y GEOGRAFÍA (INEGI). 2013; [2 páginas]. Disponible en [URL:http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2014/11/diabetes2013INEGI.pdf](http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2014/11/diabetes2013INEGI.pdf). Consultado Agosto 29, 2015
17. González MN, Rodríguez C, Salcedo M, Martínez E, Enríquez F, Polo SM, Saldaña E, Araujo S, Floriano E, Actualidades en diabetes gestacional, Rev Sanid Milit Mex 2014; 68(5): 276-282
18. Arizmendi J, Carmona V, Colmenares A, Gómez D, Palomo T., Diabetes Gestacional y Complicaciones Neonatales, rev. fac. med, 2012 Dic; 20 (2): 50-60
19. Ríos W, García AM, Ruano L, Espinosa MJ, Zárate A, Hernández M, Complicaciones obstétricas de la diabetes gestacional: criterios de la IADPSG y HAPO, Perinatol Reprod Hum 2014; 28 (1): 27-32
20. Contreras E, Arango LG, Zuluaga SX, Ocampo V, Diabetes y Embarazo, Rev col obs y gin 2008; 59 (1): 38- 45
21. Hernández M, Aspectos básicos en el control de la diabetes gestacional, Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2005; 43 (5): 419- 423.