



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina

---

Instituto Nacional de Perinatología  
"Isidro Espinosa de los Reyes"

**"RESULTADOS PERINATALES EN EMBARAZADAS CON DIABETES  
GESTACIONAL Y PREGESTACIONAL CON VIGILANCIA POR CONTROL  
GLICÉMICO Y VARIABLES MORFOMÉTRICAS FETALES"**

**T E S I S**

Que para obtener el Título de:

**ESPECIALISTA EN  
MEDICINA MATERNO-FETAL**

**PRESENTA**

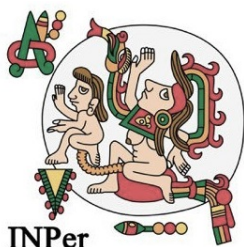
**MARÍA ANTONIETA ARAIZA ILLÁN**

**DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS**  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA MATERNO-FETAL

**DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS**  
Directora de Tesis

**DR. JOSÉ ANTONIO RAMÍREZ CALVO**  
Asesor Metodológico

**DR. JUAN MANUEL GALLARDO GAONA**  
Asesor Metodológico



CIUDAD DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

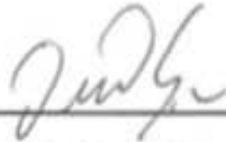
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

RESULTADOS PERINATALES EN EMBARAZADAS CON DIABETES  
GESTACIONAL Y PREGESTACIONAL CON VIGILANCIA POR CONTROL  
GLICÉMICO Y VARIABLES MORFOMÉTRICAS FETALES



---

**DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ**  
Directora de Educación en Ciencias de la Salud  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS**  
Profesora Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno-Fetal  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS**  
Directora de Tesis  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**DR. JOSÉ ANTONIO RAMÍREZ CALVO**  
Asesor metodológico  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**DR. JUAN MANUEL GALLARDO GAONA**  
Asesor metodológico  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

---

## Índice

I. Introducción .....	4
II. Marco teórico	
Definición y prevalencia de la diabetes mellitus .....	5
Complicaciones fetales y perinatales asociadas a diabetes.....	5
Fisiopatología del daño fetal en la diabetes .....	6
Vigilancia fetal anteparto en pacientes diabéticas .....	8
III. Planteamiento del problema .....	11
IV. Justificación .....	11
V. Preguntas de investigación .....	11
VI. Objetivos .....	12
VII. Material y métodos	
A. Diseño del estudio .....	13
B. Población y muestra .....	13
C. Criterios de selección .....	13
VIII. Descripción del procedimiento .....	15
IX. Análisis estadístico .....	16
X. Descripción operacional de las variables .....	16
XI. Aspectos éticos de la investigación .....	18
XII. Cronograma de actividades .....	18
XIII. Resultados .....	19
XIV. Discusión .....	27
XV. Conclusiones .....	32
XVI. Referencias .....	33

## **I. Introducción**

La diabetes mellitus constituye un creciente problema de salud pública asociado con una alta tasa de morbilidad fetal y perinatal. La vigilancia del bienestar fetal anteparto es imperativa para procurar resultados perinatales óptimos; sin embargo, la diversidad de esquemas y la falta de estudios que demuestren la efectividad de los actualmente utilizados, contribuyen a que la vigilancia en estas pacientes continúe siendo un gran reto en la obstetricia.

Se han dilucidado diversos procesos fisiopatológicos que representan un riesgo para el feto y, con base a ello, se ha propuesto que la eficacia de las pruebas fetales dependerá de la condición fisiopatológica subyacente. No obstante, no se cuenta con ningún estudio clínico aleatorizado que aclare muchas de las interrogantes que prevalecen en cuanto a la eficacia de dichas pruebas y resultados perinatales.

Actualmente, permanece el cuestionamiento de la utilidad real de los esquemas de vigilancia fetal anteparto, comúnmente la prueba sin estrés, al no predecir con certeza qué pacientes presentarán mayor riesgo de muerte fetal y otras complicaciones. De esta manera, se propone el siguiente estudio, donde se revisarán los resultados perinatales en embarazos complicados con diabetes gestacional y pregestacional, bajo un esquema de vigilancia basado en el control glicémico y variables morfométricas fetales.

## **II. Marco teórico**

### **Definición y prevalencia de la diabetes mellitus**

La diabetes pregestacional tipo 1 y tipo 2 comprenden una enfermedad heterogénea, donde la presentación clínica y progresión varían considerablemente. La diabetes tipo 1 es secundaria a una destrucción autoinmune de las células  $\beta$ - pancreáticas, generalmente ocasionando una deficiencia absoluta de insulina; mientras que la diabetes tipo 2 se asocia con una pérdida progresiva de la secreción de insulina por las células  $\beta$ -pancreáticas, frecuentemente en un contexto de resistencia a la insulina<sup>1</sup>.

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es aquella que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre de la gestación en pacientes sin diagnóstico previo al embarazo, generalmente entre las 24 y 28 semanas con una curva de tolerancia oral a la glucosa<sup>1</sup>. Como otros tipos de hiperglucemia, se caracteriza por niveles de insulina insuficientes para cubrir los requerimientos normales. Las causas de disfunción de las células  $\beta$ -pancreáticas que llevan a tal insuficiencia son: 1) disfunción de células  $\beta$  autoinmune, 2) anomalías genéticas de alta penetrancia que alteran la secreción de insulina y 3) disfunción de células  $\beta$  asociada a resistencia crónica a la insulina<sup>2</sup>.

La prevalencia de la DMG se calcula en función directa de la diabetes tipo 2 en una población determinada; se estima que hasta el 7% de los embarazos están complicados con diabetes mellitus (DM) y que aproximadamente el 90% de los casos corresponden a diabetes gestacional (DG). Las mujeres hispanas, afroamericanas, nativas americanas, asiáticas y originarias de las islas del Pacífico tienen una mayor prevalencia<sup>3</sup>. De acuerdo con la Federación Internacional de la Diabetes<sup>4</sup>, en el año 2017 hubo un estimado de 204 millones de mujeres (20-79 años) con diabetes, esperando alcanzar 308 millones para el año 2045. De ellas, 1 de cada 3 estaban en edad reproductiva, y 21.3 millones (16.2%) de los embarazos con recién nacidos vivos presentaron algún tipo de hiperglucemia, encontrando diabetes gestacional en el 85.1% de éstos.

### **Complicaciones fetales y perinatales asociadas a diabetes**

Los embarazos complicados con diabetes se asocian a diversos resultados adversos maternos y neonatales, incluyendo altas tasas de cesárea, macrosomía, admisión a

cuidados intensivos neonatales, entre otras. El incremento del riesgo de óbito se ha reconocido como una de las complicaciones más temidas en pacientes diabéticas. Mientras la tasa de óbitos ha disminuido gracias a los programas de detección, tratamiento y vigilancia, cerca del 4% continúan siendo atribuibles a la diabetes<sup>5</sup> y por lo tanto, continúa existiendo un alto riesgo de mortalidad fetal y perinatal en embarazos complicados con esta patología.

Los extremos del crecimiento fetal en madres diabéticas representan el contexto clínico más frecuente en que ocurren las pérdidas fetales, generalmente en las últimas semanas de embarazo, en pacientes con pobre control glucémico, polihidramnios y macrosomía fetal<sup>6</sup>.

### **Fisiopatología del daño y muerte fetal en la diabetes**

La causa de muerte fetal en pacientes diabéticas no se ha dilucidado por completo<sup>7</sup>; aunque la asfixia fetal es la vía común que lleva a daño irreversible o muerte, existen diversos procesos fisiopatológicos que ponen en riesgo al feto. Está claro que los niveles de glucemia maternos dentro de parámetros normales disminuyen altamente esta posibilidad. La hematopoyesis extramedular frecuentemente observada en hijos de madres diabéticas sugiere que la hipoxia intrauterina tiene un papel importante, sustentado también por el desplazamiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia a la izquierda reportado en estudios por cordocentesis<sup>6</sup>, lo que traduce mayor afinidad por la hemoglobina y por lo tanto, menor oxigenación tisular.

Las alteraciones en el metabolismo fetal de los carbohidratos también contribuyen a la asfixia intrauterina. La hiperglucemia materna conlleva a hiperglucemia fetal, con la posterior hiperinsulinemia fetal. Los niveles elevados de insulina fetal, glucosa, aminoácidos y lípidos resultan en un aumento de la mitogénesis de adipocitos, con la consecuente acumulación de grasa fetal. Esto conlleva a un crecimiento fetal desproporcionado y a una demanda incrementada de oxígeno que, ante un aporte de éste disminuido, resultará en hipoxia fetoplacentaria y acidosis metabólica fetal<sup>8</sup>.

El crecimiento en pacientes con diabetes mellitus gestacional es típicamente monitorizado por ultrasonido prenatal, y la macrosomía por diabetes se caracteriza por un incremento desproporcionado de la circunferencia abdominal fetal<sup>5</sup>, siendo el riesgo mucho mayor con

la falta de un diagnóstico y tratamiento oportunos. Las consecuencias del crecimiento fetal excesivo incluyen principalmente traumatismo obstétrico, morbilidad materna secundaria a partos instrumentados, cesáreas y el riesgo en la descendencia de desarrollar intolerancia a los carbohidratos y obesidad a largo plazo. Algunos estudios refieren que el sobretreatmento de la DMG que resulta en niveles sostenidos de glucemia por debajo del rango normal, se relaciona con peso bajo para la edad gestacional<sup>9</sup>.

Se ha visto que la hiperglucemia acompañada de diferentes grados de hipoxemia en modelos animales puede resultar en acidosis láctica y muerte fetal<sup>6</sup>. Además de la acidosis, la hipoxia fetal estimula la secreción de factores de crecimiento endotelial vascular y factores de crecimiento de fibroblastos, los cuales causan hipervascularización placentaria en un intento por aumentar la superficie de intercambio materno-fetal. La hipoxia fetal regula la producción de óxido nítrico, resultando en una posterior dilatación vascular; sin embargo, algunas veces la vasculatura de las vellosidades placentarias no madura y por lo tanto no logra sustentar el rápido crecimiento fetal<sup>5</sup>. La adaptación del feto a la hipoxia crónica resulta en hematopoyesis extramedular y niveles elevados de eritropoyetina<sup>5</sup>.

Por su parte, la hiperinsulinemia aumenta el consumo de oxígeno y disminuye el oxígeno arterial, por lo que la hiperglucemia y cetoacidosis pudieran reducir el flujo sanguíneo útero-placentario y la oxigenación fetal<sup>5,8</sup>. Además, la hiperinsulinemia fetal produce hipokalemia, pudiendo condicionar arritmias fetales y consecuentemente la muerte<sup>6</sup>.

Aunque más frecuente en embarazos complicados con diabetes pregestacional, la hiperglucemia e hiperinsulinemia fetales, así como los marcadores de estrés hipóxico como la eritropoyetina fetal, tienen efectos negativos en el corazón del feto, especialmente en pacientes con un pobre control metabólico<sup>5</sup>. De lo anterior se asume entonces que la disfunción cardíaca pudiera contribuir a la muerte fetal.

La prematuridad es la principal causa de muerte neonatal en embarazadas diabéticas<sup>5</sup>. La hiperglucemia e hiperinsulinemia fetales interfieren con la síntesis de surfactante por los neumocitos tipo 2 y la maduración pulmonar, lo que confiere un mayor riesgo de síndrome de distrés respiratorio y muerte neonatal. Las alteraciones metabólicas en los hijos de madres diabéticas, incluyendo hipoglucemia, hipokalemia, hipomagnesemia e hiperbilirrubinemia, pueden conducir también a la muerte si no se tratan adecuadamente. El daño cerebral y la asfixia, así como la trombosis vascular, son también otras causas de



mortalidad neonatal<sup>8</sup>. El riesgo de malformaciones congénitas, aunque mayor en diabetes pregestacional, incrementa principalmente con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor o igual a 7% o glucemia en ayuno >120 mg/dl<sup>2</sup>.

### **Vigilancia fetal anteparto en pacientes diabéticas**

Kontopolous y Vintzileos<sup>11</sup> propusieron que existen diversos procesos fisiopatológicos que ponen en riesgo al feto y que la eficacia de las pruebas fetales depende de la condición fisiopatológica subyacente. El riesgo de muerte fetal en pacientes diabéticas se correlaciona en gran medida con los niveles de hiperglucemia materna en el embarazo; esta última, el polihidramnios y el crecimiento fetal acelerado ponen al feto en riesgo de academia láctica. Se ha propuesto que la normoglucemia materna en el periodo prenatal, aunada a un crecimiento fetal normal y la ausencia de polihidramnios, pudieran no requerir alguna prueba de bienestar fetal anteparto<sup>12</sup>.

El principal valor clínico de dichas pruebas descansa principalmente en la tasa baja de falsos negativos o en la interpretación de que un feto con resultado normal es muy poco probable que muera in útero<sup>6</sup>; por lo tanto, en una paciente metabólicamente estable, donde estas pruebas frecuentemente se encuentran normales, se espera que el embarazo progrese. Por otro lado, la mayoría de los estudios de vigilancia fetal anteparto se han realizado en pacientes bien controladas, lo que cuestiona la confiabilidad de dichas pruebas en embarazos complicados con diabetes mal controlada<sup>6,11</sup>. Por su parte, la prueba sin estrés (PSS), que es la herramienta más comúnmente utilizada en la actualidad, no ha mostrado que los resultados perinatales dependan de la reactividad o no reactividad de la misma.

Desde hace más de dos décadas, Brudenell y Doddridge<sup>10</sup> describieron la controversia que supone la vigilancia fetal en embarazos complicados con DM. Observaron que en diabéticas normotensas, controladas, con crecimiento fetal normal, era poco probable que requirieran pruebas de bienestar fetal; al contrario de las pacientes hipertensas o diabéticas mal controladas, en las que el feto se halla en un mayor riesgo y por lo tanto, dichas pruebas cobran un valor mucho más importante. Además, en pacientes bien controladas y sin complicaciones vasculares, es rara la intervención por alguna prueba alterada y tal escenario, generalmente es precedido por dificultad en el control metabólico<sup>7</sup>.

Aunque no existen ensayos controlados aleatorizados que demuestren los beneficios de las pruebas fetales anteparto, los estudios no aleatorizados sugieren que estas pruebas probablemente han logrado el objetivo principal de prevenir las muertes fetales; sin embargo, el alto costo que implican y la necesidad de mejorar los resultados perinatales, hacen que su uso racional y específico se vuelvan indispensables<sup>12</sup>. Esto podría lograrse diferenciando los fetos en riesgo y que necesitan una vigilancia mucho más estrecha, de aquéllos que no están en riesgo y que consecuentemente no ameritan de ésta. Es evidente que las intervenciones que siguen a pruebas alteradas y no tranquilizadoras del bienestar fetal, han declinado conforme mejora el control metabólico materno, por lo que surge la interrogante de realizar dichas pruebas en pacientes con adecuado control glucémico.

En pacientes con DMG, el beneficio de la vigilancia fetal rutinaria es aún más discutible que en pacientes con diabetes mellitus pregestacional; las mujeres con diabetes gestacional normoglucémicas controladas con dieta, tienen un riesgo mucho menor de muerte intrauterina<sup>2</sup>. Generalmente, las pacientes con DG en tratamiento con insulina se vigilan cada dos semanas con prueba sin estrés a partir de las 32 semanas; no obstante, al restringir las pruebas en esta población, se han reportado tasas de óbitos que no son mayores que en la población general<sup>2</sup>. De ahí el cuestionamiento de si realmente es útil la vigilancia fetal anteparto en pacientes con DG controladas o en la población de bajo riesgo.

Se ha visto que la respuesta fetal hacia esta patología puede evaluarse con la medición de la circunferencia abdominal (CA) fetal por ultrasonido, iniciando en el segundo o a principios del tercer trimestre, con intervalos de 2 a 4 semanas y en combinación con el automonitoreo materno de glucosa capilar. Las percentilas de la CA para la edad gestacional se han relacionado con los niveles de insulina en el líquido amniótico, con una relación estrecha entre la percentila 75 o mayor y la hiperinsulinemia (insulina en líquido amniótico >16  $\mu\text{U/ml}$ )<sup>13</sup>. Esto sugiere que el crecimiento de la CA fetal o la evaluación de ésta a mediados del embarazo podría ser útil para determinar acciones terapéuticas, considerando el efecto de la diabetes sobre el feto<sup>13,14</sup>. La evidencia indica que el manejo basado en la vigilancia del crecimiento fetal mejora los resultados perinatales o por lo menos es equiparable al tratamiento intensivo estándar<sup>2</sup>; se acepta un tratamiento menos riguroso si la CA fetal se mantiene por debajo de la percentila 75 y no se discontinúa el automonitoreo<sup>2</sup>.

Diversos estudios<sup>14-17</sup> coinciden en que las mediciones de la CA fetal en el segundo y tercer trimestres discriminan entre bajo y alto riesgo para recién nacidos grandes para la edad

gestacional, utilizando como punto de corte la percentila 75 para la edad gestacional. Se ha visto que mediciones seriadas iguales o por debajo de este límite predicen un peso normal al nacimiento con un valor predictivo positivo de 93%, sensibilidad de 61% y una especificidad de 86%, incrementándose a 97%, 74% y 94% respectivamente, con un peso materno menor a 90 kg y sin antecedentes de recién nacidos grandes para la edad gestacional<sup>9</sup>. Se ha propuesto modificar el tratamiento en función de la CA de alto o bajo riesgo, con el objetivo respectivo de disminuir o aumentar la glucemia materna y consecuentemente, los recién nacidos grandes o pequeños para la edad gestacional. Por último, hablar de un crecimiento fetal normal (grupo de bajo riesgo), reduciría la exposición a ultrasonidos innecesarios, el uso de pruebas adicionales y el costo de las intervenciones secundarias.

### **III. Planteamiento del problema**

Desafortunadamente los embarazos complicados con diabetes mellitus son cada vez más comunes y se asocian a una alta tasa de morbilidad fetal y perinatal. La vigilancia de bienestar fetal anteparto es fundamental para evitar resultados perinatales adversos; sin embargo, no existe un esquema de vigilancia fetal que se haya demostrado efectivo para prevenir tales complicaciones en las pacientes diabéticas. Esto conlleva a que se practiquen pruebas innecesarias con el alto costo que implica en pacientes bien controladas, sin un beneficio real perinatal.

### **IV. Justificación**

Al no contar con pruebas de bienestar fetal anteparto que demuestren disminuir los resultados perinatales adversos en pacientes complicadas con diabetes, y al ser ésta una condición que ha ido aumentando en los últimos años, resulta imperativo implementar un nuevo esquema de vigilancia fetal que impacte favorablemente en los resultados perinatales. Esto evitaría el ofrecimiento de herramientas sin utilidad comprobada y la toma de decisiones equívocas a partir de la interpretación de éstas, con todo el costo económico que pudiera implicar a corto y a largo plazo, tanto para las madres, como para sus hijos y el sector salud.

Ante esta necesidad y tomando en cuenta la fisiopatología de la diabetes mellitus, los cambios que ocurren en el feto y sus posibles complicaciones, surge la propuesta de evaluar los resultados perinatales con el control glicémico materno y variables morfométricas fetales, pudiendo traducir bienestar fetal. Todo ello con afán de mejorar la atención médica, disminuir la morbilidad perinatal, los gastos innecesarios y otros desenlaces desfavorables tanto para la madre como para el feto.

### **V. Pregunta de investigación**

¿Las embarazadas con diabetes gestacional o pregestacional con alteración de cualquier variable morfométrica fetal y/o descontrol glicémico tienen mayor riesgo de resultado perinatal adverso en comparación con las que no presentan alteración en ninguno de estos parámetros?

**Hipótesis:** Las embarazadas con diabetes gestacional o pregestacional presentan 2 veces más resultados perinatales adversos con descontrol glicémico y/o si la circunferencia abdominal fetal es mayor a la percentila 75 para la edad gestacional (EG), el peso fetal estimado (PFE) menor a la percentila 10 o mayor a la percentila 90 para EG y/o polihidramnios, en relación con las que no tienen alteración en ninguno estos parámetros.

## **VI. Objetivos**

### **Principal**

Determinar si disminuyen los resultados perinatales adversos en embarazadas con diabetes gestacional y pregestacional si además de control glicémico, la circunferencia abdominal fetal, el PFE y el líquido amniótico se mantienen dentro de límites normales, en relación con las pacientes que presenten alteración en alguno de estos parámetros.

### **Específicos**

1. Calcular la frecuencia y establecer la diferencia de proporciones de fetos grandes para la edad gestacional, hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia neonatal, distocia de hombros y cesárea, en pacientes diabéticas gestacionales y pregestacionales con adecuado control glicémico, circunferencia abdominal fetal  $\leq$ percentila 75, PFE entre las percentilas 10 y 90 y líquido amniótico normal, y las que presenten descontrol glicémico y/o alteración en cualquiera de los 3 parámetros morfométricos fetales.
2. Calcular la frecuencia y establecer la diferencia de proporciones de asfixia, Apgar bajo, sepsis neonatal, síndrome de dificultad respiratoria, parto pretérmino, muerte fetal y neonatal e ingreso a UCIN en pacientes diabéticas gestacionales y pregestacionales con adecuado control glicémico y circunferencia abdominal fetal  $\leq$ percentila 75, PFE entre las percentilas 10 y 90 y líquido amniótico normal, y las que presenten descontrol glicémico y/o alteración en cualquiera de los 3 parámetros morfométricos fetales.
3. Calcular la frecuencia y establecer la diferencia de proporciones de hospitalización por descontrol glicémico en pacientes diabéticas gestacionales y pregestacionales con adecuado control glicémico, circunferencia abdominal fetal  $\leq$ percentila 75, PFE entre las percentilas 10 y 90 y líquido amniótico normal, y las que presenten descontrol glicémico y/o alteración en cualquiera de los 3 parámetros morfométricos fetales.

4. Calcular la frecuencia y establecer la diferencia de proporciones de fetos grandes para la edad gestacional, hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia neonatal, distocia de hombros, cesárea, asfixia, Apgar bajo, sepsis neonatal, síndrome de dificultad respiratoria, parto pretérmino, muerte fetal, muerte neonatal e ingreso a UCIN en pacientes diabéticas gestacionales y pregestacionales con adecuado control glicémico, y las que tengan descontrol glicémico.

## **VII. Material y métodos**

### **A. Diseño del estudio**

- a) *Tipo de diseño de investigación:* Cohorte comparativa
- b) *Tipo de estudio de investigación:* Observacional
- c) *Tipo de estudio por análisis de datos:* Analítico
- d) *Tipo de estudio por recolección de datos:* Prolectivo
- e) *Tipo de estudio por temporalidad:* Longitudinal
- f) *Lugar donde se realizará el estudio:* Instituto Nacional de Perinatología
- g) *Duración del estudio:* Agosto de 2017 a Mayo de 2018

### **B. Población y muestra**

- a) *Universo de estudio:* Pacientes gestantes complicadas con diabetes gestacional y pregestacional con control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología.
- b) *Población diana:* Pacientes gestantes complicadas con diabetes gestacional y pregestacional con control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología, que acuden al servicio de Medicina Materno Fetal para seguimiento y vigilancia del bienestar fetal, con resolución obstétrica dentro del Instituto.
- c) *Cálculo de muestra:* Se utilizó el programa G\*Power para el cálculo de muestra. Con un OR asumido de 3, nivel de confianza del 95% y poder estadístico del 80%, el número de pacientes por grupo (controladas y descontroladas) se calculó de 209. 41 en total.

## **C. Criterios de selección**

### *a) Criterios de inclusión*

1. Pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes gestacional que sean valoradas desde las 28 semanas de gestación o más en la Clínica de Diabetes en el Departamento de Medicina Materno-Fetal.
2. Paciente embarazadas con diagnóstico de diabetes pregestacional que sean valoradas desde las 28 semanas de gestación en la Clínica de Diabetes en el Departamento de Medicina Materno-Fetal.
3. Pacientes con embarazo que haya sido resuelto durante el periodo de estudio.
4. Pacientes que lleven hoja de automonitoreo de control glicémico.
5. Para cada tipo de diabetes (gestacional y pregestacional), se considerarán dos cohortes: pacientes controladas y pacientes descontroladas.

### **Pacientes controladas**

Para considerarse en control, primero debieron cumplir con TODOS los siguientes criterios tanto de control glicémico como morfométrico fetal en cada evaluación en Medicina Materno-Fetal y posteriormente, promediar por lo menos MÁS DEL 50% DEL NÚMERO TOTAL DE SUS EVALUACIONES en este servicio con estas características.

#### *Control glicémico*

- Hemoglucotest al momento de la evaluación:  $\leq 95$  en ayuno,  $\leq 140$  1 hora postprandial o  $\leq 120$  2 horas postprandial
- Hoja de automonitoreo con control de 80% o más
- Última hemoglobina glicosilada  $< 6\%$  (con vigencia máxima de tres meses antes de la última evaluación)

#### *Control morfométrico fetal*

- Peso fetal estimado entre percentilas 10 y 90 de Hadlock
- Circunferencia abdominal  $\leq$  percentila 75 para edad gestacional
- Líquido amniótico con pool máximo 2-8 cm o ILA entre 8 y 18 cm

### **Pacientes descontroladas**

Se consideraron aquellas que no tuvieron por lo menos más del 50% del total de sus evaluaciones en Medicina Materno-Fetal en control, cada una definida por los criterios de control glicémico y variables morfométricas fetales anteriormente descritos. En caso de que olvidara la hoja de automonitoreo o no contara con

hemoglobina glicosilada en alguna de las evaluaciones, se descartó dicha evaluación y no se consideró en el promedio total de control de sus visitas.

*b) Criterios de exclusión*

1. Pacientes que no tuvieron hoja de automonitoreo durante su control prenatal.
2. Pacientes sin hemoglobina glicosilada en su control prenatal.

*c) Criterios de eliminación*

Pacientes cuyo embarazo no haya sido resuelto en el Instituto Nacional de Perinatología.

## **VIII. Descripción del procedimiento**

El estudio se llevó a cabo en la unidad de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología en el periodo comprendido entre Julio de 2017 y Mayo de 2018. Las pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes gestacional o pregestacional que acudieron para seguimiento y vigilancia del bienestar fetal se consideraron candidatas para participar en el estudio.

Las pacientes se consideraron en control y descontrol de acuerdo con los criterios anteriormente descritos. Se compararon los resultados perinatales entre las pacientes en control y descontrol de las diabéticas gestacionales y entre las pacientes en control y descontrol de las diabéticas pregestacionales.

Los datos se recabaron en una base de datos por médico residente de Medicina Materno Fetal con las variables descritas más adelante (ver descripción operacional de las variables). Se realizó el análisis estadístico tomando en cuenta las pacientes con resolución obstétrica hasta antes del mes de junio de 2018. En caso de encontrar alguna alteración que comprometía el bienestar materno y/o fetal, ya sea por ultrasonido, exploración física o algún parámetro bioquímico, se tomaron las medidas correspondientes para la atención médica en el Instituto.



## IX. Análisis estadístico

Los datos se integraron en una base de datos en Excel y posteriormente se introdujeron en el programa estadístico SPSS en su versión 22 para su procesamiento y posterior interpretación.

Se realizó estadística descriptiva para las variables cualitativas con medidas de frecuencia expresadas en porcentajes y para las variables cuantitativas con medidas de tendencia central como media, moda o mediana, así como medidas de dispersión como desviación estándar. Para la comparación de grupos se determinó el tipo de distribución de acuerdo con Kolmogorov-Smirnov y en caso de tener distribución normal, se hizo comparación de medias por T de Student; de no ser así, se hizo U de Mann-Whitney. Para las variables categóricas se determinó Chi cuadrada; en ambos casos con un valor de p menor o igual a 0.05 para considerar significancia estadística

## X. Descripción operacional de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Peso materno actual	Medición expresada en kilogramos reflejo de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre el cuerpo actual de la paciente embarazada	Medida que se realizará en báscula electrónica en cada consulta de seguimiento en el departamento de MMF	Cuantitativa continua	kg
Ganancia de peso durante la gestación	Aumento total de peso durante la gestación	Peso final en el embarazo – peso pregestacional; se evaluará: peso bajo $\leq 5$ kg, normal 5.1-9.9 kg y mayor al recomendado $\geq 10$ kg	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Hemoglobina glicosilada	Examen de sangre que mide el nivel promedio de glucosa en sangre en los 3 meses previos	Parámetro bioquímico tomado en laboratorio	Cuantitativa continua	%
Hemoglucotest	Nivel de glucosa capilar	Nivel de glucosa capilar tomado con glucómetro electrónico por punción digital, tomado en cada consulta de seguimiento en el departamento de MMF	Cuantitativa discreta	mg/dl
Control en automonitoreo	Registro en papel realizado de manera ambulatoria de los niveles de glucosa capilar preprandial y 1 hora postprandial	Se toma con glucómetro electrónico por punción digital y posteriormente se registra en un diario/hoja de papel. Se consideran parámetros normales: Preprandial $\leq 95$ mg/dl, 1 hora postprandial $\leq 140$ mg/dl, y 2 horas postprandial $\leq 120$ mg/dl. Se calcula el porcentaje del total de cifras registradas que se encuentra en parámetros normales	Cuantitativa discreta	%
Número de calorías en la dieta	Consumo de kilocalorías ideal para satisfacer el requerimiento energético diario en cada paciente particular	Recomendado por el servicio de dietética, utilizando la fórmula de Mifflin St Jeor, tomando en cuenta el peso pregestacional y trimestre de gestación (1° trimestre sin Kcal adicionales, 2° trimestre + 340 Kcal, 3° trimestre + 452 Kcal)	Cuantitativa discreta	Kcal/día
Tratamiento	Prescripción médica de dieta y/o fármacos que disminuyen los niveles de glucemia luego	Indicación médica por gineco-obstetra o endocrinólogo para reducir los niveles de glucemia y	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente

	de su administración, a través de mecanismos pancreáticos y extrapancreáticos	mantener control glicémico adecuado. Se tomará en cuenta dieta, metformina e insulina		
Hospitalización	Necesidad de permanecer dentro de la unidad hospitalaria para vigilancia y manejo	Indicación médica de permanecer en el Instituto, ya sea por descontrol glucémico, descontrol hipertensivo, ruptura prematura de membranas u otros	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Peso fetal estimado	Medición expresada en gramos del reflejo de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre el cuerpo del feto	Medición realizada de manera automática por ultrasonido a partir de las medidas tomadas de diferentes partes del cuerpo fetal	Cuantitativa discreta	Gramos
Percentila de crecimiento fetal	Dato que se obtiene al comparar el crecimiento del feto con las medidas de crecimiento tomadas a un gran número de fetos sanos de la misma edad gestacional	Dato que se obtiene al comparar el crecimiento fetal reportado por ultrasonido con las curvas de crecimiento normal para la misma edad gestacional, de acuerdo con Hadlock	Cuantitativa discreta	Percentilas
Circunferencia abdominal fetal	Medición realizada de la circunferencia abdominal del feto por ultrasonido	Medición realizada por ultrasonido en el borde externo de la línea de la piel, en un corte transversal del abdomen fetal (lo más redondo posible), observando la vena umbilical a nivel del seno portal y la cámara gástrica, no debiendo visualizar riñones	Cuantitativa continua	mm
Percentila de la circunferencia abdominal	Dato que se obtiene al comparar la medición de la circunferencia abdominal fetal con las medidas de ésta en un gran número de fetos sanos de la misma edad gestacional	Dato que se obtiene al comparar la circunferencia abdominal fetal con las curvas de ésta propuestas en el Instituto para la misma edad gestacional.	Cuantitativa discreta	Percentilas
Líquido amniótico alterado	Incremento o disminución de la cantidad de líquido amniótico	Pool máximo <2 cm ó >8 cm o Índice de Phelan < 8 cm o >18 cm documentado por ultrasonido	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Peso al nacimiento	Medición expresada en gramos, reflejo de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre el cuerpo del recién nacido	Medición en gramos del peso neonatal inmediatamente posterior al nacimiento	Cuantitativa continua	Gramos
Peos bajo al nacimiento	Peso al nacimiento por debajo del percentil 10 para la edad gestacional y sexo	Peso al nacimiento por debajo del percentil 10 según las tablas de peso de Flores Huerta	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Peso elevado al nacimiento	Peso al nacimiento mayor al percentil 90 para la edad gestacional y sexo	Peso al nacimiento mayor al percentil 90 según las tablas de peso de Flores Huerta	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Hiperbilirrubinemia neonatal	Coloración amarilla de piel y mucosas por incremento de la bilirrubina sérica	Elevación de los niveles de bilirrubina sérica en el neonato mayor o igual a 20 mg/dl o que requiera tratamiento con fototerapia	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Hipoglucemia neonatal	Disminución de glucosa en el recién nacido	Disminución de la glucosa sérica en el neonato en valores <47 mg/dl	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Apgar	Puntuación de criterios fisioanatómicos que evalúan la adaptación al medio en el recién nacido	Examen clínico al recién nacido en el que se valoran 5 parámetros para obtener una primera valoración simple (macroscópica) y clínica sobre su estado general después del nacimiento. Se tomará en cuenta al min y a los 5 min del nacimiento	Cuantitativa discreta	Puntos
Asfixia	Incidente grave neonatal por la hipoxia e isquemia generalizada que ocasionan cambios bioquímicos y funcionales de carácter sistémico, particularmente en el SNC.	Gasometría arterial de cordón con pH <7.0 y EB <-12	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Síndrome de dificultad respiratoria	Cuadro respiratorio agudo que progresa durante las primeras horas de vida, con su máxima intensidad a las 24-48 horas de vida, por un déficit transitorio de surfactante.	Diagnóstico basado en los antecedentes, datos clínicos y aspecto radiográfico de los pulmones, constatado por neonatología.	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Sepsis neonatal	Infección del recién nacido	Respuesta inflamatoria sistémica acompañada de bacteremia, constatado por neonatología	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente

Muerte fetal	Muerte del producto de la concepción entre la semana 20 de gestación o con peso mayor o igual de 500 gramos, hasta antes del nacimiento	Ausencia de latido cardiaco fetal corroborado por ultrasonido	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Muerte neonatal	Muerte del recién nacido en el periodo comprendido entre el nacimiento y 28 días de vida extrauterina	Cese de las funciones vitales (no reversibles a las maniobras de reanimación) en recién nacidos hijos de madres diabéticas gestacionales, constatada por parte del servicio de neonatología	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Edad gestacional a la resolución obstétrica	Tiempo que ha durado un embarazo, desde la concepción del mismo hasta el momento de resolución	Se mide en semanas, establecidas por fecha de última menstruación o por ultrasonido de primer trimestre	Cuantitativa continua	Semanas de gestación
Vía de resolución obstétrica	Método o vía por la cual se obtiene el producto de la concepción	Método o vía por el cual se obtiene el producto de la concepción (embarazos mayores a 20 SDG); vaginal o abdominal (cesárea)	Cualitativa nominal dicotómica	1. Vaginal 2. Cesárea
Indicación de resolución obstétrica	Criterios precisos que integran indicaciones médicas de la resolución del embarazo	Criterios precisos que integran indicaciones médicas de la resolución del embarazo en pacientes con diabetes gestacional. Se tomarán en cuenta: trabajo de parto espontáneo, riesgo de pérdida de bienestar fetal, ruptura prematura de membranas, trastorno hipertensivo, cesárea iterativa, inducción fallida, desproporción cefalopélvica, DPPNI y otros	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Distocia de hombros	Retención de hombros después de la salida de la cabeza fetal	Necesidad de realizar maniobras adicionales para extraer el cuerpo fetal una vez que ocurrió la expulsión de la cabeza	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Ingreso a UCIN	Admisión a unidad de cuidados intensivos neonatales	Admisión a una unidad de cuidados intensivos neonatales con duración >24 horas	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente

## XI. Aspectos éticos de la investigación

El estudio se realizará de acuerdo a los principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong-Kong y Sudáfrica) así como al reglamento que dicta la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México<sup>20</sup>, de acuerdo a la cual se considera este estudio como “Investigación con riesgo mínimo” (Artículo 17, Fracción II), ya que se trata de un estudio prospectivo que emplea el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios. Asimismo, se garantizan la privacidad, seguridad y bienestar del sujeto de investigación.

## XII. Cronograma de actividades

Actividad	Inicio	Término
Búsqueda bibliográfica y elaboración del protocolo	01.06.2017	30.07.2017
Recolección de la información	01.08.2017	31.05.2018
Captura de datos	01.08.2017	31.05.2018
Análisis de datos	01.06.2018	14.06.2018
Interpretación de los resultados	01.06.2018	14.06.2018
Formulación del reporte	15.06.2018	30.06.2018
Redacción del artículo científico	01.07.2018	31.07.2018
Publicación del artículo científico	01.08.2018	31.12.2018

## XIII. Resultados

Se capturaron datos de 153 pacientes, de las cuales 15 se excluyeron por no contar con hemoglobina glicosilada ni automonitoreo en ningún momento de su control prenatal. Se estudió entonces un total de 138 pacientes, la mayoría de ellas diabéticas gestacionales. Las proporciones se observan en la Tabla 1.

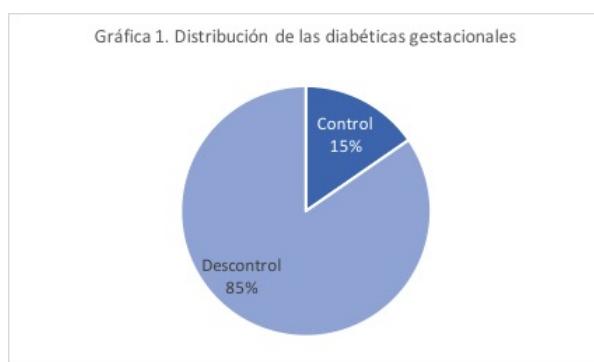
Tipo de diabetes	n (%)
Diabetes Gestacional	78 (56.5%)
Diabetes pregestacional	60 (43.4%)
Tipo 1	14 (23.3%)
Tipo 2	46 (76.7%)

Las Tablas 2 y 3 muestran las principales características demográficas y comorbilidades asociadas. La patología mas frecuente fue el hipotiroidismo en ambos grupos de diabéticas. En ninguna se documentó antecedente de hijo mayor de 4000 gramos, presencia de lupus eritematoso sistémico ni síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Tabla 2. Características demográficas de la población								
	Diabetes gestacional				Diabetes pregestacional			
	Media	DE	Mínimo	Máximo	Media	DE	Mínimo	Máximo
Edad (años)	34.3	5.9	19	46	31.1	6.3	16	44
Gestas	2.5	1.2	1	6	2.4	2.4	1	5
IMC pregestacional (kg/m <sup>2</sup> )	28.4	10.6	20.4	54.1	29.3	5.7	20.8	46.6
Antecedente de diabetes gestacional				6 (7.7%)				7 (11.7%)

Tabla 3. Comorbilidades asociadas		
Patología asociada	Diabetes gestacional 78 mujeres n (%)	Diabetes pregestacional 60 mujeres n (%)
Hipotiroidismo	18 (23.1)	14 (23.3)
Hipertiroidismo	0	1 (1.7)
Cardiopatía	2 (2.6)	0
Asma	1 (1.3)	1 (1.7)
Epilepsia	2 (2.6)	0
Hipertensión arterial crónica	6 (7.7)	9 (15)
Enfermedad renal crónica	0	4 (6.7)

De acuerdo con los criterios de control glicémico y parámetros morfométricos fetales para definir control y descontrol, se encontró en ambos grupos de diabéticas más del 70% de descontrol. De las 78 diabéticas gestacionales, 66 presentaron descontrol y sólo 12 se consideraron en control; de las 60 diabéticas pregestacionales, 43 estuvieron descontroladas y sólo 17 controladas (Gráficas 1 y 2).



Se compararon las características de los subgrupos. (Tablas 4 y 5). Se procedió a evaluar y comparar los resultados perinatales entre los subgrupos de las diabéticas gestacionales y entre los subgrupos de las diabéticas pregestacionales.

Tabla 4. Comparación de las características demográficas y comorbilidades entre diabéticas gestacionales controladas y descontroladas			
Característica	Control X±DE	Descontrol X±DE	p
Edad (años)	34.0±5.2	34.4±6.0	0.86
Gestas	2.7±1.6	2.5±1.2	0.61
IMC pregestacional (kg/m <sup>2</sup> )	24.0±11.7	29.2±10.6	0.12
	%	%	<b>p</b>
Antecedente de diabetes gestacional	8.3	7.5	0.92
Hipotiroidismo	16.6	24.2	0.56
Cardiopatía	0	3.0	0.54
Asma	0	1.5	0.66
Epilepsia	8.3	1.5	0.16
Hipertensión arterial crónica	8.3	7.5	0.92

Tabla 5. Comparación de las características demográficas y comorbilidades entre diabéticas pregestacionales controladas y descontroladas			
Característica	Control X±DE	Descontrol X±DE	P (IC p5%)
Edad (años)	32.7±6.3	30.5±6.3	0.22
Gestas	2.6±1.2	2.3±1.3	0.47
IMC pregestacional (kg/m <sup>2</sup> )	31.0±5.0	28.0±5.8	0.04 (-6.4 a -0.05)
	%	%	<b>p</b>
Antecedente de diabetes gestacional	17.6	9.3	0.36
Hipotiroidismo	17.6	25.5	0.51
Hipertiroidismo	5.8	0	0.10
Asma	5.8	0	0.10
Hipertensión arterial crónica	23.5	11.6	0.24
Enfermedad renal crónica	0	.3	0.19

Todas las pacientes diabéticas gestacionales y pregestacionales recibieron apoyo por nutrición y cálculo de dieta específico. En las gestacionales, el promedio de kilocalorías en las controladas fue de 1878+/-255 versus 1839+/-192 en las descontroladas (p=0.53); en las pregestacionales, fue de 1910+/-159 para las controladas versus 1771+/-131 en las descontroladas (p=0.001, IC 95% -0.218 a -0.59). En cuanto a la ganancia ponderal total, en las gestacionales controladas fue de 9.8+/-0.24 kg versus 9.7+/-0.53 kg en las descontroladas (p=0.62); y en las pregestacionales controladas fue de 9.9+/-0.13 kg versus 9.5+/-0.53 kg en las descontroladas (p=0.001, IC 95% -0.70 a -0.18). Algunas ameritaron tratamiento farmacológico. De las diabéticas gestacionales, 3 (25%) controladas requirieron metformina versus 30 (45.4%) descontroladas (p=0.18); y ninguna de las controladas

versus 1 (1.5%) descontrolada requirió insulina ( $p=0.35$ ). En el grupo de las pregestacionales, 10 (58.8%) controladas requirieron insulina versus 30 (43%) descontroladas ( $p=0.41$ ), y 8 (47.0%) controladas versus 35 (81.3%) requirieron insulina ( $p=0.008$ , IC 95% 0.16 a 0.75).

Durante su seguimiento, algunas requirieron hospitalizaciones. De las diabéticas gestacionales, 3 (3.8%) se hospitalizaron por descontrol glicémico y de las diabéticas pregestacionales, 15 (25%) se hospitalizaron por la misma razón.

En las diabéticas gestacionales, la edad gestacional media a la resolución fue de 37.9 $\pm$ 0.92 semanas en las controladas versus 37.6 $\pm$ 2.04 semanas en las descontroladas ( $p=0.62$ ), y el peso promedio al nacer fue de 2945 $\pm$ 474 gramos en las controladas versus 2984 $\pm$ 535 gramos en las descontroladas ( $p=0.81$ ). Por su parte, en las diabéticas pregestacionales, la edad gestacional media a la resolución fue de 38.2 $\pm$ 0.52 semanas en las controladas versus 36.5 $\pm$ 2.03 semanas en las descontroladas ( $p=0.001$ , IC 95% -1.7 a 0.50), y el peso promedio al nacer fue de 3019 $\pm$ 336 gramos en las controladas versus 2866 $\pm$ 659 gramos en las descontroladas ( $p=0.36$ ).

Respecto a la vía de resolución obstétrica, se detalla en las Tablas 6 y 7 la comparación entre las pacientes controladas y descontroladas con diabetes gestacional y pregestacional. En las diabéticas gestacionales controladas fue más frecuente la vía vaginal; en las descontroladas y en todas las pregestacionales fue más frecuente la resolución abdominal. En ninguna de las diabéticas pregestacionales se atendió parto instrumentado.

Tabla 6. Comparación de la vía de resolución en diabéticas gestacionales (n=78)

Vía	Control n (%)	Descontrol n (%)	p
Parto	5 (41.6)	18 (27.2)	0.31
Cesárea	5 (41.6)	41 (62.1)	0.18
Parto instrumentado	2 (16.6)	7 (10.6)	0.54

Tabla 7. Comparación de la vía de resolución en diabéticas pregestacionales (n=60)

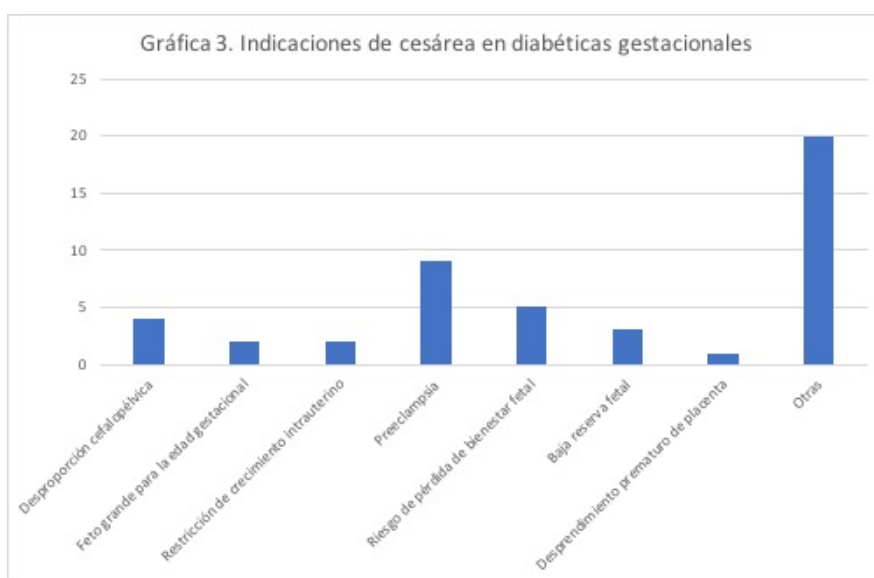
Vía	Control n (%)	Descontrol n (%)	p
Parto	5 (29.4)	10 (23.2)	0.62
Cesárea	12 (70.5)	33 (76.7)	0.62

Las indicaciones de cesárea fueron diversas. En el grupo de las diabéticas gestacionales, se practicó por desproporción cefalopélvica en 3 (4.5%) descontroladas y en 1 (8.3%) controlada ( $p=0.54$ ). Se documentó riesgo de pérdida de bienestar fetal en 4 (6.06%) descontroladas y en 1 (8.3%) controlada ( $p=0.76$ ); baja reserva fetal en 2 (3.03%) descontroladas y en 1 (8.3%) controlada ( $p=0.38$ ), y desprendimiento prematuro de

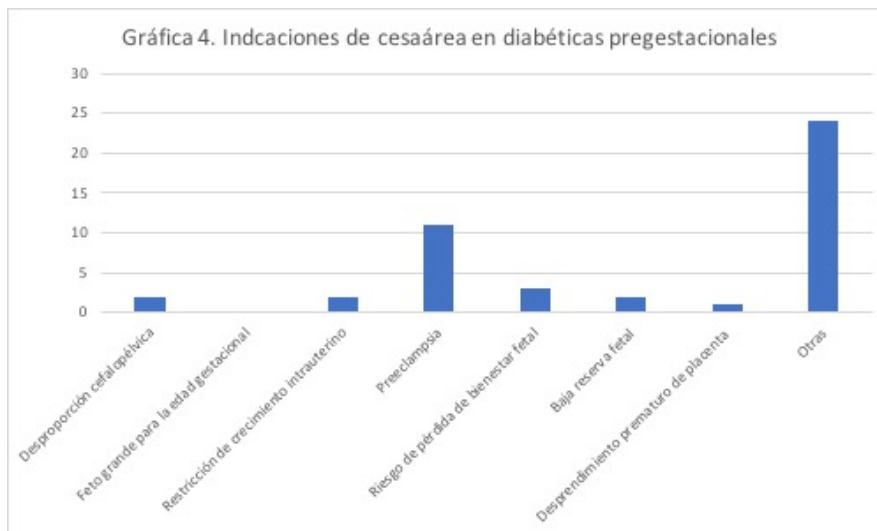
placenta en sólo 1 (1.5%) descontrolada versus ninguna controlada ( $p=0.66$ ). Asimismo, se practicó cesárea por preeclampsia en 8 (12.1%) descontroladas y en 1 (8.3%) controlada ( $p=0.70$ ); por restricción de crecimiento intrauterino en 2 (3.03%) descontroladas versus ninguna controlada ( $p=0.54$ ); y por feto grande para la edad gestacional igualmente en 2 (3.03%) descontroladas versus ninguna controlada ( $p=0.54$ ).

En el grupo de las diabéticas pregestacionales, la indicación de cesárea por desproporción cefalopélvica se realizó en 2 (4.65%) descontroladas versus ninguna controlada ( $p=0.36$ ). Se documentó riesgo de pérdida de bienestar fetal en 3 (6.9%) controladas versus ninguna controlada ( $p=0.26$ ) y baja reserva en 2 (4.6%) descontroladas versus ninguna controlada ( $p=0.36$ ); no se presentó ningún caso de desprendimiento prematuro de placenta. La indicación de cesárea por preeclampsia se documentó en 9 (20.9%) descontroladas y en 2 (11.7%) controladas ( $p=0.64$ ); por restricción de crecimiento intrauterino en 2 (4.6%) descontroladas versus ninguna controlada ( $p=0.36$ ), y en ningún caso se realizó por feto grande para la edad gestacional.

Otras indicaciones para resolución abdominal, tanto para las diabéticas gestacionales como pregestacionales, fueron cesárea electiva, falta de progreso de trabajo de parto, periodo expulsivo prolongado, antecedente de cirugías uterinas, inducción fallida, iterativa, alteraciones en la posición o situación fetal, placenta previa, probable compromiso de histerorrafia, infección por virus herpes simple activa, cérvix desfavorable y várices vulvares (Gráficas 3 y 4).







En el grupo de las diabéticas gestacionales, se obtuvieron 48 (61.5%) recién nacidos de sexo masculino y 30 (38.4%) de sexo femenino. En el grupo de las diabéticas pregestacionales, fueron 28 (46.6%) recién nacidos de sexo masculino y 32 (53.3%) de sexo femenino.

No hubo ningún caso de distocia de hombros, muerte fetal ni neonatal en diabéticas gestacionales ni pregestacionales. Tampoco se documentó ningún caso de sepsis neonatal ni defectos al nacimiento en el grupo de las diabéticas gestacionales. Sólo en 4 diabéticas pregestacionales descontroladas se presentaron defectos al nacimiento, 3 fueron cardiopatías tipo comunicación interventricular e interauricular y 1 quiste subaracnoideo. Se documentó un solo caso de asfixia neonatal en una diabética gestacional descontrolada. El Apgar bajo persistente a los 5 minutos sólo se presentó en una diabética pregestacional descontrolada, al igual que el único caso de ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

Los resultados perinatales obtenidos se resumen en las Tablas 8 y 9 para las diabéticas gestacionales y pregestacionales, respectivamente.

Tabla 8. Resultados perinatales en diabéticas gestacionales			
	Control n (%)	Descontrol n (%)	p
Preeclampsia	1 (8.3)	13 (19.6)	0.34
Pretérmino	1 (8.3)	8 (12.1)	0.70
Apgar $\leq$ 7 1 min	1 (8.3)	10 (15.1)	0.84
Peso elevado al nacer	0	6 (9.0)	0.27
Peso bajo al nacer	2 (16.6)	9 (13.6)	0.78
Hipoglucemia neonatal	0	1 (1.5)	0.66
Hiperbilirrubinemia neonatal	3 (25)	10 (15.1)	0.40
Síndrome de dificultad respiratoria	0	1 (1.5)	0.66
Asfixia neonatal	0	1 (1.5)	0.88

Tabla 9. Resultados perinatales en diabéticas pregestacionales			
	Control n (%)	Descontrol n (%)	p (IC 95%)
Preeclampsia	2 (11.7)	15 (34.8)	0.07
Pretérmino	0	15 (34.8)	0.005 (0.52 a 0.81)
Apgar $\leq 7$ 1 min	1 (5.8)	7 (16.2)	0.28
Apgar $\leq 7$ 5 min	0	1(2.3)	0.52
Peso elevado al nacer	0	5 (11.6)	0.14
Peso bajo al nacer	0	2 (4.6)	0.36
Defectos al nacimiento	0	4 (9.3)	0.19
Hipoglucemia neonatal	1 (5.8)	2 (4.6)	0.84
Hiperbilirrubinemia neonatal	2 (11.7)	7 (9.3)	0.65
Sepsis neonatal	0	3 (6.9)	0.26
Síndrome de dificultad respiratoria	0	2 (4.6)	0.36
Ingreso a UCIN	0	1 (2.3)	0.52

En el grupo de diabéticas gestacionales, la proporción de resultados adversos maternos (nacimiento pretérmino y preeclampsia) fue de 25.7% en las descontroladas versus 16.6% en las controladas ( $p=0.50$ ). Por su parte, la proporción de resultados adversos neonatales fue de 27.8% en las descontroladas versus 33.3% en las controladas ( $p=0.76$ ).

En el grupo de las diabéticas pregestacionales, la proporción de resultados adversos maternos fue de 51.1% en las descontroladas versus 11.7% en las controladas ( $p=0.005$ , IC 95% 0.38 a 0.78). Por su parte, los resultados adversos neonatales se presentaron en 41.8% de las descontroladas versus 17.6% de las controladas ( $p=0.07$ ).

Tomando en cuenta únicamente el control glicémico, sin considerar las variables morfométricas fetales, predominan también las descontroladas sobre las controladas tanto en las diabéticas gestacionales como pregestacionales. De las gestacionales, 28 tuvieron control y 50 descontrol; de las pregestacionales, 22 tuvieron control y 38 descontrol (Gráfica 5 y 6). En las Tablas 10 y 11 se presentan las proporciones de los resultados perinatales adversos en estas pacientes.

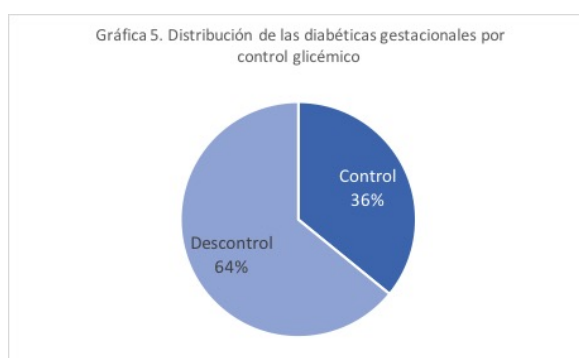


Tabla 10. Resultados perinatales en diabéticas gestacionales considerando sólo el control glicémico			
	Control n (%)	Descontrol n (%)	p
Preeclampsia	5 (17.8)	9 (18)	0.98
Pretérmino	3 (10.7)	6 (12)	0.86
Apgar $\leq 7$ 1 min	4 (14.2)	5 (14)	0.40
Peso elevado al nacer	3 (10.7)	3 (6)	0.45
Peso bajo al nacer	28 (7.1)	9 (18)	0.18
Hipoglucemia neonatal	0	1 (2)	0.45
Hiperbilirrubinemia neonatal	5 (17.8)	8 (16)	0.83
Síndrome de dificultad respiratoria	0	1 (2)	0.45
Asfixia neonatal	0	1 (2)	0.67

Tabla 11. Resultados perinatales en diabéticas pregestacionales considerando sólo el control glicémico			
	Control n (%)	Descontrol n (%)	p
Preeclampsia	5 (22.7)	12 (31.5)	0.46
Pretérmino	3 (13.6)	12 (31.5)	0.12
Apgar $\leq 7$ 1 min	2 (9.0)	6 (15.7)	0.46
Apgar $\leq 7$ 5 min	0	1 (2.6)	0.44
Peso elevado al nacer	0	5 (13.1)	0.07
Peso bajo al nacer	1 (4.5)	1 (2.6)	0.69
Defectos al nacimiento	0	4 (10.5)	0.11
Hipoglucemia neonatal	1 (4.5)	2 (5.2)	0.90
Hiperbilirrubinemia neonatal	4 (18.1)	5 (13.1)	0.59
Sepsis neonatal	0	3 (7.89)	0.17
Síndrome de dificultad respiratoria	1 (4.5)	1 (2.6)	0.69
Ingreso a UCIN	0	1 (2.6)	0.44

Bajo el criterio de control únicamente por control glicémico, la proporción de resultados adversos neonatales en las diabéticas gestacionales fue de 40% para las descontroladas y de 32.1% para las controladas ( $p=0.49$ ). Por su parte, los resultados adversos maternos estuvieron presentes en 26% de las descontroladas y en 21.4% de las controladas ( $p=0.65$ ).

En las diabéticas pregestacionales, la proporción de resultados adversos neonatales en descontroladas considerando solamente el criterio glicémico, fue de 39.4% en las descontroladas y de 27.2% en las controladas. Los resultados adversos maternos se presentaron en 47.3% de las descontroladas y en 27.2% de las controladas ( $p=0.12$ ).

Tomando en cuenta únicamente la última evaluación de cada paciente y considerando los criterios de control glicémico y variables morfométricas fetales, se obtuvieron los siguientes resultados (Tablas 12 y 13). La proporción de resultados adversos neonatales en diabéticas gestacionales descontroladas fue de 42% y de 28.5% en las controladas ( $p=0.23$ ); los

resultados adversos maternos en esta población se presentaron en 20% de las descontroladas y en 32.1% de las controladas (p=0.23). Por su parte, en las diabéticas pregestacionales, la proporción de resultados adversos neonatales fue de 32% en las descontroladas y de 50% en las controladas (p=0.27); los resultados maternos adversos se presentaron en 40% de las descontroladas y en 40% de las controladas (p=1.0)

Tabla 12. Resultados perinatales en diabéticas gestacionales en relación con la última evaluación prenatal			
	Control n (%)	Descontrol n (%)	P
Preeclampsia	7 (25)	7 (14)	0.22
Pretérmino	4 (14.2)	5 (10)	0.57
Apgar $\leq$ 7 1 min	3 (10.7)	8 (16)	0.59
Peso elevado al nacer	2 (7.1)	4 (8)	0.89
Peso bajo al nacer	4 (14.2)	7 (14)	0.97
Hipoglucemia neonatal	0	1 (2)	0.45
Hiperbilirrubinemia neonatal	5 (17.8)	8 (16)	0.83
Síndrome de dificultad respiratoria	0	1 (2)	0.45
Asfixia neonatal	0	1 (2)	0.74

Tabla 13. Resultados perinatales en diabéticas pregestacionales en relación con la última evaluación prenatal			
	Control n (%)	Descontrol n (%)	P (IC 95%)
Preeclampsia	3 (30)	14 (28)	0.89
Pretérmino	3 (30)	12 (24)	0.68
Apgar $\leq$ 7 1 min	1 (10)	7 (14)	0.73
Apgar $\leq$ 7 5 min	0	1 (2)	0.54
Peso elevado al nacer	3 (30)	2 (4)	0.007 (1.45 a 72.80)
Peso bajo al nacer	0	2 (4)	0.52
Defectos al nacimiento	0	4 (8)	0.35
Hipoglucemia neonatal	1 (10)	2 (4)	0.42
Hiperbilirrubinemia neonatal	3 (30)	6 (12)	0.14
Sepsis neonatal	1 (10)	2 (4)	0.42
Síndrome de dificultad respiratoria	0	2 (4)	0.52
Ingreso a UCIN	1 (10)	0	0.02 (0.09 a 1.36)

#### XIV. Discusión

En primera instancia, llama la atención la distribución de la población tanto en el grupo de las diabéticas gestacionales como pregestacionales, predominando en más del 70% las pacientes descontroladas. Si bien es cierto que los parámetros de control considerados para cada evaluación pudieran considerarse muy estrictos (control glicémico y variables morfométricas fetales), el criterio para definir control con base al promedio de sus evaluaciones (50% o más en control), difirió del recomendado en la literatura del 80% o más dado que la mayoría tuvo tres o cuatro evaluaciones.

Como se observan en las diferentes tablas los resultados, prácticamente todos los resultados perinatales adversos que se evaluaron considerados de manera individual fueron más frecuentes en el grupo de las descontroladas, tanto en las diabéticas gestacionales como pregestacionales, a excepción de la hiperbilirrubinemia que resultó más frecuente en las controladas en ambos tipos de diabetes, aunque sin tener ello significancia estadística.

Al considerar de manera conjunta los resultados neonatales adversos se observó que en las diabéticas pregestacionales fueron más frecuentes en las descontroladas que en las controladas; en el caso de las diabéticas gestacionales, la proporción fue ligeramente más alta en el grupo de las controladas, aunque sin ser esto significativo. Por su parte, tomando en cuenta el desarrollo de preeclampsia y el nacimiento pretérmino de manera conjunta como resultados adversos maternos, también se encontró mayor frecuencia en las descontroladas, tanto diabéticas gestacionales como pregestacionales; la diferencia fue también más marcada en el grupo de las pregestacionales, triplicando la proporción tanto de preeclampsia como de parto pretérmino en las descontroladas, siendo esto estadísticamente significativo. El tamaño de muestra requerido para una potencia estadística de 80% se calculó de 209 pacientes controladas y 209 descontroladas; sin embargo, la población que logramos estudiar fue mucho menor y los resultados obtenidos fueron con potencia del 50%, lo que permite suponer que al incrementar el tamaño de la muestra podríamos encontrar significancia estadística en el resto de las diferencias de proporciones.

En las diabéticas gestacionales controladas los resultados neonatales adversos más frecuentes fueron el peso bajo al nacer y la hiperbilirrubinemia neonatal. Los casos de peso bajo al nacer ocurrieron en un embarazo complicado con preeclampsia y en otro resuelto pretérmino por ruptura prematura de membranas; por su parte, la hiperbilirrubinemia se presentó en el caso complicado con bajo peso al nacer y preeclampsia, en un nacimiento pretérmino por ruptura prematura de membranas y en otro por lo demás sin otras complicaciones asociadas.

En las diabéticas pregestacionales controladas, los únicos resultados adversos neonatales que se encontraron fueron un caso de hipoglicemia asintomática y Apgar bajo recuperado sin repercusión gasométrica en un mismo neonato obtenido vía vaginal sin otras

complicaciones aparentes, y dos casos de hiperbilirrubinemia, uno asociado a preeclampsia y otro a una eutocia sin otras complicaciones asociadas.

Se documentó un solo caso de asfixia neonatal en una diabética gestacional descontrolada, tratándose de un masculino con peso adecuado al nacimiento, hijo de madre de 40 años sin otras comorbilidades asociadas, obtenido por cesárea a término por riesgo de pérdida de bienestar fetal. El Apgar bajo persistente a los 5 minutos sólo se presentó en un caso de una diabética pregestacional descontrolada, sin repercusión gasométrica, obtenido vía abdominal por preeclampsia, pretérmino, complicado con sepsis, síndrome de dificultad respiratoria e hiperbilirrubinemia. En el grupo de las diabéticas gestacionales no hubo Apgar bajos a los 5 minutos.

Se requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en un solo caso descontrolado de diabetes pregestacional, ameritando estancia en dicho servicio durante 18 días con posterior egreso por mejoría. Se trató de un recién nacido pretérmino tardío obtenido por vía abdominal por riesgo de pérdida de bienestar fetal y madre complicada con preeclampsia, con peso elevado para la edad gestacional, Apgar 5/8 sin repercusión gasométrica, complicado con síndrome de dificultad respiratoria, sepsis e hipoglucemia.

Nuestros resultados perinatales se hallan dentro de los reportados en la literatura tanto en diabéticas gestacionales como pregestacionales<sup>21-25</sup>. No obstante, no podemos realizar una comparación precisa con las tasas que obtuvimos en cada uno de ellos, debido a que en los estudios reportados no se hace distinción entre pacientes controladas y descontroladas, como sí en nuestra población. Billionet y colaboradores<sup>22</sup> estudiaron a 660,867 hijos de madres diabéticas y reportaron la macrosomía y el síndrome de distrés respiratorio como las complicaciones más prevalentes.

Ciertamente no se encuentra significancia estadística más que en los resultados adversos maternos considerados de manera conjunta y en el nacimiento pretérmino aislado entre las diabéticas pregestacionales controladas y descontroladas; sin embargo, como se mencionó anteriormente, el tamaño de la muestra pudo haber influido en los resultados, por lo probablemente podría obtenerse significancia estadística incrementando el número de diabéticas estudiadas. De igual manera, habría que considerar que resultados perinatales que se explicarían fácilmente por la diabetes mellitus, como el peso elevado al nacer y la

hipoglicemia neonatal no fueron los más frecuentes, lo que permite suponer que existen otros factores determinantes además de dicha patología materna.

La periodicidad con que se citaban las pacientes dependía de si se encontraba o no en control en ese momento. De tratarse de una edad gestacional que lo permitiera (lejos del término) y de considerarse en control, se citaba cada 4 semanas; mientras que, de considerarse en descontrol, se citaban cada dos semanas. En caso de estar cerca del término, los intervalos se reducían a dos o una semana, respectivamente. Esta frecuencia de vigilancia permitió reportar descontrol de manera pronta y adelantar valoraciones por endocrinología y dietética para ajuste del tratamiento. Esto permitió que las tasas de hospitalización por descontrol glicémico fueran bajas, tanto en las diabéticas gestacionales como pregestacionales.

Si bien es cierto que el cien por ciento de las pacientes tuvieron manejo dietético y un porcentaje importante tratamiento farmacológico, nuestra participación se limitó a detectar alteraciones en la evaluación y referir oportunamente a las pacientes al servicio de dietética o endocrinología para el ajuste de dieta y tratamiento. En algunos casos se indicó hospitalización al detectar alguna condición médica que pusiera en riesgo el bienestar tanto materno como fetal, ameritando vigilancia mucho más estrecha; esto con participación multidisciplinaria y previo aviso al médico tratante de obstetricia y al servicio de endocrinología. Cuando se consideró que las pacientes eran meritorias de resolución a corto plazo, de igual forma se consignó en el expediente clínico y se informó verbalmente a los servicios de obstetricia y de urgencias para el plan e ingreso hospitalario.

De esta manera, se llevaron a cabo intervenciones a favor de una detección más oportuna y manejo adecuado que, aunque no lograron remitir totalmente la tasa de resultados perinatales adversos, sí lograron disminuirlas de manera importante sin ninguna muerte fetal ni neonatal. No obstante, al tratarse de intervenciones sujetas en gran medida al juicio clínico de otros servicios como dietética y endocrinología, por ejemplo, y por lo tanto a un esquema variable de tratamiento, no podemos determinar de manera precisa la magnitud del efecto.

Anteriormente había sido evaluado el porcentaje de resultados adversos neonatales en pacientes diabéticas vigiladas únicamente con prueba sin estrés anteparto, reportándose hasta en 45% de estos<sup>19</sup>. Con nuestro esquema de vigilancia propuesto, las proporciones

más altas de resultados adversos neonatales fueron de 33% y 42% en las diabéticas gestacionales y pregestacionales, respectivamente, ambas descontroladas; además, no obtuvimos ningún caso de distocia de hombros, muerte fetal ni neonatal. De lo anterior puede inferirse que este nuevo esquema de vigilancia propuesto funciona adecuadamente y permite disminuir la tasa de resultados adversos perinatales, a través de una detección más temprana e intervenciones más oportunas en beneficio del binomio materno-fetal.

Cuando se comparan los resultados obtenidos entre el control glicémico aislado y el control glicémico con variables morfométricas fetales, se observa que tomando en cuenta sólo el control glicémico, la proporción de resultados adversos neonatales es mayor en las diabéticas gestacionales (40% versus 33%), permaneciendo prácticamente igual en el grupo de las pregestacionales (39% versus 42%). Además, se observa hasta 10% de casos con peso elevado al nacimiento en diabéticas pregestacionales controladas, una cifra bastante alarmante que disminuye cuando se consideran las variables morfométricas fetales, lo que implica que un esquema de vigilancia más amplio que no esté basado exclusivamente en el control glicémico permite disminuir éste y otros resultados perinatales adversos.

Vale la pena mencionar que, durante las evaluaciones, algunas de las mujeres referían automonitoreo con control igual o mayor al 80%, sin que ello correlacionara con la hemoglobina glicosilada, con el hemogluco-test al momento de la evaluación o con los parámetros morfométricos fetales. Estas inconsistencias pudieron haber propiciado un riesgo mayor de resultados perinatales adversos si se hubiera considerado únicamente el control glicémico que referían, en el sentido de que se hubiera obviado una vigilancia más estrecha y con ello, la detección oportuna de alteraciones con mayor riesgo de resultados adversos. Por lo tanto, haber ampliado los criterios de vigilancia no sólo con parámetros bioquímicos, sino también con parámetros morfométricos fetales, significó una oportunidad más amplia de detección e intervención más temprana.

Al analizar los resultados con el nuevo esquema de vigilancia propuesto considerando sólo la última evaluación, la proporción total de resultados adversos perinatales (maternos y fetales) fue mucho mayor en las pacientes controladas, al compararla con las pacientes controladas tomando en cuenta el esquema de vigilancia completo, tanto en diabéticas pregestacionales como en gestacionales. Por lo tanto, se infiere que la vigilancia seriada



de cada una de estas pacientes permite identificar de manera más acertada a las diabéticas descontroladas con mayores resultados perinatales adversos.

Nuestro estudio continúa vigente en espera de aumentar el tamaño de la muestra y poder evaluar con mayor certeza el impacto real de este nuevo esquema de vigilancia en los resultados perinatales adversos de las pacientes diabéticas.

## **XV. Conclusiones**

- La proporción de parto pretérmino aislado y de preeclampsia y parto pretérmino evaluados de manera conjunta, es mayor en las diabéticas pregestacionales con descontrol glicémico y/o alteración de la cantidad del líquido amniótico, peso fetal estimado y/o circunferencia abdominal fetal, que en aquellas que no presentan alteración en ninguno de estos parámetros.
- Aunque no se encontró diferencia estadísticamente significativa, los resultados adversos maternos (preeclampsia y parto pretérmino) fueron más frecuentes en las diabéticas gestacionales descontroladas que en las controladas, y los resultados adversos neonatales más frecuentes en las diabéticas pregestacionales descontroladas que en las controladas.
- La vigilancia de las diabéticas gestacionales y pregestacionales basada en el control glicémico y variables morfométricas fetales permite identificar oportunamente a las pacientes descontroladas, con las consecuentes intervenciones y un seguimiento más estrecho.
- Es necesario continuar el estudio para ampliar el tamaño de la muestra y evaluar de mejor manera el esquema de vigilancia propuesto.

## XVI. Referencias

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes -2017. *Diabetes Care* 2017 Jan; 40 (Supplement 1): S1-S134.
2. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30 Suppl 2:S251-60.
3. ACOG. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2013 Aug;122(2 Pt 1):406-16
4. International Diabetes Federation. Gestational diabetes. [Electrónico]. Recuperado el 4 de junio de 2018 de <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/gdm>
5. Starikov R, Dudley D, Reddy UM. Stillbirth in the Pregnancy Complicated by Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2015;15(11):1-9.
6. Landon MB, Vickers S. Fetal surveillance in pregnancy complicated by diabetes mellitus: is it necessary? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002 Dec;12(6):413-6.
7. Dudley DJ. Diabetic-Associated Stillbirth: Incidence, Pathophysiology, and Prevention. *Clin Perinatol*. 2007;34:611-626.
8. Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P. Stillbirth in diabetic pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Feb;25(1):105-11.
9. Neff KJ, Walsh C, Kinsley B, Daly S. Serial fetal abdominal circumference measurements in predicting normal birth weight in gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Sep;170(1):106-10.
10. Brudenell M, Doddridge MC. *Obstetric Management – Diabetic Pregnancy*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989:53– 6.
11. Kontopoulos EV, Vintzileos AM. Condition-specific antepartum fetal testing. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:1546–51.
12. Vintzileos AM. Antenatal assessment for the detection of fetal asphyxia. An evidence-based approach using indication-specific testing. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;900:137-50.
13. Schaefer-Graf U, Bühling K, Kjos SL, Dudenhausen JW, Vetter K. Amniotic fluid insulin levels and fetal abdominal circumference at time of amniocentesis in pregnancies with diabetes. *Diabet Med* 2003;20: 349 –354.
14. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified Therapy for Gestational Diabetes Using High-Risk and Low-Risk Fetal Abdominal Circumference Growth to Select Strict Versus Relaxed Maternal Glycemic Targets. *Diabetes Care* 2007 Jul;30 Suppl 2:S200-S205.

15. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro M, Wu PY, Madrilejo NG, et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1994; 17:275– 283.
16. Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, et al. A randomized controlled trial utilizing glycemic plus fetal ultrasound parameters vs. glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2001;24: 1904 –1910.
17. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Fauz R, Kueh- ling KJ, Sierbert G, et al. A randomized trial investigating the utility of a predominately fetal-growth based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care*. 2004; 27:297–302.
18. Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, Faden D, Mion E, et al. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab*. 2004;30:237–243.
19. Vázquez LI. Resultados perinatales en pacientes diabéticas gestacionales y pregestacionales bajo vigilancia de bienestar fetal con prueba sin estrés anteparto [Tesis]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2017.
20. REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, vigente 2017.
21. Negrato CA, Mattar R, Gomes MB. Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2012;41(4):1-6.
22. Billionet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia* 2017;60(4):636-644.
23. Yang J, Cunnings E, O'Connell C, Jangaard K. Fetal and Neonatal Outcomes of Diabetic Pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006;108(3 Pt 1):644-50.
24. Gasim T. Gestational Diabetes Mellitus: Materna and Perinatal Outcomes in 220 Saudi Women. *Oman Medical Journal* 2012;27(2):140-144.
25. Hewapathirana NM, Murphy HR. Perinatal Outcomes in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2014;14(461):1-7.