



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

**EFFECTO DEL CONTROL METABÓLICO SOBRE EL
DESENLACE PERINATAL DE PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA MATERNO - FETAL**

PRESENTA

DR. CARLOS GABRIEL BRIONES VEGA

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN:
DR. MARIO E. GUZMÁN HUERTA**

**ASESOR DE TESIS :
DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS**



MÉXICO, D. F.

2009



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**EFFECTO DEL CONTROL METABÓLICO SOBRE EL DESENLACE PERINATAL DE
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE DIABETES GESTACIONAL**

DR. JOSÉ JORGE ESPINOZA CAMPOS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MARIO E . GUZMÁN HUERTA
**JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL Y PROFESOR
TITULAR DEL CURSO**

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
ASESOR DE TESIS

A EMILIANO POR TODO LO QUE HAS ENSEÑADO Y TODO LO QUE ESTOY IMPACIENTE POR APRENDER DE TI.

A MALI Y EL TIEMPO QUE NOS FALTA POR COMPARTIR, PORQUE SIEMPRE ESTÁS AHÍ, POR EL AMOR QUE ME DAS DÍA A DÍA.

A MI PAPÁ POR SER MI AMIGO Y GUÍA INCONDICIONAL.

A MI MAMÁ POR EL AMOR Y LA FÉ QUE SIEMPRE ME HA TENIDO.

A ELBA PORQUE LA DISTANCIA FÍSICA NUNCA NOS HAYA SEPARADO REALMENTE.

A MIS NIÑOS CAMILA, DAVID, DANIEL, DÁMASO, JULIA, GONZALO, MELISSA Y EL DESENFADO QUE ME TRANSMITEN PARA APRECIAR LO VERDADERAMENTE IMPORTANTE.

A MIS HERMANOS NACHO, MAY, OMAR, LILÍ, CHECO, PACH, PABLÍN, ATA, PAQUIÑO Y LA FÉ QUE ME PROCURAN.

A MIS MAESTROS POR LA FORMACIÓN, EL CARÁCTER Y LAS LECCIONES DE VIDA.

A MALDEK Y LOS DULCES SUEÑOS QUE HAN INSPIRADO TANTAS COSAS.

A HÉCTOR PORQUE NOS PUEDEN RASPAR PERO JAMÁS ROMPER ARRIBA Y PARA ADELANTE SIEMPRE.

Índice

Resumen	1
Abstract	2
Marco Teórico	3
Justificación	10
Planteamiento del problema	10
Preguntas de investigación	10
Hipótesis	11
Objetivos	11
Descripción y operacionalización de las variables	12
Criterios de selección	15
Descripción general del estudio	16
Análisis estadístico	17
Resultados	19
Discusión	25
Conclusiones	27
Anexos	30
Referencias	32

Resumen

Antecedentes: La Diabetes mellitus gestacional (DG) definida como diabetes mellitus diagnosticada por primera vez en el embarazo, se asocian a complicaciones perinatales como macrosomía, alteraciones metabólicas neonatales, membrana hialina, y morbilidad neonatal en general. Sin embargo existe evidencia que las pacientes con adecuado control metabólico sin evidencia de repercusión fetal presenta proporción de alteraciones neonatales similar a la población sana.

Objetivo: Determinar el efecto del control glucémico en la proporción de desenlaces perinatales adversos de pacientes con DG.

Pacientes y métodos: Se realiza un estudio de cohorte retrolectiva en el que se incluyeron pacientes con tamiz o CTOG negativo para DG como grupo control y con diagnóstico de DG como casos, se analizaron variables de control metabólico incluyendo HbA1c, porcentaje de glucemias en ayuno postprandial alteradas, presencia de macrosomía al nacimiento, polihidramnios y necesidad de ingreso hospitalario para control glucémico para estratificar los casos en 2 grupos pacientes en control metabólico y descontrol metabólico. Evaluando la proporción de óbito, muerte neonatal, síndrome de distrés respiratorio e hipoglucemia en los neonatos como desenlaces. Los resultados se evaluaron mediante el cálculo de Z tomando como diferencia un resultado > 1.645 , las variables clínicas se evaluaron mediante la prueba T de Student tomando como significativa una diferencia con valor de $P < 0.05$

Resultados: Los desenlaces observados no mostraron diferencia significativa en la proporción entre los grupos entre sanas y DG controlada, y descontrolada así como entre los grupos de diabéticas excepto por la proporción de cesáreas entre las pacientes controlada y descontroladas (98[0.69] vs. 76 [0.63]) $Z=1.8$ y la proporción de óbito entre pacientes sin DG y DG descontrolada (0 (0) vs. 2(0.014) $Z=1.89$). Se observó diferencia en las características. Las cifras de glucemia en ayuno entre los grupos de diabéticas controladas vs descontroladas presentan diferencias significativas (95.35 ± 13.63 vs. 106.95 ± 29.5 $p= 0.004$) y diabéticas controladas vs pacientes sin DG (83.28 ± 7.56 vs. 95.35 ± 13.63 $p < 0.001$).

Conclusiones: No identificamos una diferencia significativa en los desenlaces perinatales adversos óbito, muerte neonatal, síndrome de distrés respiratorio e hipoglucemia, sin embargo se observó mayor proporción de prematuridad en el grupo de diabetes aunque ésta se encontraba en a gran mayoría en embarazos entre la semana 34 y 36, existe una importancia y marcada tendencia hacia la resolución de los embarazos por vía abdominal en pacientes con DG descontrolada probablemente atribuible macrosomía en éste grupo. Con respecto a las variables de descontrol encontramos diferencias con respecto a la glucemia en ayuno entre los grupos coincidiendo con lo reportado en la literatura mundial por lo que evaluar ésta con el control USG seriado de la circunferencia abdominal fetal pudiera permitirnos discernir entre poblaciones de alto y bajo riesgo en el grupo de DG

Abstract

Background: Gestacional diabetes mellitus defined as diabetes mellitus first diagnosed during pregnancy can cause perinatal complications such as macrosomía, respiratory distress síndrome, hypoglycemia and metabolic neonatal derragement, mainly associated to poor metabolic maternal control, although there is consistent evidence that mothers who achieve good metabolic control don not show an increment in such complications in their offspring.

Objective: To determine the influence of metabolic maternal control on the proportion of perinatal complications in patients with GDM.

Patients and Methods: We designed a retrospective cohort including patients with diagnosis of GDM based on challenge test and/or OGTT according to the Carpenter criteria, predictive variables of metabolic control included fasting a 2hr PP glucosa percentage, HbA1c, hospital admissions for glycemic control and polihydramnios, patients were grouped as non diabetic, controlled GDM and uncontrolled GDM, perinatal outcomes were evaluated by Z distribution for proportions and Student T for numerical, clinical variables. The clinical neonatal outcomes included stillbirth, neonatal death, hypoglycemia and respiratory distress síndrome.

Results: We didn't find any difference in the proportion of any perinatal outcome studied, in any comparison except for stillbirth in the uncontrolled GDM group vs. no GDM (0 (0) vs. 2(0.014) Z=1.89) and the proportion of operative deliveries between controlled and uncontrolled GDM (98[0.69] vs. 76 [0.63]) Z=1.8. Clinical variables that showed statistical difference were observed in fastig glucose between controlled and uncontrolled (95.35 ± 13.63 vs. 106.95 ± 29.5 p= 0.004) and between non GDM and controlled GDM (83.28 ± 7.56 vs. 95.35 ± 13.63 p<0.001).

Conclusions: We were not able to establish difference between measured outcomes in terms of proportions except for stillbirth in the uncontrolled group against non GDM although this might be attributable to a small number of cases and the absence of these in the non GDM group. We also observed difference in the proportion of prematurity but this was observed in patients between 34 and 36 weeks, fasting glucose differences were observed consistent with similar reports so the planning of a prospective study including fetal measurements can identify patients into high and low risk populations for their follow up.

Marco Teórico

La diabetes gestacional es la patología endocrina mas frecuente asociada al embarazo con una prevalencia en la población mexicana del 6.9%. Históricamente los embarazos complicados con diabetes se han asociado a aumento en la morbilidad y mortalidad perinatal, observando y documentado un riesgo incrementado de óbito, principalmente asociado a diabetes pregestacional que requiere de insulina para su tratamiento. Durante el embarazo esta se clasifica tomando en cuenta el momento del diagnóstico, en diabetes mellitus pregestacional (DPG) y diabetes gestacional (DG). (2, 4) En general, los embarazos complicados con diabetes (ECD) se asocian con un riesgo incrementado para resultado perinatal adverso en comparación de los embarazos de las pacientes no diabéticas (END). Las tasas de aborto espontáneos son tan altas como el 17%, las malformaciones congénitas son de 4 a 10 veces más frecuentes, la muerte perinatal es cinco veces mayor, además la macrosomía ocurre hasta en el 20% de pacientes con DG y hasta el 35% en pacientes con DPG. (1, 26)

Previo al descubrimiento de la insulina la mortalidad perinatal oscilaba en 65% y la mortalidad materna en 30% hecho que mantenía la atención de la comunidad médica, pero con el advenimiento del uso terapéutico de la insulina y la disminución en la mortalidad materna derivada se logró enfocar la atención en estrategias para disminuir la mortalidad perinatal. A partir de la década de los 60's se logro mejorar la atención prenatal mediante técnicas de vigilancia fetal, control agresivo de la glucemia, ultrasonografía, cuidados neonatales avanzados y terminación programada de los embarazos logrando disminuir dramáticamente la mortalidad perinatal pero aún se continua enfrentando una mayor mortalidad perinatal con respecto a población general. (27)

El manejo terapéutico de éstas pacientes puede abordarse con dieta, y en ese caso no se ha encontrado que se modifique el riesgo de muerte intrauterina, sin embargo aquellas pacientes que continúan presentando hiperglicemia en ayuno no solo requerirán utilizar insulina para el control glicémico, sino que ésta hiperglicemia pone a sus hijos en mayor riesgo de muerte intrauterina (2).

Las pacientes que cursan con diabetes gestacional aparentemente presentan un aumento en el riesgo de muerte fetal sin embargo los datos que apoyan ésta observación no son tan fuertes como los que se observan para DPG I y II. De los primeros reportes O'Sullivan en 1973 en un estudio de 187 pacientes con diabetes gestacional se reporto una incidencia de muerte fetal de 64/1000 sin embargo no se aludió a la naturaleza de éste fenómeno aunque si se reportó una tendencia a presentarse en mujeres mayores a 25 años. White y Blescher con una incidencia de 7/1000, muy similar a la población sana, reportan como causas más frecuentes a las anomalías congénitas, síndrome dificultad respiratoria asociada a prematurez e hipoxia intrauterina. Posteriormente un estudio de casos y controles que incluyó a 116,303 pacientes con pruebas de escrutinio para diabetes, se

realizó diagnóstico de DG en forma retrospectiva observando un discreto aumento en la mortalidad perinatal con OR 2.3.

Existe mucha literatura con respecto al riesgo de óbito en pacientes con diabetes gestacional, sin embargo es difícil encontrar un aumento consistente en éste. A pesar de las limitaciones metodológicas de la mayoría de los estudios publicados existe coincidencias que apuntan hacia la existencia de mayor riesgo de muerte fetal en pacientes con DG comparado con población sana pero menor en comparación a pacientes con DM pregestacional I y II. (16, 27, 41)

En 1984 utilizando puntos de corte mas altos para el diagnóstico de DG encontraron mayor incidencia de fetos grandes para la edad gestacional (> 90 per.) en las pacientes con DG vs. Sanas (32% vs. 17.9%) además de mayor prevalencia de hipoglucemia neonatal (11.3% vs. 0.7%), hiperbilirrubinemia (10.3% vs. 1.8%) sin embargo no se observo diferencia en las muertes neonatales, óbito o Apgar a 1 y 5 minutos. Otro estudio realizado en población sueca no se logró demostrar diferencia clínicamente significativa en variables como muerte perinatal, pH en sangre de arteria umbilical al nacimiento o calificación de Apgar.

En un estudio de cohorte realizado en el instituto, se identificó diferencia significativa en relación a neonatos grandes para la edad gestacional entre pacientes con DG y pacientes sanas (16.3% vs. 6% $p < 0.007$) sin diferencias en otros desenlaces como óbito, defectos congénitos y muerte neonatal, de la misma forma no se logró asociar en forma significativa los parámetros tomados en el estudio para adecuado control metabólico con la presencia de neonatos grandes para la edad gestacional.

Fisiopatología del compromiso fetal en el embarazo complicado con Diabetes.

Los procesos patológicos implicados como posibles causas del compromiso fetal son la hipoxia y acidemia fetales y las anormalidades en el metabolismo materno-fetal. (37)

En un modelo teórico, la fisiopatogenia y espectro de la morbi-mortalidad fetal y neonatal de los hijos de éstas pacientes puede atribuirse en primera intención al excesivo paso de glucosa transplacentaria, la cuál deriva en hiperglucemia fetal que induce un fenómeno compensatorio en el feto incrementando la producción y niveles sanguíneos de insulina mediado por hiperplasia e hipertrofia de las células β del páncreas. Este estado de hiperinsulinismo al volverse crónico aumenta la tasa metabólica, concluyendo con un aumento en el consumo de oxígeno, que al sobrepasar el aporte proveniente del lecho placentario producirá hipoxemia fetal responsable del aumento en el índice de muertes fetales y asfixia perinatal además de un incremento en la producción de eritropoyetina y policitemia derivada de ésta.(4, 5, 11) La existencia de ésta hipoxemia es sugerida por estudios que muestran niveles mayores de hemoglobina y reticulocitos

en hijos de diabéticas controladas y aún más se ha demostrado hipoxemia en muestras de cordocentesis especialmente con niveles altos de glucosa materna y fetal.(3, 10)

Se ha descrito también una asociación significativa entre los niveles plasmáticos fetales de insulina y el grado de acidemia fetal. La oxidación de la glucosa y el consumo de oxígeno se incrementan por la hiperinsulinemia, y este efecto es independientemente del causado por la hiperglucemia. La hiperlactinemia ocurre debido a que el feto disminuye su capacidad para el metabolismo oxidativo y baja actividad de la piruvato deshidrogenasa. Por lo que la hiperglicemia se caracteriza por acidemia e hipoxemia, y en grados menores de hiperglucemia ésta se asocia a acidemia en ausencia de hipoxemia. (38)

Efecto del control glucémico materno a nivel fetal.

Tradicionalmente la hemoglobina glucosilada (HbA1c) se ha considerado como predictor a largo plazo de la glucemia en manera retrospectiva, esta es una modificación de la hemoglobina causada por la unión de la glucosa a la porción N-terminal de la cadena beta. En base de la vida media de los eritrocitos que es en promedio 120 días, se ha sugerido que la predictibilidad de esta varía de 4 a 10 semanas, sin embargo en el embarazo la HbA1c no se correlaciona bien con lo anterior, esto en especial con las pacientes que tienen DG cuya glucosa sanguínea esta levemente elevada en comparación de las pacientes con DPG tipo 1 y 2. Los niveles de HbA1c se relacionan principalmente con anomalías congénitas y abortos espontáneos en pacientes con DPG, pero la correlación entre HbA1c y mal resultado perinatal adverso o predicción de macrosomía es mala. (34, 35)

La auto monitorización con glucómetros ha hecho posible que las pacientes puedan llevar su propio control de manera independiente, y es la piedra angular en la monitorización para un manejo intensivo, en conjunto con el estricto apego al tratamiento y manejo interdisciplinario, logrando que los valores de glucosa capilar sanguínea tengan una retroalimentación para el ajuste del tiempo y dosis de insulina.

Respecto a la glucosa postprandial, se ha demostrado que el intervalo de tiempo de la comida al pico de glucosa postprandial es aproximadamente de 90 minutos. Sin embargo los valores en ayuno pueden no correlacionarse con el valor postprandial, por lo que se propone que esto puede ser un reflejo del control glicémico. Las oscilaciones marcadas del control glucémico han sido propuestas como un factor de riesgo fetal, sin embargo metodológicamente es difícil demostrar que pacientes que cuentan con niveles normales de HbA1c y niveles centrales de glucosa sin control capilar ambulatorio, presentan oscilaciones significativas de los valores de glucosa. Se ha propuesto que estas oscilaciones pueden ser las responsables de la presencia de macrosomía a pesar de niveles de

HbA1C excelentes a lo largo del embarazo. (39) Sacks y cols encontraron que en pacientes con DG una glucemia en ayuno igual o menor a 85mg/dl esta relacionada a un riesgo bajo de complicaciones perinatales y cuando ésta se encuentra en niveles iguales o mayores a 105 mg/dl se presenta mayor incidencia de macrosomía.

La ACOG recomienda que ya sea mediante la restricción dietética o bien mediante el uso concomitante de insulina se mantengan niveles de glucemia en ayuno y post-prandiales dentro de rangos estables para permitir el desarrollo adecuado del feto sin exponer al binomio a los efectos nocivos de la hiperglucemia, además el acuerdo general con respecto a los niveles de H A1C es hacia mantenerla en niveles menores a 6% y la ADA recomienda un punto de corte de 7% en general para todo tipo de diabéticos, sin embargo este parámetro se ha correlacionado con el riesgo de defectos estructurales durante el primer trimestre de diabéticas pregestacionales pero con pobre utilidad para el seguimiento y evaluación del tratamiento durante el resto del embarazo. (34)

Vigilancia fetal en pacientes embarazadas complicadas con diabetes.

La monitorización fetal se considera mandatoria en aquellos embarazos con un riesgo aumentado de compromiso fetal, en función de la fisiopatología subyacente, sin embargo en el caso de la ECD esta es multifactorial y existe poco conocimiento al respecto de la misma. (35)

Las pruebas que han sido utilizadas para monitorizar fetos de madres diabéticas son:

- **Vigilancia del crecimiento fetal e identificación de fetos macrosómicos.**

La estimación de los pesos fetales tiene limitaciones, se han encontrado que esta puede variar enormemente, con sensibilidades entre 24 y 97%, y especificidades entre 82 y 98% para predecir un peso fetal mayor a 4 kg. Por ejemplo la fórmula de Warsof y Gohari, que utiliza el diámetro biparietal y circunferencia abdominal, sobrestima el peso en fetos pequeños y la subestima en los macrosómicos. A la fecha se han publicado 4 ensayos clínicos en diferentes poblaciones utilizando las mediciones de circunferencia abdominal (CA) para identificar fetos con alto y bajo riesgo de desarrollar macrosomía, estos estudios han confirmado que la medición del CA en 2º y 3er trimestre permite diferenciar alto y bajo riesgo con un punto de corte en la percentila 75 para la edad gestacional.(40) La circunferencia abdominal seriada en especial durante el tercer trimestre es probablemente el mejor indicador de un feto macrosómico.

El estricto control glucémico cuando ha sido efectivo, previene muchas complicaciones en la diabética embarazada, sin embargo no disminuye significativamente la incidencia de macrosomía. (34)

- Registro Cardio-tocográfico RCTG.

La monitorización de la frecuencia cardiaca fetal es utilizada ampliamente en estas pacientes, sin embargo no ha tenido un efecto significativo en la morbimortalidad perinatal, y se ha descrito que es un pobre predictor de compromiso fetal, aún mayor en comparación de los embarazos no diabéticos.

Los resultados perinatales adversos se han reportado, incluso horas, después de un trazo normal. Falsos negativos en el RCTG es mas frecuentemente reportado en pacientes diabéticas que en no diabéticas. (37, 38)

- Perfil biofísico

Los movimientos fetales y respiratorios se correlacionan con las concentraciones con un incremento en la actividad con altos valores de glucosa. Salvensen describió una disminución en los movimientos respiratorios en asociación con fetos académicos, secundario a insuficiencia útero placentaria, el cual es el caso de los fetos con RCIU, sin embargo la acidemia secundaria a hiperglucemia, los movimientos fetales respiratorios están normales o aumentados.(36)

El perfil biofísico es un pobre predictor de acidemia fetal en general en todos los ECD, tiene un alto valor predictivo en confirmar salud fetal en los embarazos sin diabetes, sin embargo en embarazos con diabetes no lo es, y tiene una alta tas de falsos negativos. (37, 38)

- Vigilancia del líquido amniótico

Se ha documentado un incremento de hasta 4 veces en la incidencia de mortalidad fetal cuando el LA esta incrementado en ECD. En el 2006 el trabajo de Vink y cols, correlacionaron en forma prospectiva la presencia de polihidramnios y macrosomía fetal en 69 pacientes diabéticas identificando una relación lineal directa entre éstas variables en pacientes con control glicémico deficiente definido por las glucemias en ayuno y postprandial.(36)

Seguimiento fetal y complicaciones metabólicas fetales.

Existen muchos reportes con respecto a la importancia del control glucémico tomando en cuenta los niveles de glucemia, la restricción calórica en la dieta y la composición de la misma, el momento en el que se inicia y logra un control glucémico adecuado y se contrastan con desenlaces perinatales diversos tanto fotométricos como metabólicos en el recién nacido. El primer problema que enfrentamos es el método diagnóstico ya que a

pesar de los consensos internacionales que sustentan el uso de la CTOG y los criterios de Carpenter y Coustan aún existen muchos centros que usan otros métodos diagnósticos, de igual forma los objetivos terapéuticos siguen siendo motivo de debate constante así como las modalidades terapéuticas y de seguimiento. El segundo es la metodología de la mayoría de los estudios ya que se tratan de estudios retrospectivos con gran fuente de confusión inherente a el carácter multifactorial de la enfermedad y del impacto de ésta en el feto, y en tercer lugar los desenlaces estudiados, si bien el control glucémico es importante si hemos llegado al punto en el que tenemos que admitir que los resultados obtenidos principalmente impactan 3 desenlaces principalmente. El sobrecrecimiento fetal (macrosomía), que es probablemente dónde mas se observa el efecto del control glucémico; la proporción de cesáreas y distocias, en gran medida derivadas de la macrosomía e inherentemente modificable al modificar el primero y las admisiones a terapias del recién nacido en su mayor parte para vigilancia de parámetros metabólicos del neonato. (45, 46, 47, 48).

Por otra parte existen cada vez mas estudios que evalúan el control en función de variables fetales principalmente antropométricas (49, 50, 51) como la circunferencia abdominal, el espesor de la grasa fetal, el espesor del septum interventricular, el índice longitud-diámetro femoral, el diámetro mejilla-mejilla, etc, con diferentes sensibilidades y especificidades bajas y reproducibilidad limitada. Clásicamente las guías terapéuticas dietéticas y dietéticas-farmacológicas se han basado en la severidad de la diabetes, evaluada por niveles de glucemia, factibilidad para lograr los niveles deseados de glucemia y la edad gestacional al momento del diagnóstico. Se ha propuesto que un solo parámetro ultrasonográfico de la circunferencia abdominal entre las semanas 28 a 33 puede diferenciar las pacientes que necesitan tratamiento farmacológico de las que sólo necesitan dieta para lograr un adecuado control, y que una CA > al percentil 75 para la edad en combinación con glucemias >105mg/dl en ayuno identifican fetos con alto riesgo de desviar su curva de crecimiento y desarrollar macrosomía por lo que se indica el tratamiento farmacológico. Sin embargo el cuestionamiento es si éste enfoque es mejor que el seguimiento y fetometría seriada y que el control a éstas semanas no garantiza el control hasta el final del embarazo, sin embargo en ensayos clínicos se ha demostrado su utilidad y actualmente se acepta éste método de seguimiento.

Es generalmente aceptado que las complicaciones metabólicas fetales (hipoglucemia, poliglobulia, hipocalcemia e hiperbilirrubinemia) están directamente relacionadas a hiperinsulinemia fetal, que a su vez esta directamente relacionada al grado de descontrol metabólico materno, por lo que sería lógico asumir que el nivel de control glucémico está asociado a la frecuencia de éstas complicaciones. En pacientes sin tratamiento estas complicaciones se presentan 3-4 veces mas frecuentes en comparación a pacientes no diabéticas, y se han propuesto diferentes puntos de corte en la glucemia para minimizar éstas; niveles de glucemia en ayuno <100 mg/dl se asocian a un índice de complicaciones similar al observado en la población no diabética, logrando estas metas terapéuticas es posible disminuir el índice de complicaciones a niveles cercanos al de la población de embarazadas no diabéticas. Sin embargo, en la práctica aún cuando se alcanza éste nivel óptimo de control la tasa de éstas complicaciones es mayor en comparación a la población no diabética. Como se ha presentado es posible que el metabolismo de la glucosa sea el punto clave para el manejo y vigilancia de la DG, sin embargo el hecho de que el desenlace no sea normalizado al nivel de la población no diabética, aún cuando se logra un control estricto, implica la presencia de otros factores asociados a la patogénesis de los eventos adversos asociados a DG, pero a su vez abre la posibilidad de nuevas líneas de investigación y propuestas de seguimiento que optimice la vigilancia de éstos fetos.

Justificación

Nuestro instituto al ser un centro nacional de referencia es el lugar de seguimiento y atención de una gran población de diabéticas gestacionales por lo que optimizar el seguimiento de pacientes y clasificarlas en grupos de alto y bajo riesgo conlleva una importante disminución en el consumo de recursos por pacientes en las que mediante seguimiento del crecimiento fetal y la glucemia materna se ubiquen en el grupo de bajo riesgo el cual no se ha asociado a un aumento significativo en la morbilidad perinatal, por lo que es necesario determinar y poner a prueba las medidas antropométricas y metabólicas maternas que existen con el objeto de evaluar la proporción de eventos perinatales adversos en los neonatos y establecer su utilidad en la estratificación de ésta población.

Planteamiento del problema

Actualmente es posible utilizar medidas antropométricas fetales y metabólicas maternas para establecer poblaciones de alto riesgo de desenlaces perinatales adversos que requieren seguimiento del bienestar fetal ya que las poblaciones de bajo riesgo presentan proporciones de desenlaces adversos similares a la población sana. En el INPer no se realiza ningún método de evaluación integrado para seleccionar población de alto riesgo en las que se justifique la vigilancia del bienestar fetal en base a la proporción de eventos perinatales adversos de cada grupo.

Preguntas de investigación

1. ¿Existe diferencia en la proporción de desenlaces perinatales adversos en pacientes con diabetes gestacional en adecuado control metabólico con respecto a pacientes en descontrol metabólico?
2. ¿Existe diferencia en la proporción de desenlaces perinatales adversos en pacientes con diabetes gestacional descontrolada con respecto a la población sana?
3. ¿Existe diferencia en la proporción de desenlaces perinatales adversos en pacientes con diabetes gestacional en adecuado control metabólico con respecto a la población sana?

Hipótesis

- La proporción de desenlaces perinatales adversos en pacientes con diabetes gestacional en control metabólico es menor con respecto a pacientes en descontrol metabólico.
- La proporción de desenlaces perinatales adversos en pacientes con diabetes gestacional descontrolada es mayor con respecto a población sin diabetes gestacional.
- La proporción de desenlaces perinatales adversos en pacientes con diabetes gestacional en adecuado control metabólico no es mayor con respecto a población sin diabetes gestacional.

Objetivo General

Determinar el efecto del control metabólico sobre la proporción de desenlaces perinatales adversos en las pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional.

Objetivos Específicos

1. Calcular la proporción de desenlaces perinatales adversos en pacientes con diabetes gestacional clasificadas como aquellas en control metabólico y en descontrol metabólico.
2. Determinar la proporción de pacientes que desarrollan un desenlace perinatal adverso en cada grupo.
3. Comparar las proporciones de desenlaces adversos entre los grupos para determinar si existe diferencia con respecto a la población sana.
4. Correlacionar los resultados con lo reportado en la literatura con el fin de cuestionar los protocolos existentes de manejo y seguimiento de la DG en lo que respecta a vigilancia anteparto y metas terapéuticas.

Diseño del estudio

Estudio de cohorte retrolectiva.

Descripción y operacionalización de variables

Embarazo complicado con Diabetes gestacional.

Categoría de la variable: Cualitativa.

Escala de medición: Dicotómica.

Unidades de medición: Presente // Ausente.

Definición Conceptual (2): Supone una alteración metabólica asociada a resistencia tisular a la acción de la insulina y secreción inadecuada de ésta que culmina con hiperglucemia de severidad variable que inicia o es reconocida por primera vez durante el embarazo.

Definición Operacional: (16) Intolerancia a la glucosa diagnosticada por primera vez durante el embarazo en base los criterios de la asociación americana de diabetes:

1. Glucemia en ayuno ≥ 126 mg/dl o glucemia al azar ≥ 200 mg/dl confirmada en un intervalo de 24 hrs. o acompañada por signos inequívocos de hiperglucemia.
2. CTOG de 180 mins. con carga de glucosa oral de 100gr que presente mínimo 2 cifras: glucemia en ayuno ≥ 95 mg/dl, 60 mins ≥ 180 mg/dl, 120 mins. ≥ 155 mg/dl, 180mins ≥ 140 mg/dl.
3. CTOG de 120 mins. con carga de glucosa oral de 100gr que presente mínimo 2 cifras: glucemia en ayuno ≥ 95 mg/dl, 60 mins ≥ 180 mg/dl, 120 mins. ≥ 155 mg/dl.
4. Prueba de reto de glucosa para tamizaje de diabetes gestacional con 50gr de glucosa con glucemia a los 60 mins. ≥ 180 mg/dl.

Embarazo sin diabetes.

Categoría de la variable: Cualitativa.

Escala de medición: Dicotómica.

Unidades de medición: Presente // Ausente

Definición conceptual: Paciente con embarazo normo evolutivo que acude al servicio de medicina materno fetal para su evaluación.

Definición operacional: Paciente embarazada que es enviada al servicio de medicina materno fetal para monitorización fetal anteparto cuyos diagnóstico no incluyan patología materna asociada o concomitante al embarazo en las que se haya descartado diabetes gestacional.

Control metabólico durante el embarazo.

Categoría de la variable: Cualitativa.

Escala de medición: Dicotómica.

Unidades de medición: En control metabólico/ Descontrolada.

Definición Conceptual: Mantenimiento de niveles de glucemia en pacientes diabéticas en niveles que permiten disminuir el riesgo de complicaciones perinatales, los cuáles pueden ser evaluados con métodos cuantitativos (28).

Definición Operacional (16, 34, 35, 36, 40):

En control metabólico: Paciente que cumpla con todos los siguientes criterios.

1.- 80% de los valores de glucemias centrales determinadas en el servicio de endocrinología cada mes antes de la semana 28 y cada 2 semanas a partir de la semana 28 con los siguientes valores:

- Glucemia en ayuno < 95 mg/dl.
- Glucemia post-prandial 60 mins < 140 mg/dl.
- Glucemia post-prandial 120 mins < 120 mg/dl.

2.-Hb A1c < 7.2%.

3. Peso normal: Peso fetal estimado < percentila 90 para la edad gestacional al nacimiento de acuerdo a las tablas percentilares de Lubchenco. (44)

Descontrolada: Paciente con al menos uno de los siguientes parámetros:

1.- Glucemias centrales cada mes antes de la semana 28 y cada 2 semanas a partir de la semana 28 con los siguientes valores en mas del 20% de las ocasiones:

- Glucemia en ayuno \geq 95 mg/dl.
- Glucemia post-prandial 60 mins \geq 140 mg/dl.
- Glucemia post-prandial 120 mins \geq 120 mg/dl.

2.- Hb A1c \geq 7.2%.

3.- Macrosomía fetal: peso fetal > percentila 90 para la edad gestacional al nacimiento de acuerdo a las tablas percentilares de Lubchenco . (44)

4.- Internamientos para control metabólico: 1 o mas internamientos indicados por hiperglucemia para su control.

Proporción de desenlaces perinatales adversos

Categoría de la variable: Cuantitativa discreta.

Escala de medición: Porcentual.

Definición conceptual: Proporción de la población estudiada que presenta uno o varios desenlaces perinatales adversos.

Definición operacional: Cociente obtenido a partir de la división del número de pacientes que presentan uno o varios de los siguientes desenlaces perinatales adversos (41, 42, 43) entre el número total de pacientes estudiados en ese grupo multiplicado por 100.

Óbito: Muerte fetal que se presenta en el periodo comprendido entre el ingreso de la paciente al estudio y el inicio del trabajo de parto o la interrupción del embarazo.

Muerte Neonatal: Muerte del recién nacido durante los primeros 7 días posteriores al nacimiento.

Síndrome de dificultad respiratoria: Diagnóstico de enfermedad de membrana hialina realizado por el servicio de neonatología.

Hipoglucemia neonatal: Glucemia capilar <40 mg/dl en 2 ocasiones consecutivas evaluando a los neonatos en 3 ocasiones durante la primera hora de vida y cada 30 mins en las 4 horas posteriores.

Universo de estudio.

Pacientes con embarazos únicos de mujeres sanas y con diagnóstico de DG.

Población accesible.

Pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional con control y seguimiento de su embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología.

Tipo de muestreo

No probabilístico de casos consecutivos para cada grupo.

Criterios de inclusión

- Pacientes con embarazo único con FUM segura y confiable o USG que permita estimar edad gestacional.
- Pacientes en las que el peso fetal estimado por fetometría se encuentre por arriba de la percentila 10 para la edad gestacional.
- Pacientes que cuenten con valoración ultrasonográfica del presente embarazo.
- Pacientes sin diabetes gestacional.
- Pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus previo al embarazo.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad hipertensiva asociada al embarazo.
- Pacientes con defecto estructural fetal diagnosticado mediante USG Nivel II en el servicio de medicina materno fetal.
- Pacientes con embarazo múltiple.
- Pacientes con patología materna asociada a mayor incidencia de eventos perinatales adversos.

Criterios de eliminación

- Pacientes que resuelvan su embarazo fuera del instituto.
- Pacientes que durante el seguimiento desarrollen peso fetal estimado por fetometría menor a la percentila 10 para la edad gestacional.
- Pacientes que durante el seguimiento desarrollen patología materna asociada al embarazo diferente a diabetes gestacional.

Criterios de asignación de grupos.

Grupo de estudio.

- Pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional que se encuentren en vigilancia y tratamiento por el servicio de endocrinología.

Criterios de clasificación para el grupo de estudio.

- Grupo de pacientes controladas: Pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional que cumplan con todos los criterios de adecuado control metabólico.
- Grupo de pacientes en descontrol: Pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional que cumplan con al menos uno de los criterios de descontrol metabólico.

Grupo control.

- Pacientes sin diabetes.

Descripción general del estudio

1. Las que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión serán incluidas en el estudio.
2. Las pacientes serán asignadas a cada grupo (estudio o control) de acuerdo a los criterios descritos.
3. Se llenará la hoja de recolección con sus datos generales e información a partir de su historia clínica y revisión de expediente.
4. Se recabará la información correspondiente a la resolución obstétrica y evolución neonatal.
5. Se vaciará la información en una base de datos del programa SPSS.
6. El grupo de estudio se clasificará en 2 de acuerdo al control metabólico utilizando los criterios mencionados en el apartado correspondiente.
7. Se analizarán los datos mediante el programa SPSS para determinar la proporción de desenlaces adversos en cada grupo así como la prevalencia de cada desenlace por grupo.
8. Se realizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión de las variables demográficas de las pacientes, para determinar la homogeneidad de los grupos.
9. Se analizarán en forma comparativa las proporciones de cada grupo poniendo a prueba las hipótesis.
10. Se analizarán los resultados en función de la información disponible actualmente.

Implicaciones éticas

Estudio en el que no se realizará ninguna maniobra por lo que se considera sin riesgo para el binomio.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis mediante el programa estadístico SPSS ver 15.5 y hoja de cálculo Microsoft Excel. Se calculó estadística descriptiva de las variables demográficas describiendo medidas de tendencia central y dispersión así como estadística inferencial para la estimación de diferencias de medias mediante la el cálculo de la distribución de T para variables cuantitativas de variables como edad, IMC, niveles de glucosa tanto en las pruebas de tamizaje y diagnóstico de diabetes gestacional. Para estimar la diferencia de proporciones entre los grupos se estimó la distribución de Z planteando las siguientes hipótesis matemáticas para la prueba.

$$H_0: P_H - \bar{P}_H \leq 0$$

$$H_A: P_H - \bar{P}_H > 0$$

La prueba que se utiliza con más frecuencia con relación a la diferencia entre las proporciones de dos poblaciones es aquella en la que su diferencia es cero. Sin embargo, es posible probar que dicha diferencia es igual a algún otro valor.

Cuando la hipótesis nula que va a probarse es $p_1 - p_2 = 0$ se supone que las proporciones de las 2 poblaciones son iguales. Si se adopta este procedimiento, se calcula:

$$\bar{p} = \frac{x_1 + x_2}{n_1 + n_2}$$

dónde x_1 y x_2 son, respectivamente, el número de la primera y segunda muestra que poseen la característica de interés. Esta estimación ponderada de $p = p_1 = p_2$ se utiliza para calcular el error estándar de ésta diferencia:

$$\hat{\sigma}_{p1-p2} = \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n1} + \frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n2}}$$

La estadística de prueba se convierte en:

$$z = \frac{\hat{P1} - \hat{P2} - (P1 - P2)0}{\hat{\sigma}_{p1-p2}}$$

Si fijamos un $\alpha=0.05$ el valor crítico para $z=1.645$ por lo que si el valor obtenido mediante la fórmula es > 1.645 rechazamos la hipótesis nula.

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó una vez que se reclutaron 262 pacientes diabéticas y se obtuvo la proporción de eventos perinatales adversos en este grupo utilizando la fórmula general para proporciones tomando como referencia las proporciones reportadas por Yoger et al (41) ya que uno de sus grupos se clasificó como en descontrol presentando una proporción de varios desenlaces perinatales similares a los estudiados en el presente estudio:

$$N = \frac{Z^2 (pq)}{d}$$

Dónde: $Z = 1.96$

$p = 0.1832$

$q = 0.8168$

$d = 0.05$

$N = 229$ pacientes por grupo.

Resultados

Se revisaron los expedientes de 492 pacientes de las cuales 230 (46.7%) correspondieron a pacientes sin diabetes, el resto, 262 (53.%) cumplieron criterios diagnósticos para DG, de las cuáles 120 (45.9%) cumplieron con los requisitos de adecuado control metabólico y 142 (54.1%) se identificaron con al menos 1 dato de descontrol. (Fig. 1)



Fig. 1.- Proceso de selección de pacientes.

Los datos de las pacientes se obtuvieron a partir de los registros del departamento de Medicina Materno-Fetal cuando acuden para estudio USG nivel II y al departamento de endocrinología como parte de protocolo de seguimiento obstétrico del INPer en el periodo comprendido entre Julio 2007 y Febrero del 2008. Los datos acerca del diagnóstico, seguimiento, tratamiento y desenlace perinatal fueron obtenidos de los expedientes de las madres y los recién nacidos posterior a la resolución de los embarazos.

Las características clínicas de los grupos de pacientes sanas vs. DG (Tabla 1) en lo que se refiere a diferencia de medias para IMC al ingreso no mostraron diferencias entre grupos, sin embargo identificamos diferencias altamente significativas en lo que se refiere a edad (28.2 ± 8.6 vs. 32.18 ± 7.29), número de embarazos (2.2 ± 1.18 vs. 29.25 ± 4.5) y cifras de glucemia en ayuno y 60 minutos (82.65 ± 10.02 vs. 101.67 ± 24.49 y 101.67 ± 24.49 vs. 200.36 ± 34.8). De

igual manera la estimación de la diferencia de proporciones entre ambos grupos mostró una mayor proporción de pacientes con antecedente de DM en un familiar de primera línea en el grupo de pacientes con diagnóstico de DG aunque la tendencia fue mas discreta (Z=1.92).

Tabla 1.- Características clínicas pacientes sin diabetes vs. DG

Característica	Sin DG (N=230)	DG (N=262)	Valor de P
Edad	28.2±8.6	32.18±7.29	<0.001
IMC*	26.5±6.4	29.25±4.5	0.63
Gestas	2.2±1.18	2.86±1.4	.002
AHF Diabetes Mellitus	48.2%	52.6%	1.92†
Glucemia ayuno**	82.65±10.02	101.67±24.49	<0.001
Glucemia 60 min.**	101.67±24.49	200.36±34.8	<0.001
Peso del RN	2990 ± 478	3047 ± 573	.183

*IMC calculado peso en kg. entre talla en MT. al cuadrado.

**Cifras obtenidas de tamizaje con 50gr y CTOG 100gr.

† Valor de Z calculado > 1.64.

Las características clínicas de las pacientes sin diabetes vs. DG en control metabólico (Tabla 2) expuestas como diferencia de medias para IMC al ingreso al estudio, EG al inicio del control prenatal y glucemia 60 min. post carga de glucosa no mostraron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo estas fueron identificadas en edad materna (28.3 ± 8.03 vs. 31.3 ± 6.75) y niveles glucemia en ayuno (83.28±7.56 vs. 95.35 ± 13.63).

Tabla 2.- Características clínicas Pacientes sin diabetes vs. DG controlada.

Característica	Sin DG (N=230)	DG en control (N=120)	Valor de P
Edad materna	28.3 ± 8.03	31.3 ± 6.75	0.005
IMC*	26.22 ± 4.46	29.05 ± 4.52	0.804
EG Ingreso INPer	15.6 ± 6.09	17.69 ± 6.64	.172
Glucemia ayuno**	83.28±7.56	95.35 ± 13.63	<0.001
Glucemia 60 min.**	112.74 ± 27.98	196.54 ± 28.7	0.206
Peso del RN	2990 ± 478	2887 ± 534	.537
EG al nacimiento	37.9 ± 1.8	37.5 ± 2.4	.163

*IMC calculado peso en kg. entre talla en MT. al cuadrado.

**Cifras obtenidas de tamizaje con 50gr y CTOG 100gr.

Con respecto a pacientes sin diabetes vs. DG en descontrol metabólico (Tabla 3) encontramos diferencias significativas en las medias para la edad gestacional en la que se inicio el seguimiento prenatal (15.6 ± 6.09 vs. 18.16 ± 7.36) y la glucemia en ayuno (83.28 ± 7.56 vs. 106.95 ± 29.51), en el resto de las variables esta no se encontró. En los casos de DG se encontraron 40 casos de macrosomía correspondientes al 28.17% vs. 10 casos correspondientes al 4.35% del total de pacientes sin diabetes.

Tabla 3.- Características clínicas Pacientes sin diabetes vs. DG descontrolada.

Característica	Sin DG (N=230)	DG en descontrol (N=142)	Valor de P
Edad materna	28.3 ± 8.03	32.7 ± 7.62	.226
IMC*	26.22 ± 4.46	29.46 ± 4.63	.659
EG Ingreso INPer	15.6 ± 6.09	18.16 ± 7.36	.007
Glucemia ayuno**	83.28 ± 7.56	106.95 ± 29.51	<0.001
Glucemia 60 min.**	112.74 ± 27.98	204.92 ± 44.01	0.116
Peso del RN	2990 ± 478	3182 ± 572	0.147
EG nacimiento	37.9 ± 1.8	37.4 ± 2.2	.163

*IMC calculado peso en kg. entre talla en MT. al cuadrado.

**Cifras obtenidas de tamizaje con 50gr y CTOG 100gr.

El análisis de las características del grupo de DG agrupado en base al control metabólico durante el embarazo (Tabla 4) no muestran significancia estadística en lo que se refiere a las variables como edad materna, IMC, número de embarazos, EG al ingreso y al momento del diagnóstico y la glucemia 60 min. poscarga de glucosa; pero significativamente diferentes entre las cifras en ayuno en las pruebas con administración de glucosa a favor de las pacientes con datos de descontrol metabólico (95.35 ± 13.63 vs. 106.95 ± 29.5). Otras variables analizadas fueron los días de estancia intrahospitalaria mostrando diferencia significativa en la distribución de las medias (4.53 ± 7.06 vs. 3.39 ± 4.33 ; $p=0.008$); otras como HbA1c fueron demasiado inconsistentes en ambos grupos en lo que se refiere a su captura por lo que no fueron candidatas al análisis.

Tabla 4.- DG controlada vs. DG descontrol características clínicas.

Característica	DG Controlada (N=120)	DG Descontrolada (N=142)	Valor de P
Edad materna	31.3 ± 6.7	32.7 ± 7.62	.137
IMC*	29.05 ± 4.52	29.46 ± 4.63	.874
Gestas	2.7 ± 1.3	2.94 ± 1.48	.629
EG Ingreso	17.68 ± 6.64	18.1 ± 7.36	.264
EG Diagnóstico	24.54 ± 5.96	24.18 ± 6.82	.057
Glucemia ayuno**	95.35 ± 13.63	106.95 ± 29.5	.004
Glucemia 60 min.**	196.54 ± 28.7	204.92 ± 44.01	.062
EG al nacimiento	37.5 ± 2.4	37.47 ± 2.2	.823
Peso del RN	2887 ± 534	3182 ± 572	.517

*IMC calculado peso en kg. entre talla en MT. al cuadrado.

**Cifras obtenidas de tamizaje con 50gr y CTOG 100gr.

Cuando se analizaron las proporciones de las variables referentes a los desenlaces perinatales entre las pacientes con DG (Tabla 5) en función del control glucémico no fue posible identificar mayor proporción en alguno de los grupos en las variables de desenlace en forma individual presentando valores de Z menores a 1.645 en todos los casos. En el grupo de pacientes con DG controlada se registró un caso de óbito de 38.5 sdg con peso al nacimiento de 2770gr. en el que no se pudo identificar la causa, y 1 caso de muerte neonatal secundario a prematuridad extrema con edad gestacional al nacimiento de 25 sdg y peso de 805gr.

En el grupo de DG descontrolada no se identificaron casos de muerte neonatal y se registraron 2 casos de óbito, uno a las 27 sdg. al nacimiento con peso de 635gr, menor a la percentila 10 para la edad gestacional atribuido principalmente a la prematuridad, y el segundo en un feto de 39.3 sdg con peso de 3215 gr. entre las percentilas 50 y 60 para la edad gestacional, en el que no fue posible determinar la causa directa de muerte. Analizando la proporción de interrupciones vía abdominal se encontró una proporción mayor en el grupo en descontrol (98[0.69] vs. 76 [0.63] Z=1.8). Con respecto a la prematuridad entre éstos grupos se identificó un valor de Z=1.28, sin diferencia, con mas casos de prematuridad menor a 34 y 28 sdg en el grupo de descontroladas (4 y 2 vs. 2 y 1).

Tabla 5.- Proporción de desenlaces entre grupos de DG (control vs. descontrol)

Característica	DG Controlada (N=120)	DG Descontrolada (N=142)	Valor de Z
Hipoglucemia	0(0)	1(0.007)	0.05
Óbito	1 (0.008)	2(0.014)	0.46
Muerte neonatal	1 (0.008)	0(0)	-0.06
SDR	6 (0.05)	7 (0.049)	-0.037
Cesáreas ††	76 (0.63)	98(0.69)	1.8

†† Valor de Z > 1.645 favoreciendo diferencia a favor del grupo en descontrol.

No de casos (proporción en su grupo)

En la Tabla 6 presentamos el análisis de las proporciones de los grupos de DG controlada vs. embarazos sin DG encontrando valores de Z para las cerca del punto crítico de la distribución (1.645) para óbito y muerte neonatal (1.63) pero por debajo de éste. El resto de las variables presentaron valores de Z < 1.645 (Hipoglucemia Z=1 y SDR Z=0.5). Se analizaron otras variables de desenlace de origen multifactorial como la prematuridad identificando una proporción mayor en los casos de DG (Z=1.81) con un número de casos de menores de 34 y 28 sdg similar (2 y 1 vs. 1 y 2)

Tabla 6. Proporción de desenlaces entre pacientes sin DG y DG controlada.

Característica	Sin DG (N=230)	DG controlada (N=120)	Valor de Z
Hipoglucemia	1 (.004)	0(0)	1
Óbito	0 (0)	1 (0.008)	1.63
Muerte neonatal	0 (0)	1 (0.008)	1.63
SDR	9 (0.039)	6 (0.05)	0.5

No de casos (proporción en su grupo)

El análisis de las proporciones entre pacientes sin DG y DG descontroladas (Tabla 7) muestran mayor proporción de óbito a favor del grupo de diabéticas (0 vs. 0.014 Z=1.89) considerando que existe diferencia entre las proporciones, pero esta no se identificó en el resto de los desenlaces (Hipoglucemia Z=0.4; SDR Z=0.47) inclusive no fue valorable en muerte neonatal ya que no se registró ningún caso en ambos grupos. Con respecto a la prematuridad no se encontró diferencia en esta comparación encontrando un valor de Z=0.29.

Tabla 7. Proporción de desenlaces entre pacientes sin DG y DG descontrolada.

Característica	Sin DG (N=230)	DG descontrolada (N=142)	Valor de Z
Hipoglucemia	1 (.004)	1(0.007)	.4
Óbito	0 (0)	2(0.014)	1.89
Muerte neonatal	0 (0)	0(0)	NV
SDR	9 (0.039)	7 (0.049)	0.47

†† Valor de Z > 1.645 favoreciendo diferencia a favor del grupo en descontrol.
No de casos (proporción en su grupo)

Discusión

Actualmente la diabetes gestacional ocupa uno de los primeros como indicación de la vigilancia fetal anteparto debido a que se la ha implicado como un factor de riesgo para la aparición de eventos perinatales adversos.

La DG se ha asociado principalmente a fetos macrosómicos y a las complicaciones derivadas de el sobrecrecimiento intrauterino, también ha sido implicada, en forma menos consistente a una gama de alteraciones de índole metabólico como hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia, poliglobulia y los desenlaces adversos derivados de éstos.

De igual forma se ha demostrado el efecto del control adecuado de la DG como una variable modificadora de la proporción de éstos desenlaces mediante ensayos clínicos como el estudio ACHOIS y HAPO sin embargo, la modificación ha sido discreta (4-1%) y la falta de controles sanos no nos permite estimar la proporción de éstos en población sana para evidenciar un beneficio clínicamente significativo.

Otro punto importante es la falta de consistencia en los reportes de desenlaces perinatales adversos ya que los reportes refieren principalmente aumentos en la proporción de macrosómicos y complicaciones asociadas a la relación macrosomía-resolución del embarazo, mientras que la mortalidad perinatal y la tasa de complicaciones metabólicas presentan mejoría discreta o nula.

Los estudios que incorporan mediciones antropométricas fetales, ya sean seriadas o en un periodo determinado solas o en combinación a parámetros maternos son la vía de entrada a la vigilancia de la repercusión fetal del estado metabólico materno, y como hemos observado una posibilidad de vigilancia enfocada que provee una visión mas amplia de la enfermedad y sus efectos.

A éste respecto Siri et al. Realizó un ensayo clínico para evaluar el tratamiento mujeres con DG e hiperglucemia en ayuno normado mediante la medición de la circunferencia abdominal $>$ per 70 para la edad estratificadas de acuerdo a la edad gestacional a la que ingresaron al estudio, concluye que el uso de glucemia en ayuno y medición de circunferencia abdominal se logró identificar fetos en bajo riesgo de macrosomía limitando el uso de insulina en un 38% sin un aumento el la morbilidad neonatal. Como éste Kjos y Shaffer Graf reportan 4 ensayos clínicos que puntualizan 3 hallazgos fundamentales: Primero, que las mediciones de la circunferencia abdominal en 2º y 3er trimestre permiten

diferenciar poblaciones de alto y bajo riesgo para el desarrollo e macrosomía con puntos de corte <75 y ≥ 75 per con una reproducibilidad adecuada. Segundo, cuando se identifica un feto de alto riesgo la modificaciones terapéuticas basadas en el control estricto de la glucemia disminuyen la incidencia de fetos grandes en un 50%, al identificar fetos de bajo riesgo se puede relajar el control glucémico sin un aumento en la morbilidad neonatal y disminuyendo la probabilidad de tener un feto pequeño para la edad gestacional.

En base a la literatura actual es factible utilizar parámetros antropométricos fetales y metabólicos maternos para identificar poblaciones de alto y bajo riesgo de macrosomía y desenlaces perinatales adversos el presente estudio tiene como objetivo estratificar a las pacientes en pacientes de alto y bajo riesgo en base datos maternos y fetales de control metabólico, sin embargo no encontramos diferencia al utilizar varios parámetros para clasificar a éstas pacientes en gran medida a que por su carácter retrolectiva no se pueden controlar algunas variables como la disponibilidad de datos ultraosnográficos fetales en 2º y 3er trimestre para todas las pacientes lo que limita su utilidad además de encontrarse limitado desde el punto de vista logístico ya que carece de una estandarización para las mediciones fetales. Otro punto importante es que no cuenta con un tamaño de muestra adecuado para formular conclusiones por lo que es necesario continuarlo hasta alcanzar una $N=226$ pacientes por grupo o cual requiere de duplicar el número de pacientes reclutadas, pero sería mejor un estudio prolectivo que permita controlar algunas variables inherentes a las mediciones ultrasonográficas principalmente con el objeto de evaluar en forma precisa la utilidad de la estratificación de grupos de riesgo en nuestra población de DG y evaluar su utilidad contra una población de pacientes sin DG.

Conclusiones

En base al análisis estadístico realizado identificamos que el grupo de sanas y DG en conjunto son similares al inicio del estudio principalmente en las variables clínicas que se han asociado a aumento en los desenlaces adversos de forma mas consistente como la obesidad, otra variable importante es la edad materna que aunque se asocia progresivamente a mayor prevalencia de algunos desenlaces desfavorables la media para el grupo de pacientes diabéticas no se encuentra en un grupo de mayor riesgo lo que nos lleva a concluir que su influencia en algún desenlace adverso no es preponderante.

Al contrario fue posible identificar diferencia en las cifras de glucemia en éste análisis como forma de refirmar la presencia de alteraciones de la glucemia demarcando la alteración metabólica en las pacientes consideradas como casos. De igual forma se puede corroborar que en variables que pueden influenciar el desenlace perinatal como la edad materna, IMC, edad gestacional al inicio del control prenatal entre estos grupos no presentan diferencias, es decir, podemos enfatizar que el grupo DG distribuye en forma equilibrada las variables demográficas en ambos grupos equilibrando el efecto que pudieran tener sobre los desenlaces perinatales.

Sin embargo las pacientes en descontrol muestran significativamente niveles mas altos de glucemia en ayuno con respecto a las pacientes controladas y a las pacientes sin DG y diferencia en la media de inicio del seguimiento prenatal denotando muy probablemente un grado mas severo de afectación que pudiera estar asociado al control deficiente desde el punto de vista fisiopatológico.

En el análisis de las proporciones de los desenlaces perinatales planteados (hipoglucemia, óbito, muerte neonatal y SDR) no fue posible identificar diferencias con respecto al control glucémico, y los casos de óbito observados en ambos grupos no presentan características clínicas directamente atribuibles a la diabetes ya que en el caso del grupo en descontrol donde el bajo peso pudiera denotar alteraciones tempranas en el desarrollo de la circulación feto placentaria como causa probable, éstas no se han relacionado directamente con afección fetal derivada de la diabetes materna desarrollada durante la gestación. En los otros dos casos, uno en cada grupo, el peso fetal estaba dentro de rangos normales y ambos eran de término, y aunque la edad gestacional por arriba de 38 semanas en el caso observado en el grupo en descontrol pudiera ser un factor de riesgo en las pacientes

diabéticas es poco sustentable la asociación debido a las características clínicas para ambos casos. Cuando se compararon con el grupo sin DG el grupo en control mostró una proporción similar en las 4 variables y aunque mostraba una tendencia hacia la diferenciación en lo que se refiere a óbito y muerte neonatal ésta es atribuible a la falta de casos para éstas variables en el primer grupo, además de que un solo caso por variable en el grupo de DG no es suficiente para dar peso a ésta observación. En el grupo en descontrol se observó un fenómeno similar en la proporción de óbito, que aunque le favorece desde el punto de vista estadístico, el escaso número de casos puede amplificar una diferencia inexistente, resaltado en el hecho de que las demás variables presentaron un comportamiento similar al resto de las asociaciones en los otros grupos.

Al analizar otras variables como la proporción de prematurez observamos tendencias desde el punto de vista estadístico, se identificó mayor proporción de prematurez en el grupo de DG controlada con respecto a pacientes sin DG pero la mayor proporción de éstos en ambos grupos se encontraban en edades gestacionales entre la semana 34 y 36.6 por lo que en la mayoría de los casos no conllevan una mayor frecuencia de complicaciones, mientras que el número de casos de prematuros extremos menores de 28 semanas y menores de 34 prácticamente fueron iguales, y con respecto a las pacientes descontroladas se observó una tendencia similar. La segunda variable analizada debido a su mención en la literatura publicada fue la proporción de interrupciones por vía abdominal en los grupos de DG observando mayor proporción en los casos de descontrol atribuible a la presencia de fetos macrosómicos en éste grupo tomándose como un desenlace indirecto del descontrol glucémico.

Estamos concientes que una debilidad del estudio es el tamaño de la muestra ya que no se documentó ningún caso de muerte neonatal u óbito en las pacientes sin DG, muerte neonatal en el grupo de DG descontrolada o hipoglucemia en el grupo de DG controlada, esto puede limitar la magnitud de las diferencias y aparentar su inexistencia o en caso contrario como el de la prematurez mostrarnos diferencias basadas en un número limitado de casos lo que compromete su confiabilidad por lo que es necesario captar mas datos para llegar a una conclusión robusta con respecto a las aseveraciones mencionadas. Sin embargo podemos concluir que el control metabólico no muestra una marcada tendencia hacia una mayor proporción de desenlaces perinatales adversos y riesgo de complicaciones

al momento de la resolución principalmente asociadas a una mayor frecuencia de desarrollo de macrosomía en los fetos de madres con diabetes gestacional, y que de existir probablemente se encuentra en el grupo de pacientes con pobre control glucémico sin embargo existen muchos factores que pudieran contribuir directamente en los resultados sobre todo variables de control desde el punto de vista fetal que son muy difíciles de control en un estudio de carácter retrolectivo como el presente.

Anexo 1

Hoja de recolección de datos

Nombre: _____ Edad: _____

Expediente: _____

Antecedentes Personales patológicos:

Otras enfermedades: _____

Evolución y tratamiento: _____

Antecedentes Gineco-obstétricos.

Gestas: _____ Para: _____ Cesárea: _____ Abortos: _____

Peso máximo en hijos previos _____ Peso mínimo de hijos previos _____

FUM: _____ FPP: _____ Edad gestacional x FUM _____

USG: _____ Fecha: _____ Edad gestacional (traspolada) por fetometría: _____

Número de GPP _____ Hb glucosilada: _____

Dx fetal USG nivel II: _____

Tratamiento actual: _____

Seguimiento metabólico:

Fecha	Glucemia en ayuno	Glucemia PP

Fecha	Edad gestacional	Peso estimado	Percentila para edad	ILA	CA	Percentila para edad

Datos de la resolución del embarazo:

Fecha: _____ Edad gestacional: _____ Vía de resolución: _____

Indicación: _____

Peso: _____ Talla: _____ Sexo: _____ Capurro: _____

PC: _____ PA: _____ PT: _____

Dx neonatal: _____

Dx de egreso: _____

Percentila de peso al nacimiento para la edad gestacional: _____

Resultados perinatales adversos:

Óbito	SI	NO
Macrosomía:	SI	NO
Sx Dificultad respiratoria	SI	NO
Muerte perinatal:	SI	NO
Hipoglucemia neonatal	SI	NO

Referencias:

1. Evers IM, de Valk HW, Visser GH: Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004; 328: 915.
2. Gabbe SG, Graves CR., Management of Diabetes Mellitus Complicating Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 857-68.
3. Lisowsky LA, et al., Altered fetal circulation in type-1 diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 365-369.
4. Utpala GD, Gregory, Sysyn MD; Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51:639- 654
5. Lerner JP, Fetal growth and well-being. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31: 159-176
6. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al.; Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:364-9.
7. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Fetal cardiac function in fetuses of type I diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:837-43.
8. Vielle JC, Sivekoff M, Hanson R, Fanaroff AA. Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 1992; 79:51-4.
9. Rizzo G, Arduini D, Capponi A, Romanini C; Cardiac and venous blood flow in fetuses of insulin-dependent diabetic mothers: Evidence of abnormal hemodynamics in early gestation *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1775-81.
10. Roth JB, Thorp JA, Palmer SM, Brath PC, Wash SW, Crandell SS. Response of placental vasculature to high glucose levels in the isolated human placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1828-1830.
11. Bracero LA, Shulman H. Doppler studies of the uteroplacental circulation in pregnancies complicated by diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1:391-394.
12. Reece EA, Homko CJ, Wiznitzer A. Doppler velocimetry and the assesment of fetal well being in normal and diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 508-514.
13. Kofinas AD, Penry M, Swain M. Utero placental Doppler flow velocity waveform correlates poorly with glycemic control in diabetic pregnant women. *Am J Perinatol* 1992; 8:273-7.
14. Johnston FD, Steel JM, Haddad NG, Hoskins PR, Greer IA, Chambers S. Doppler umbilical artery flow velocity waveforms in diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 135-40.
15. Dicker D, Yeshaya A, Goldman JA, Peleg D. Umbilical artery velocimetry in insulin dependent diabetes mellitus pregnancies. *J Perinat Med* 1990; 18: 391-5.
16. American Diabetes Association; Standards of medical care in diabetes 2007. *Diabetes care* 2007; 30 (S1): S4-S41.
17. Degani S, Paltielli Y, Gonen R, Sharf M. Fetal internal carotid artery pulsed Doppler velocity waveforms and maternal plasma glucose levels. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 379-81.
18. Pietryga M, Bracerk J, Wender-ozegowska E, Dubiel M, Gudmundsson S. Placental Doppler velocimetry in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2006; 34: 108-110.
19. García Carrapato MR. The offspring of gestational diabetes. *J Perinat Med* 2003; 31: 5-11.
20. Baschat A. Harmann CR. Venous Doppler in the assessment of fetal cardiovascular status. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:156-163.
21. Tchirikov M, Schröder HJ, Hecher K. Ductus venosus shunting in the fetal venous circulation: regulatory mechanisms, diagnostic methods and medical importance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 452-461.
22. Dawson-Saunders B., Trapp RG. Bioestadística Médica, 1a ed., Ed El Manual Moderno, México 1990.
23. Nicolaides KH; Placental and Fetal Doppler; 1st ed. Parthenon Pub Group, London 2001.
24. Chan FY, Pun TC, Lam P. Fetal cerebral doppler studies as a predictor of perinatal outcome and subsequent perinatal handicap. *Obstet Gynecol* 1996; 87:981-8.
25. Boito S, Rigano S, Strujik P. Umbilical vein blood flow assessment in the human fetus intra and inter observer between two methodologies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 269-272.
26. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Obstetrics: Normal and problem Pregnancies; 4th ed Churchill livingstone, USA 2002.
27. Dudley DJ, Diabetic-associated stillbirth: Incidence Pathophysiology and prevention; *Obstet Gynecol Clin N Am*; 2007; 34: 293-307.
28. Nielsen GL, Moller M, Sorensen HT. HbA1C in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2612-6.
29. Maulick D. Doppler ultrasound in obstetrics and gynecology; 2nd ed, Springer-Link Germany 2002.
30. Salvesen DR, Higuera MT, Mansur CA, Freeman J, et al. Placental and fetal doppler velocimetry in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168 (2): 645-652.
31. Ishimatsu J, Matzuzaki T, Yakushiji M, Hamada T. Blood flow velocity waveforms of the middle cerebral artery in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Kurume Med J* 1995; 42 (3): 161-166.
32. Fadda GM, D'Antona D, Ambrosini G, et al. Placental and fetal pulsatility indices in gestational diabetes mellitus. *J Reprod med* 2001; 46(4): 365-70.
33. Leung WC, Lam H, Lee CP, Lao TT. Doppler study of the umbilical and fetal middle cerebral arteries in women with gestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(5): 534-7.
34. ACOG. Pregestational Diabetes Mellitus. ACOG Practice Bulletins; Number 60, March 2005.
35. ACOG. Fetal Macrosomia. ACOG Practice Bulletins; Number 64, November 2005.

36. Vink JY, Poggi SH, Ghidini A, Spong CY. Amniotic fluid index and birth weight: is there a relationship in diabetics with poor control?. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 848-50.
37. Siddiqui F, James D. Fetal monitoring in type I diabetic pregnancies. *Early Hum Develop* 2003; 72: 1-13
38. Salvensen DR, Freeman J, Brudenell JM, Nicolaides KH. Prediction of fetal acidaemia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus by biophysical profile scoring and fetal heart rate monitoring. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 227-33
39. Yogev Y, Hod M. use of New Technologies for monitoring and treating diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007; 241-53.
40. Siri LK, Ute MS. Modified therapy for gestational diabetes using high risk and low risk fetal abdominal circumference growth to select strict vs. relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care* 2007; 30(S2): S200-205.
41. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenaquis E. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 989-97.
42. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51:619-637.
43. Cowett RM. Neonatal care of the infant of the diabetic mother. *Neo reviews* 2002; 3(9): e90-e96.
44. Greer CF. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight at 24 to 42 weeks of gestation by Lula O Lubchenco et al. *pediatrics*, 1963, 32: 793-800. *Pediatrics* 1998; 102: 237-9.
45. Hiroshi S, et al. Early glycemic control reduces large for gestational age infants in 250 japanese gestational diabetic pregnancies. *Am J Perinatol* 200; 17: 371-76.
46. Orli M, Oded L. GDM women in good glycemic control: wich meal related measure enhances fetal well being?. *J Perinat Med* 2007; 35:485-86.
47. Gonzalez Qintero VH, Itzwan NB, et al. The impact of glycemic control on neonatal outcome in singleton pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 467-70.
48. Hod M, Yogev Y. Goals of metabolic management of gestational diabetes. *Diabetes care* 2007; 30(Suppl2): S180-187.
49. Abramowicz JS. Ultrasonographic measurement of cheek to cheek diameter BPD y AC improves weight estimation in macrosomic infants. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 409-13.
50. Abramowicz JS. Fetal to cheek diameter in the prediction of mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1205-13.
51. Bernstein. Influence of fetal fat on the ultrasound estimation of fetal weight in diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 561-3.
52. Siri J. et al. A randomized control trial using glycemic plus fetal USG parameters in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24: 1904-10.