



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología  
Isidro Espinosa de los Reyes**

**“RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS Y DIABETES MELLITUS  
PREGESTACIONAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA”**

**T E S I S**

Que para obtener el título de:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL**

PRESENTA:

**DR. JORGE BRAVO RUBIO**

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

**DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS**  
MÉDICO ADSCRITO DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL  
DIRECTORA DE TESIS

**MÉXICO, DF. 2012**





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.

# **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**“RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS Y DIABETES MELLITUS  
PREGESTACIONAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA”**

---

**DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ**

Directora de Enseñanza

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

---

**DR. MARIO E. GUZMÁN HUERTA**

Jefe del Departamento de Medicina Materno Fetal

Profesor 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

Médico Adscrito al Departamento de Medicina Materno Fetal

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

## AGRADECIMIENTOS

*A mi familia por ser eso, mi familia.  
A mis compañeros y amigos que me acompañan en este camino.  
A Ángeles por su amor y comprensión.*

## DEDICATORIA

*A mi hijo que no pudo ser*

## INDICE

<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Abstract</b>	<b>2</b>
<b>Introducción</b>	<b>3</b>
<b>Materiales y Métodos</b>	<b>9</b>
<b>Resultados</b>	<b>12</b>
<b>Discusión</b>	<b>15</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>19</b>
<b>Referencias Bibliográficas</b>	<b>21</b>
<b>Cuadros</b>	<b>25</b>
<b>Figuras</b>	<b>31</b>

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la asociación entre la diabetes mellitus pregestacional y resultados perinatales adversos (preeclampsia, peso pequeño al nacimiento y peso grande para edad gestacional).

**Material y métodos:** Estudio de casos y controles con 106 pacientes Diabéticas Pregestacionales. Los casos fueron pacientes con diagnóstico al nacimiento de preeclampsia, peso bajo al nacimiento o grande para la edad gestacional; los controles fueron pacientes con recién nacido con peso adecuado para la edad gestacional, sin preeclampsia o procesos hipertensivos al nacimiento. Las variables analizadas retrospectivamente fueron el índice de Pulsatilidad Medio de las arterias uterinas de primer y segundo trimestre, índice de masa corporal, tratamiento único con dieta o terapia combinada (dieta e insulina) y patología agregada como hipertensión arterial sistémica crónica. Se realizó estadística descriptiva de las variables demográficas y se calcula OR's para cada una de las patologías.

**Resultados:** La prevalencia de preeclampsia fue 23.5%, Peso grande para edad gestacional de 16.9 % y peso bajo al nacimiento de 26.4%. Los OR's con mayor significancia fueron para preeclampsia en pacientes con DMPG + HASC de 3.94 y para Diabetes Mellitus no clasificable un OR de 2.31 para peso bajo al nacimiento

**Conclusiones:** Las herramientas con las que se cuentan actualmente no son lo suficientemente eficaces para la predicción de eventos perinatales adversos en pacientes de alto riesgo, por tal motivo se debe considerar crear o implementar otras medidas de predicción temprana en este tipo de pacientes.

**Palabras claves:** Diabetes pregestacional, diabetes mellitus no clasificada, preeclampsia, peso bajo al nacimiento y peso grande al nacimiento.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the association between pregestational diabetes mellitus and adverse perinatal outcomes (preeclampsia, small weight at birth and weight large for gestational age).

**Methods:** A Case-control study includes 106 patients with pregestacional diabetes. Cases were defined as patients diagnosed at birth with preeclampsia, low birth weight or large for gestational age. Controls were defined as patients with newborn with adequate weight for gestational a age without preeclampsia or hypertensive processes at birth. The variables analyzed were retrospectively middle pulsatility index of uterine arteries at first and second trimester, body mass index, diet therapy alone or combination therapy (diet and insulin) and pathologies added as chronic hypertension. We performed descriptive statistics of demographic variables and calculate *Odds ratio* for each disease.

**Results:** The prevalence of preeclampsia was 23.5%, large for gestational age weight of 16.9% and low birth weight of 26.4%. The *Odds ratio* most significant were for preeclampsia in patients with pregestacional diabetes mellitus and chronic hypertension of 3.94%. And Diabetes Mellitus unclassifiable were scored with an *Odds ratio* of 2.31 for low birth weight.

**Conclusions:** The tools currently available are not sufficiently effective for the prediction of adverse perinatal events in patients at high risk. For this reason should be considered develop or implementing other measures for early prediction in these patients.

**Keywords:** pregestational diabetes, diabetes mellitus unclassified, preeclampsia, low birth weight and heavy weight at birth.

## INTRODUCCION

La diabetes es una patología que ha mostrado un incremento exponencial, con una predicción para la próxima década de más de 361 millones de personas afectadas, con una prevalencia de 5 a 6.2% a nivel mundial.<sup>1</sup> En México hacia el año 2000 se reporta una prevalencia del 8 al 9 %; hacia el año 2025 un 12%, con un aproximado de 11.7 millones de personas enfermas para esta década, siendo la población femenina mayormente afectada entre los 35 y los 60 años de edad, con un porcentaje de afectación en este grupo de un 53%.<sup>2-3</sup> Esto plantea implicaciones en las pacientes embarazadas ya que cada vez con mayor frecuencia encontraremos pacientes diabéticas que logran el embarazo y quienes requerirán de una mayor vigilancia para mejorar los resultados perinatales, más aún, tendremos pacientes que se embarazan sin saberse diabéticas, por lo que de acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en su último suplemento para la clasificación y tratamiento de la diabetes mellitus, hace recomendaciones para realizar el diagnóstico durante la primera consulta prenatal en el primer trimestre con los criterios diagnósticos actuales para diabetes mellitus Tipo 2, esto debido a que la epidemia de obesidad está llevando al desarrollo de DMT2 en mujeres en edad reproductiva,<sup>1-6</sup> catalogándolas al momento del diagnóstico ya no como una diabetes gestacional si no como diabetes mellitus no clasificable, (DMNC) ya que un gran número de estas pacientes queda sin el diagnóstico temprano de DMT2 antes del embarazo, llevando a un mayor número de complicaciones maternas y fetales.

En un embarazo normal la secreción de insulina se incrementa dos a tres veces más como resultado de la hipertrofia e hiperplasia de las células beta del páncreas,

para equilibrar la disminución de la sensibilidad a la insulina, las mujeres en quienes existe una deficiencia en la reserva de las células beta, necesitan una mayor cantidad de insulina exógena la cual puede ser aumentada hasta tres veces más durante el tercer trimestre del embarazo, para evitar la hiperglucemia materna y la cetoacidosis.<sup>4</sup> Debido a que la placenta está expuesta a los cambios metabólicos y a un ambiente que puede ser considerado como un red de sustancias (hormonas, nutrientes y citocinas) con alteración en las concentraciones tanto de la madre como en el feto, la visión actual es que el medio ambiente anormal del metabolismo materno puede generar estímulos en el tejido adiposo y las células placentarias, resultando en el aumento de la producción de citocinas inflamatorias, cuya expresión es mínima en el embarazo normal.<sup>4-5</sup> Una hipótesis principal es que los cambios en la circulación TNF-, la adiponectina, leptina y resistina tienen cambios inflamatorios en conjunto con cambios en la resistencia insulínica en la madre. Del mismo modo, el medio ambiente fetal también sufre cambios en la diabetes, con elevación de los niveles de insulina, leptina y otras citoquinas, esto ha sido bien documentado; por este motivo se puede esperar que exista algún impacto de la diabetes en la placenta tanto en su estructura como en su función. Un factor importante parece ser el tiempo de la exposición al síndrome metabólico y un mal control en el primer trimestre del embarazo puede resultar en una invasión y alteración o retraso en la remodelación vascular y como consecuencia un feto con restricción del crecimiento intrauterino o macrosomía fetal así como aumento en el riesgo de complicaciones maternas tales como trastornos en los estados hipertensivos durante el embarazo.<sup>5</sup>

El daño que provoca la diabetes al inicio de la gestación puede ser mayor en gestantes con diabetes pregestacional teniendo un efecto mayor por el tiempo de

exposición en el desarrollo placentario. Esta respuesta adaptativa de la placenta diabética envuelve los excesos de la glucosa materna o un incremento en la resistencia vascular, pudiendo llevar al feto a una limitación en su crecimiento; pero si la duración o el insulto diabético se excede tal como una hiperinsulinemia, hiperglucemia o dislipidemia, excede la capacidad placentaria de una adecuada respuesta, pudiendo llevar a trastornos en el crecimiento fetal.<sup>5</sup>

Al inicio del embarazo las células del trofoblasto placentario invaden una tercera parte del miometrio, migrando por todo lo largo de las arterias espirales, la remodelación de estas arterias de alta resistencia, da como resultado en una arteria de baja resistencia y un flujo alto en el espacio intervelloso, lo que permite optimizar el aporte de oxígeno y nutrientes hacia el feto; este cambio se ve reflejado en el Doppler de las arterias uterinas manifestada a través de una disminución en el índice de pulsabilidad, a un aumento del flujo del fin de diástole y la desaparición del notch protodiastólico al final de la semana 24 de gestación. Un incremento en la resistencia vascular placentaria en estados patológicos puede ser detectable con un Doppler anormal de vasos maternos observándose estos cambios en patologías como Preeclampsia o RCIU.<sup>7-8</sup>

Durante varias décadas se han hipotetizado varias teorías para intentar explicar el origen de la preeclampsia dentro de estas se mencionan las siguientes:<sup>9</sup>

- Cualquier efecto nocivo sobre el trofoblasto extravelloso.
- Un fracaso inadecuado en la migración del trofoblasto extravelloso para la transformar las arterias espirales uterinas.

- Reducción del flujo de la sangre materna en el intervelloso el espacio.
- Hipoxia o intervalos de hipoxia seguida de reoxigenación de la placenta
- Daño hipóxico del trofoblasto veloso
- Liberación de STBM (fragmentos de la membrana del sincitiotrofoblasto a la circulación materna
- Respuesta inflamatoria materna a las STBM que llevan al desarrollo de los síntomas clínicos de preeclampsia

Las teorías sobre la fisiopatología de la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino es la falta o ausencia de la remodelación vascular a nivel de las arteria uterinas y un desarrollo placentario anormal, pudiendo esto causar cambios en el flujo sanguíneo materno placentario.<sup>9-10</sup> La Diabetes Mellitus en descontrol cursa con estados hiperglucémicos causando cambios en los vasos sanguíneos de la placenta, los cuales se pueden considerar como microangiopáticos, debido a un engrosamiento de la membrana basal, proliferación de la células endoteliales con aumento del espacio perivascular por depósito de colágeno, proteoglicanos y glucosaminoglicanos.<sup>11-12</sup> En los embarazos complicados con DMPG se sabe que la estructura de la pared vascular es de menor calibre; esto puede resultar en una disminución de la perfusión y el aumento en el riesgo de trombosis e infarto placentario, influyendo estos cambios en la perfusión placentaria como resultado de una remodelación vascular deficiente o una función endotelial alterada causada por la hiperglucemia materna, llevando a complicaciones fetales desde mortalidad perinatal, trastornos en el crecimiento fetal: RCIU (10%) macrosomía fetal (40%), polihidramnios

( 9%) y trastornos hipertensivos del embarazo hasta un 20 %, y aumento en el número de cesáreas (53%).<sup>12-14-15</sup>

Los trastornos hipertensivos en el embarazo llegan a complicar un 5 a un 8 % de todos los embarazos, y en aquellas pacientes con DMPG esta patología llega a ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión en el embarazo sobre todo para preeclampsia; En las pacientes con hipertensión crónica la preeclampsia sobre agregada puede llegar a ser hasta el 25 % y en las pacientes con DMPG la prevalencia de preeclampsia se ha llegado a estimar de un 12 hasta un 20% en diferentes estudios. La preeclampsia sigue siendo una de las patologías con mayor incidencia de morbilidad materna y neonatal, y es la segunda causa de mortalidad materna a nivel mundial, con una prevalencia del 7.4 % en nuestro país. La definición de la preeclampsia es la presencia de hipertensión arterial (>140/90mmHg) y proteinuria (> 300 mg en 24 hrs) des pues de las 20 semanas de gestación; algunas organizaciones han definido y subclasificado esta patología dependiendo de su fisiopatología en moderada, severa, de inicio temprano (< 34 SDG) e inicio tardío (> 34 SDG) etc.<sup>9- 14- 15</sup>

En las pacientes que desarrollan preeclampsia, la remodelación que se espera en las arterias uterina suele ser anormal, dejando a estas con una alta resistencia vascular placentaria, siendo esto demostrable por anomalías en la valoración Doppler de los vasos uterinos maternos, así mismo esta la valoración de las arterias uterinas (Aut) puede ofrecer la detección de mujeres con un alto riesgo de desarrollo de preeclampsia (PE) y fetos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU),<sup>16</sup> Se ha demostrado la utilidad del valor el índice de pulsatilidad (IP) de las arterias uterinas como marcador pronostico de RCIU y PE en pacientes de alto riesgo. *Nicolaidis*

reporta un punto de corte para de las Aut en el segundo trimestre de 1.45, tanto para PE como PEG una sensibilidad -especificidad de 35.3 - 96 % respectivamente para preeclampsia y pequeño para edad gestacional ( $P < 10$ ), de 70- 95.2 % respectivamente;<sup>17</sup> en el Instituto Nacional de Perinatología se ha reportado una prevalencia de PE del 7.4 % y de RCIU del 18.9% , tomando en cuenta el punto de corte para las Aut  $> P 95$  en el primer trimestre para PE con una sensibilidad y especificidad del 13 y 94% respectivamente, y para RCIU una sensibilidad de 13 % con una especificidad de 94%; para ,con una prevalencia del 18.9%.<sup>18</sup> sin embargo esta valoración ha sido realizada en la población en general, sin hacer un sub análisis en las pacientes con alguna patología sobre agregada donde la prevalencia de la PE es mayor como en la Diabetes Mellitus pregestacional; por este motivo se propone realizar este estudio con el objetivo de determinar los resultados perinatales adversos asociados a Diabetes Mellitus pregestacional.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio de casos y controles con 106 pacientes diabéticas catalogadas como pregestacionales (DMPG) con embarazo finalizado en el instituto, con feto único, en el periodo comprendido del año 2008 al 2010 en el Instituto Nacional de Perinatología, que como mínimo contaran con una valoración hemodinámica de arterias uterinas tanto en el primer o como segundo trimestre del embarazo, La información se obtuvo de la base de datos del servicio de Medicina Materno Fetal de primer trimestre ( 11-13.6 SDG) y segundo trimestre (18-24 SDG) basándose en la evaluación hemodinámica. La recolección de resultados perinatales se realizó por medio de revisión del expediente médico clínico de cada paciente.

Los criterios de inclusión para la selección de pacientes fueron los siguientes: Pacientes con embarazo feto único, diagnóstico de Diabetes Mellitus pregestacional tratadas con dieta o terapia combinada con dieta e insulina durante el embarazo, diagnóstico de Diabetes Mellitus no clasificables (son aquellas pacientes a las cual se les hace el diagnóstico de Diabetes Mellitus durante el primer trimestre del embarazo, ya sea con los criterios de la ADA o por alteración de dos o más valores de la CTGO), pacientes que como mínimo tuvieran una valoración Doppler de arterias uterinas en el primer trimestre y/o en el segundo trimestre del embarazo, pacientes que cuenten con información completa tanto en las bases de datos así cómo en los resultados perinatales del expediente clínico. Las pacientes se incluyeron como casos cuando presentaron al nacimiento el diagnostico de preeclampsia, peso bajo al nacimiento o grande para la edad gestacional, y los controles se catalogaron como las pacientes con recién nacido con peso adecuado para la edad gestacional, sin preeclampsia ni

procesos hipertensivo al nacimiento. Las variables analizadas en forma retrospectiva para este estudio fueron el índice de pulsatilidad medio (IPm) de las arterias uterinas de primer y segundo trimestre, índice de masa corporal materno (IMC), tratamiento únicamente con dieta o terapia combinada con dieta e insulina y patología agregada como hipertensión arterial sistémica crónica. (*Figura 1*).

Se definió preeclampsia en base a los criterios reportados por la ACOG, presión arterial sistólica 140mmHg y diastólica 90mmHg o mas, ocurriendo después de las 20 semanas de gestación en una mujer con cifras tensionales normales previas, además de proteinuria de > 300 mg en 24 hrs.

El peso bajo al nacimiento se definió como todos aquellos recién nacidos con peso por debajo del percentil 10 y Peso Grande para edad Gestacional (GEG) de definió como el peso por arriba del percentil 90, se excluyeron a las pacientes que no contaron con información completa de los resultados perinatales así como poca información en las bases de datos, embarazo gemelar o que hayan cursado con parto inmaduro.

Se realizó una revisión de la información de cada paciente obtenida de las bases de datos ya mencionadas para obtener el IP medio de las arterias uterinas (IPm Aut) tanto del primer trimestre como del segundo trimestre. Se tomó un punto de corte para el IP de las Aut en primer trimestre por arriba del percentil 95 para edad gestacional como factor de riesgo para preeclampsia (PE) y peso bajo al nacimiento (PBN) para lo cual se utilizaron las curvas de normalidad de Aut del INPer. Como punto de corte para el segundo trimestre se utilizó el IP por arriba del percentil 95 para edad gestacional. También se incluyeron a las pacientes diabéticas que se encontraban en tratamiento únicamente con dieta o terapia combinada con dieta e insulina, pacientes que

presentaron un índice de masa corporal (IMC)  $>30 \text{ kg/m}^2$  e hipertensión arterial sistémica crónica. El objetivo principal fue determinar la asociación entre Diabetes Mellitus pregestacional con la presencia de preeclampsia o Peso bajo al nacimiento tanto en los casos como en los controles. Se utilizó estadística descriptiva para las características demográficas y para el análisis de las variables en estudio mencionadas y la posible asociación, se calcularon *Odds Ratio* (OR's) para cada una de las patologías (preeclampsia y PBN) y poder establecer la asociación con la diabetes pregestacional.

## RESULTADOS

Se realizó la revisión 106 pacientes con diagnóstico de DMPG que cumplieron con los criterios de inclusión antes mencionados. *Figura 1*

La edad promedio de las pacientes ingresadas al estudio fue de 32.5 años; de estas el 32.07 % fueron nuligestas y el 67.92 % eran multigestas (> 2 embarazos). En las 106 pacientes analizadas se encontró una prevalencia para preeclampsia de 23.5% (25/106), para peso bajo al nacimiento de 26.4% (26/106) y para peso grande para al nacimiento de 15.09% (18/106) siendo el resultado perinatal más frecuente en nuestro estudio los RN con PBN. En total, los trastornos hipertensivos del embarazo tuvieron una prevalencia del 27.3% (preeclampsia 25/106 y hipertensión gestacional 4/106). De todas las pacientes que se incluyeron solo 12 contaban con diagnóstico de hipertensión arterial crónica, de las cuales solo 6 desarrollaron preeclampsia y 4 tuvieron recién nacidos con peso bajo al nacimiento (*Cuadro I*).

Del total del número de pacientes que se incluyeron en el estudio, se encontraron 25 pacientes con el diagnóstico de preeclampsia, 26 con peso bajo al nacimiento, 18 GEG y 62 con peso adecuado para la edad gestacional sin preeclampsia al momento del nacimiento. Sin embargo, solo 92 de las 106 pacientes ingresadas tenían valoración de las arterias uterinas en el primer trimestre y 64 contaban con valoración del IPm de las arterias uterinas en el segundo trimestre. De las 25 pacientes que desarrollaron preeclampsia, 23 tenían valoración de Aut en el primer trimestre y solo 14

contaron con dicha evaluación en el segundo trimestre del embarazo. De los 26 RN con PBN, todos contaron con valoración materna de arterias uterinas en el primer trimestre y 14 en el segundo trimestre. De los 18 recién nacidos con peso grande para edad gestacional, 14 contaban con valoración del IP de arterias uterinas en el primer trimestre y 9 en el segundo trimestre. De los recién nacidos con peso adecuado al nacimiento (n=62), 52 contaron con valoración de arterias uterinas en el primer trimestre y 41 en el segundo trimestre. (*Cuadro II*). Las complicaciones relacionadas al IMC, hipertensión arterial sistémica crónica, tratamiento dietético exclusivo o terapia combinada se muestran en el *Cuadro III*.

En la evaluación del IP medio de arterias uterinas encontrado en el primer trimestre (11-13.6 semanas de gestación) se calculó un OR de 1.38 para preeclampsia y un OR de 0.64 para peso bajo al nacimiento. Posteriormente en la evaluación del IP de arterias uterinas en el segundo trimestre se calculó un OR de 2.11 para peso bajo al nacimiento, sin embargo no pudo ser calculado el OR para preeclampsia, ya que de las 14 paciente que desarrollaron preeclampsia y que contaban con valoración hemodinámica de arterias uterinas en este trimestre, ninguna presentó un IP por arriba de la percentila 95. (*Cuadro IV*).

Las variables clínicas evaluadas, como DMPG + HASC, tuvo un OR asociado a preeclampsia de 3.94 y de 0.76 para peso bajo al nacimiento. El OR de Diabetes Mellitus no clasificada (DMNC), diagnosticada en el primer trimestre principalmente fue de 0.94 para preeclampsia, de 2.31 para PBN, y de 0.65 para grande para edad gestacional. El índice de Masa Corporal  $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$  un OR de de 0.77, 0.46 para PBN

y de 1.56 para GEG. Las pacientes que fueron tratadas únicamente con dieta presentaron un OR de 0.62 para preeclampsia, 1.02 para PBN y 0.68 para GEG. (Cuadro V).

Por último se calculó el OR para preeclampsia y nacimiento prematuro (<37 semanas) el cual fue de 2.5 (IC95% 1.01-6.49) siendo significativo para parto pretérmino.

## **DISCUSIÓN:**

La Diabetes Mellitus es un problema de salud pública mundial con una prevalencia de 5-6.2%. En las últimas décadas se ha reportado un aumento en la incidencia de esta patología condicionando múltiples cuadros patológicos secundarios que han incrementado las tasas de morbi-mortalidad. En México la prevalencia actual es de 8-9% aproximadamente, sin embargo debido a que la población cursa con condicionantes como obesidad (en un 70%) se estima que en la próxima década llegue a tener una prevalencia de hasta el 12%. Debido al tiempo de evolución, la diabetes Mellitus puede causar cambios importantes en diversos tejidos vasculares en el organismo y posteriormente condicionar patologías específicas. En la última década la incidencia de esta patología ha incrementado en población joven incluyendo mujeres en edad reproductiva, las cuales al estar embarazadas deben ser consideradas pacientes de alto riesgo por tener una mayor predisposición a resultados adversos como la preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y recién nacidos grandes para la edad gestacional.

De estas patologías la preeclampsia cobra una gran importancia ya que constituye una de las principales causas de morbi mortalidad a nivel mundial y es la primera causa de muerte en México en donde la prevalencia es del 5-8%. En un estudio realizado por *Vázquez y col. (2009)*, se reportó una prevalencia similar, de 7.1% de preeclampsia similar a la reportada previamente.

Uno de los hallazgos más importantes en nuestro estudio, es la alta prevalencia reportada siendo del 23.5% en pacientes diabéticas, cifra que sobre pasa por mucho,

las reportadas en la literatura mundial. *Sullivan y col (2011)* reportaron una prevalencia de preeclampsia en pacientes con diabetes pregestacional del 20%, siendo ésta menor a la encontrada en nuestro estudio. En ese mismo estudio Sullivan reportó una prevalencia del 25% para pacientes diabéticas con hipertensión arterial sistémica crónica, cifra que es casi igualada por la prevalencia reportada en nuestro estudio en pacientes sin hipertensión crónica (*Cuadro VI*)

*Colatrella y col. (2009)*<sup>19</sup> realizaron un estudio de casos y controles con 76 pacientes que tenían diagnóstico de Diabetes Mellitus pregestacional. Reportaron una prevalencia para preeclampsia de 5.3% para los casos y de 1.7% en los controles. Para desordenes hipertensivos durante el embarazo fue de un 40.8 % para los casos y 10% para los controles. Estos hallazgos duplicaron a la prevalencia encontrada en nuestro estudio. Sin embargo, cabe señalar que el tamaño de la muestra que analizaron era menor y que el 18.4 % (14/31) de las pacientes evaluadas ya contaba con el diagnóstico de HASC.

La evaluación Doppler de las arterias uterinas en el primer trimestre ha sido una herramienta para la evaluación indirecta de la circulación útero-placentaria, y ha sido una prueba de tamizaje para la detección temprana del desarrollo de preeclampsia y RCIU. *Nicolaidis y cols. (2001)* Realizaron un estudio con el objetivo de identificar a las pacientes que desarrollaran preeclampsia y fetos con RCIU a quienes se les había realizado evaluación del IP de arterias uterinas en el primer trimestre del embarazo estableciendo un punto de corte para el IP medio  $> 2.35$  con una sensibilidad del 27% y una especificidad del 95.4 % para la predicción de preeclampsia y una sensibilidad de 11% y especificidad del 95.6 % para predicción de RCIU. En otro estudio, éste mismo autor evaluó el IP medio de las arterias uterinas en el segundo trimestre (23 SDG)

tomando como punto de corte un IP medio  $> 1.45$ , en donde reporta una sensibilidad y especificidad para preeclampsia de 35.3% y 96% respectivamente. De igual manera se reportó una sensibilidad y especificidad para peso bajo al nacimiento (peso  $< p10$ ) de 21% y 96% respectivamente. Sin embargo el punto de corte que se toma en ambos estudios fue arbitrario, ya que la evaluación del IP debería ser estimada de acuerdo a la edad gestacional y las pacientes que se incluyeron en ambos estudios pertenecen a una población no seleccionada.<sup>20</sup>

En relación al IP de las arterias uterinas en el primer trimestre como un marcador de fuerte asociación para preeclampsia, en nuestro estudio esperábamos obtener datos que sugirieran una mayor asociación entre éste y la preeclampsia, sin embargo el OR fue de 1.38 (IC95% 0.47-4.05). En relación al IP medio de las arterias uterinas en el segundo trimestre se encontró un OR de 2.11 (IC95% 0.37-12.09). Es importante mencionar que no hubo significancia estadística y el intervalo de confianza es amplio, lo cual sugiere que se debió probablemente a la falta de muestra, lo que da pie a que se debe continuar investigaciones como esta para determinar la verdadera asociación entre el IP medio alterado en pacientes diabéticas y el riesgo de presentar preeclampsia y restricción como resultados adversos.

*Haeri y colaboradores (2008)* publicaron una cohorte de 340 pacientes con DMPG, con y sin vasculopatía, donde se reporta un aumento de 9 veces más el riesgo de recién nacido de bajo peso al nacimiento en el grupo con vasculopatía ( $< P 10$ ), en comparación con aquellas mujeres que solo tuvieron DMPG; en este estudio se encontró un aumento de casi el doble de recién nacidos por debajo de la percentila 10 para la edad gestacional.<sup>12</sup>.

*Breeze y lees en el (2007)*, publicaron una incidencia de fetos PBN del 10 al 20% en pacientes diabéticas principalmente en aquellas que presentan microangiopatía diabética.<sup>11</sup> En nuestro estudio se encontró una prevalencia para PEG del 24.5%, siendo el mayor número de las pacientes con el diagnóstico de DMNC las cuales fueron diagnosticadas durante el primer trimestre lo cual sugiere que se trata de un cuadro de diabetes Mellitus pregestacional y que por su tiempo evolución involucre un mayor daño vascular ya presente antes del embarazo. Esto se traduce a un incremento en el riesgo de embriopatía diabética y trastornos en el crecimiento fetal así como otras complicaciones.

*Pedersen* sugiere que la hiperglucemia materna, lleva a una hiperglucemia e hiperinsulinemia fetal provocando en el feto un exceso de nutrientes y como resultado final macrosomía fetal; también se conoce que el aumento del factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1) y disminución en los niveles de IGF ligado a la proteína 1 han sido asociados al desarrollo de macrosomía fetal, y esto es debido al mal control metabólico de la madre en el curso del embarazo. La ACOG reporta una prevalencia de macrosomía fetal aproximadamente del 10% en población general, en pacientes con diabetes gestacional esta prevalencia llega a ser del 20%, y en pacientes con DMPG de 25 %. En nuestro estudio, la prevalencia de GEG se reporta de 16.9 % menor a la publicada por otros autores, pero mayor a la de la población en general.<sup>4-21</sup>

*Ehrenberg y colaboradores (2004)* establecieron la asociación entre macrosomía fetal y DMPG con un OR de 4.75, un IMC > 30 un OR de 1.6 (IC 95% 1.4-1.9) parecido al reportado en este estudio (OR. 1.43) sin embargo este no resulto ser significativo dado que la muestra que se alcanzo no fue suficiente para la determinación de la asociación de otras variables de interés en este estudio.<sup>22</sup>

## **CONCLUSIONES:**

La sola presencia de diabetes mellitus pregestacional en el embarazo aumenta los riesgos de probables complicaciones maternas y fetales, incrementado la prevalencia en la aparición de preeclampsia, recién nacidos pequeños para edad gestacional y grandes para la edad gestacional. Así mismo, esta patología materna puede incidir en los resultados asociados a otras patologías relacionadas con el daño vascular previo al embarazo. Hasta el momento no se cuenta con herramientas altamente sensibles y con valores predictivos adecuados para los desenlaces perinatales más frecuentes (preeclampsia, restricción del crecimiento, macrosomía, óbito, etc.) en los grupos de alto riesgo, como lo son las pacientes con diabetes pregestacional entre otras. Cada día se cuenta con mayor evidencia en relación a que el control glicémico si bien es un factor determinante del resultado perinatal no es lo único que debe tomarse en cuenta a la hora de establecer un pronóstico y que tal vez se deban tomar otros aspectos de importancia que no son conocidos hasta el momento y que ocurren a nivel celular, genético o epigenético en este grupo con características específicas.

Es importante comentar el hallazgo clínicamente importante que ninguna de las pacientes que presento preeclampsia curso con alteraciones significativas de la evaluación Doppler del segundo trimestre, lo cual nos lleva a plantear hipótesis subsecuentes en relación a que tal vez el punto de corte del índice de pulsatilidad para resultado perinatal adverso deba ser más bajo del reportado en los diferentes grupos de

riesgo o bien que el daño placentario sea el resultado de una vía diferente a las alteraciones en la placentación como sería la vía inflamatoria o de alteración del potencial oxido-reducción, etc.

En la actualidad las herramientas con las que contamos no han demostrado ser eficaces en su totalidad para la predicción de preeclampsia o alteraciones en el crecimiento fetal en pacientes de alto riesgo, por tal motivo se debe considerar crear e implementar otras medidas de predicción o modificar las herramientas con las que se cuenta actualmente en la práctica clínica disminuyendo los puntos de corte para aumentar la capacidad de detección de forma más temprana y no perder la posibilidad de realizar un diagnóstico oportuno y un seguimiento más adecuado a éstas pacientes de alto riesgo, ya que las pruebas con las que contamos están diseñadas principalmente para población no seleccionada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. American Diabetes Association; Standard of medical care in diabetes 2011. Diabetes Care; 2011 s11-s61
2. Olaiz G, Rojas R, Aguilar C, Villalpando S, Rauda J. Diabetes Mellitus en adultos mexicanos. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. salud pública de México 2007;49: s331•7
3. Rull J, Aguilar C, Rojas R, Rios J, Gomez F, Olaiz G. Epidemiology of Type 2 Diabetes in México. Archives of Medical Research 2005;36: 188•96
4. Dunne F. Pregestational Diabetes Mellitus and Pregnancy. Trends in endocrinology and metabolims 1999;10: 179•82.
5. The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007; S120•6.
6. Kaaja R. Vascular complications in diabetic pregnancy. Thrombosis Research 2011: 3; S53•5
7. Pijnenborg R, Vercruyse I, Hanssens M. The Uterine Spiral Arteries In Human Pregnancy: Facts and Controversies. Placenta 2006; 27: 939• 58

8. Lovgren T, Dugoff L, Galan H. Uterine Artery Doppler and Prediction of Preeclampsia. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2010;53: 888• 98
9. Huppertz B. Placental Origins of Preeclampsia Challenging the Current Hypothesis. *Hypertension*2008;51: 970•75.
10. Beek V, Peeters E. Pathogenesis of Preeclampsia: A comprehensive Model. *Obstetric and gynecological surgery* 1998;53: 233•9
11. Breeze A, Lees C. Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2007; 12: 383•7
12. Haeri S, Khoury J, Kovilam O, Miodovnik M. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2008;199: 278e1•e5.
13. Pietryga M, Brazert J, Oegoswka E, Biczko R, Dubiel M, Gudmundsson S. Abnormal Uterine Doppler Is Related to Vasculopathy in Pregestational Diabetes Mellitus 2005; 112; 2496 •500.
14. Sullivan S, Umans, Rather R. Hypertension Complicating Diabetic Pregnancies: Pathophysiology, Management, and Controversies. *The Journal of Clinical Hypertension* 2011; 275 •84.

15. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia; ACOG practice Bulletin 2008; 717• 25
16. Sciscione A, Hayes E, Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice; American Journal of Obstetrics & Gynecology 2009;201: 121•6
17. Martin M, Bindra M, Curcio P, Cicero C, Nicolaidis K; Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation; Ultrasound Obstetric Gynecology 2001;18: 583•6.
18. Vázquez A; Uso del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas como marcador de preeclampsia y restricción de crecimiento intrauterino entre la 11 a 13.6 semanas de gestación; Tesis de titulación; 2009: 1• 46
19. Colatrella A, Braucci S, Festa C , Bianchi P , Fallucca F , Mattei L, et al. Hypertensive Disorders in Normal / Over-weight and Obese Type 2 Diabetic Pregnant Women; Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;8: 373 •7.
20. Albaniges G, Missfelder H, Lees C y Nicolaidis ; One-Stage Screening for Pregnancy Complications by Color Doppler Assessment of the Uterine Arteries at 23 Weeks' Gestation. Obstetrics and Gynecology; 2000: 96; 559•5.

21. Ormony A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomía. *Reproductive Toxicology* 2011; 1•8
  
22. Sackz D; Etiology, Detection and Management of Fetal Macrosomia in Pregnancies Complicated by Diabetes Mellitus. *Clinical obstetrics and Gynecology* 2007; 50: 980•9

## CUADROS

### Cuadro I. Características Demográficas

Variable	N= 106	%
Edad materna ( media )	32.5	
Nuliparas	34	32.07
≥ 2 Gestas	72	67.92
DMNC	22	20.7
DMPG	84	79.2
Obesidad (IMC)		
≥ 30	34	32.07
< 30	72	67.92
HASC	12	11.3
Tratamiento		
Dieta	23	21.6
Insulina	83	78.3
<i>DMNC: Diabetes Mellitus No Clasificable, DMPG: Diabetes Mellitus Pregestacional, HASC: Hipertensión arterial Crónica. PBN: Peso Bajo al nacimiento</i>		

## Cuadro II: Frecuencia de complicaciones

Pacientes	Preeclampsia		PBN		GEG		PAG	
	N = 23	%	N= 26	%	N=14	%	N= 52	%
IP m Aut 1er Tri >90	6	26	5	19.2	1	7.2	14	27
IPm Aut 1er Tri < 90	17	74	21	80.8	13	92.8	38	73
	N=14	%	N=14	%	N=9	%	N=41	%
IP mayor 2do Tri>95	0	0	2	14.3	0	0	3	7.3
IP mayor 2do Tri <95	14	100	12	85.7	9	100	38	92.7

*PBN: Pequeño para edad Gestacional (<P 10), GEG: Grande para edad Gestacional (>P 90), PAG: Peso adecuado para edad Gestacional, IP m (índice de pulsatilidad medio) para la edad gestacional.*

**Cuadro III: Frecuencia de complicaciones**

Pacientes	Preeclampsia		PBN		GEG		PAG	
	N = 25	%	N= 26	%	N=18	%	N= 62	%
DMPG	20	80	18	69.2	16	88.8	52	83.8
DMNC	5	20	8	30.8	2	11.2	10	16.2
DMPG + HASC	6	24	3	11.5	0	0	9	14.5
DMPG S/ HASC	19	76	23	88.5	18	100	53	85.5
IMC ≥ 30	7	28	5	19.3	8	44.4	21	33.8
IMC < 30	18	72	21	80.7	10	55.5	41	66.2
Dieta	4	16	6	23	3	16.6	14	22.5
Dieta + Insulina	21	84	20	77	15	83.4	48	77.5

*PBN: Pequeño para edad Gestacional (<P 10), DMPG: Diabetes Mellitus Pregestacional. DMNC: Diabetes Mellitus no clasificable, IMC: peso/ Talla <sup>2</sup>, GEG: Grande para edad Gestacional (>P 90), PAG: Peso adecuado para edad Gestacional*

**Cuadro IV. Odds Ratio del IP arterias uterinas y resultado perinatal**

Resultado perinatal	IP m Aut 1er Trim > 90		IP mayor Aut 2do Trim > 95	
	OR	95%	OR	IC 95%
Preeclampsia	1.38	0.47-4.06	Nc	Nc
PEG	0.64	0.21-1.98	2.11	0.37-12.09
GEG	Nc	Nc	Nc	Nc
Nc: no calculado				

**Cuadro V. Odds Ratio para variables clínicas**

Resultado perinatal	DMPG + HASC		DMNC		Tx con dieta		IMC > 30 Kg/m <sup>2</sup>	
	OR	IC 95%	OR	IC 95 %	OR	IC95%	OR	IC 95%
Preeclampsia	3.94	1.19-13.04	0.94	0.32-2.79	0.62	0.19-1.95	0.77	0.29-2.04
PBN	0.76	0.20-2.90	2.31	0.81-6.62	1.02	0.35-2.98	0.46	0.15-1.36
GEG	Nc	Nc	0.65	0.12-3.27	0.68	0.18-2.56	1.56	0.55-4.45
<i>Nc: no calculado</i>								

### Cuadro VI. Hallazgos perinatales

<b>Resultado</b>	<b>N= 106</b>	<b>Prevalencia</b>
Preeclampsia	25	23.5
PBN	26	24.5
GEG	18	16.9
< 37 SDG	30	28.3
Polihidramnios	6	5.6
Oligohidramnios	4	3.7
<i>n: número de casos</i>		

## FIGURAS

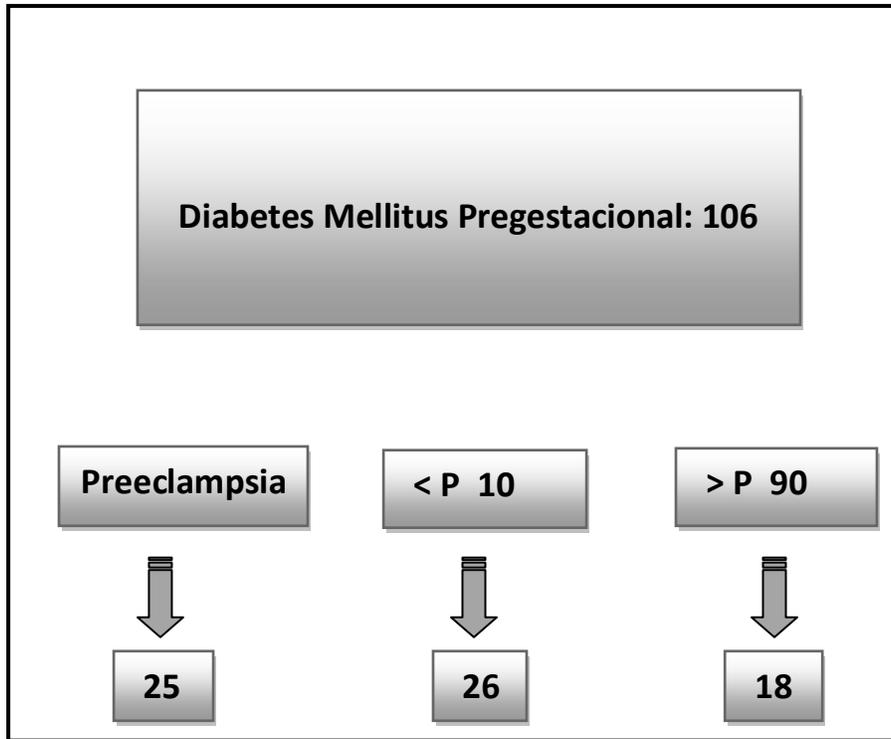


Figura 1. Inclusión de pacientes.