



DIABETES PREGESTACIONAL

ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE PARÁMETROS ANALÍTICOS,
CLÍNICOS Y ECOGRÁFICOS EN LOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y
PERINATALES

PROGRAMA DE DOCTORADO DE BIOLOGÍA MOLECULAR, BIOMEDICINA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

ANA MARÍA CALDERÓN CABRERA

SEVILLA, 2021



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

- DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA -

TESIS DOCTORAL

DIABETES PREGESTACIONAL: ANÁLISIS DE LA
INFLUENCIA DE PARÁMETROS ANALÍTICOS, CLÍNICOS Y
ECOGRÁFICOS EN LOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y
PERINATALES

Autora

Ana María Calderón Cabrera

Directores

Dr. Lutgardo García Díaz

Dr. Eduardo Moreno Reina

Tutor

Dr. Guillermo Antiñolo Gil

Sevilla 2021

**PROGRAMA DE DOCTORADO DE BIOLOGÍA MOLECULAR, BIOMEDICINA E INVESTIGACIÓN
CLÍNICA**

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA. UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Dr. D. **Lutgardo García Díaz**, Profesor Asociado adscrito al Departamento de Cirugía de la Universidad de Sevilla y Facultativo Especialista de Área en la Unidad de Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Dr. D. **Eduardo Moreno Reina**, Facultativo Especialista de Área en la Unidad de Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

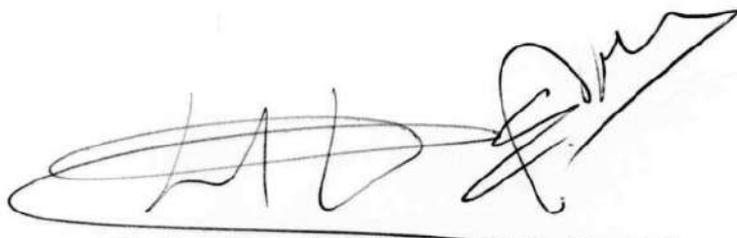
Dr. D. **Guillermo Antiñolo Gil**, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Sevilla y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

CERTIFICAN

Que el presente trabajo titulado **"DIABETES PREGESTACIONAL: ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE PARÁMETROS ANALÍTICOS, CLÍNICOS Y ECOGRÁFICOS EN LOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES"** realizado por la licenciada **Ana María Calderón Cabrera** bajo su dirección en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, reúne a su juicio méritos suficientes y originalidad para que su autora pueda obtener el Grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Y para que así conste, expide la presente certificación en

Sevilla, a 01 de septiembre de 2021



Fdo. Dr. Lutgardo García Díaz



Fdo. Dr. Eduardo Moreno Reina



Fdo. Dr. Guillermo Antiñolo Gil

v

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Lutgardo García, co-director de este estudio, que fue la persona que me empujó a adentrarme en el ámbito de la investigación, y que me brindó todo su apoyo y supervisión durante el proceso.

Al Dr. Eduardo Moreno, co-director de este estudio, por su impecable labor en la consulta de Diabetes y Embarazo, por sustentar todo el trabajo en el que se basa esta tesis, brindarme la oportunidad de trabajar en un área fascinante y confiar en mí.

Al Dr. Guillermo Antiñolo, tutor de este estudio y un referente en su campo. He aprendido mucho de sus grandes conocimientos científicos y profesionalidad.

A mis compañeros del servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, especialmente a la Dra. María Ángeles Martínez, por el apoyo laboral y personal que he recibido durante estos años.

A los endocrinólogos que han colaborado en la atención a las pacientes diabéticas, por su excelente trabajo.

A las pacientes, por ser las protagonistas reales de este estudio y a las que se trata de beneficiar con esta investigación.

A mis padres, David y Francis, mis referentes, por su amor infinito y valores, por educarme en el esfuerzo y la constancia. A ellos les debo todo lo que soy y lo que he conseguido.

A mis hermanas, María José y Cristina, mis mejores amigas, eternas confidentes y pilares fundamentales en mi vida.

A Ángel, mi marido, por ser mi gran compañero de vida. Su amor y apoyo incondicional me ha guiado en cada paso de este trabajo. Sin él nada hubiese sido posible.

RESUMEN

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que imprime una importante carga de enfermedad al embarazo. Esta entidad, además de un problema de salud individual, se erige como una cuestión de salud pública. La heterogeneidad subyacente a este proceso de enfermedad, así como los riesgos potenciales ligados a la misma, nos invitan a desarrollar herramientas que nos ayuden a predecir qué pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones, y cuáles se beneficiarán de una actuación más intensiva a nivel pre y postconcepcional.

El estudio actual se plantea los siguientes objetivos: (i) establecer los parámetros al inicio del embarazo que permiten predecir resultados adversos obstétricos y perinatales, y categorizar de estos parámetros según su potencial predictivo, (ii) elaborar una calculadora de riesgo de cesárea en gestantes con diabetes pregestacional a partir de parámetros determinados en primer trimestre, (iii) determinar la tasa de detección prenatal de miocardiopatía hipertrófica y su relación con el control metabólico materno (iv) evaluar el impacto de la planificación del embarazo en los resultados obstétricos y perinatales, (v) valorar la capacidad de predicción de anomalías congénitas en relación a hemoglobina glicada pregestacional, hemoglobina glicada en primer trimestre, clasificación de White y dosis de insulina en primera visita del embarazo.

Material y Métodos

Se desarrolló un estudio observacional de cohortes retrospectivo, incluyéndose todas las gestantes afectas de diabetes mellitus pregestacional atendidas en la consulta de Diabetes y Embarazo (Unidad de Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción) en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla en el periodo comprendido entre 2012 y 2018. Partiendo de este planteamiento inicial, en cada objetivo se realizó un diseño *ad hoc* para responder específicamente a la hipótesis a contrastar.

Se recogieron 156 variables demográficas, obstétricas, diabetológicas y perinatales para cada paciente. De ellas, 24 correspondieron a parámetros en primera visita posiblemente predictores de morbilidad, y 16 de ellas constituyeron eventos definitorios de morbimortalidad materno-fetal.

Resultados

De la cohorte inicial de gestantes atendidas en la consulta de Diabetes y Embarazo se incluyeron finalmente 456 pacientes tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Objetivo 1. A partir de parámetros determinados en primera visita se establece una clasificación de los factores, definidos por un potencial predictivo de resultados adversos alto, medio y bajo. La hemoglobina glicada en primera visita del embarazo y la hipertensión arterial pregestacional constituyen los principales factores predictivos. La hemoglobina glicada en primera visita es el elemento que mejor relación presenta con un peso > 4.000 gr al nacimiento, siendo el valor 6,65% el punto de corte óptimo de hemoglobina glicada (sensibilidad 74,7%, especificidad 51,2%). La asociación de hipertensión arterial pregestacional a diabetes mellitus pregestacional nos selecciona a un perfil de pacientes con un riesgo *a priori*

incrementado de recién nacido pequeño para la edad gestacional, parto pretérmino y cesárea, multiplicándose por 2,8 el riesgo de obtener un resultado adverso.

Objetivo 2. Realizamos un análisis de regresión logística binaria para generar un modelo que explique la variabilidad en la variable desenlace (cesárea) y permita generar un modelo que nos informe del riesgo individualizado para cada paciente, incluyéndose finalmente las variables: parto previo, cesárea previa, hipertensión arterial pregestacional y dosis de insulina en primera visita. A raíz de estos valores se genera la calculadora de riesgo de cesárea en primera visita para gestantes con diabetes mellitus pregestacional.

Objetivo 3. En nuestra población la miocardiopatía hipertrófica presenta una tasa de diagnóstico prenatal del 5,26%. Por tanto, mediante una ecocardiografía fetal adicional (28-32 semanas) podríamos diagnosticar potencialmente al 94,74% de los fetos sin diagnóstico prenatal mediante el control convencional. Existe una fuerte relación estadística entre el control metabólico (definido por la determinación de hemoglobina glicada) y la aparición de la enfermedad, siendo la hemoglobina glicada en primer trimestre superior a 7,15% el corte de mayor rentabilidad diagnóstica (sensibilidad 78,9%, especificidad 63,0%). Teniendo en cuenta nuestra muestra, el diagnóstico podría aumentar potencialmente del 5,26% al 78,95%, realizando la ecografía exclusivamente al 38,9% de las gestantes.

Objetivo 4. En nuestra población únicamente el 26,59% de las gestantes planificó la gestación. Podemos definir un subgrupo de pacientes que planifican en menor medida la gestación, permitiendo establecer un perfil de paciente que se beneficiará de políticas de salud para aumentar la tasa de planificación. La planificación del embarazo consigue un mejor control glucémico, obteniendo mejores cifras de hemoglobina glicada desde el periodo preconcepcional hasta el final del embarazo. Este mejor control glucémico en las gestantes con gestación planificada se traduce además en un menor peso materno al inicio del embarazo e índice de masa corporal al inicio y al final del mismo. A pesar de ello, su impacto en términos de morbilidad y resultados perinatales es muy discreto.

Objetivo 5. El 14,3% del total de hijos de madres diabéticas presentaron anomalías congénitas, correspondiendo el 83% a cardiopatías congénitas. A partir de los datos obtenidos generamos curvas COR para conocer el valor óptimo de corte para discriminar a aquellas gestantes diabéticas pregestacionales con un riesgo superior de tener un feto con anomalías congénitas en relación a hemoglobina glicada pregestacional (7,45%, sensibilidad 60,0% especificidad 69,4%), cardiopatías congénitas en relación a hemoglobina glicada pregestacional (7,45%, sensibilidad 62,5%, especificidad 68,6%), cardiopatías congénitas en relación a hemoglobina glicada en primera visita (7,15%, sensibilidad 75,0%, especificidad 64,3%), patología nefrourológica en relación a hemoglobina glicada en primera visita (8,75%, sensibilidad 60%, especificidad 94,3%). Encontramos una asociación significativa entre la clasificación de White y la aparición de patología neurológica.

Conclusiones

1. La hemoglobina glicada en primera visita del embarazo y la hipertensión arterial pregestacional constituyen los principales factores predictivos en primer trimestre de resultados adversos en gestantes con diabetes mellitus pregestacional. La asociación de hipertensión arterial pregestacional y diabetes mellitus pregestacional multiplica por 2,8 el riesgo de obtener un resultado adverso.

2. Hemos desarrollado un modelo predictivo de cesárea a partir de cuatro variables identificadas en primer trimestre en gestantes con diabetes mellitus pregestacional. Esta calculadora puede ser empleada para asesorar a las pacientes diabéticas al inicio del embarazo y establecer un plan terapéutico y de seguimiento individualizado a fin de disminuir la tasa de cesárea en el grupo de mayor riesgo.

3. La miocardiopatía hipertrófica supone un importante problema de salud en hijos de madres diabéticas, con una baja tasa de diagnóstico prenatal. Un valor de hemoglobina glicada en primer trimestre superior a 7,15% nos ayuda a determinar qué gestantes tendrán mayor probabilidad de desarrollar miocardiopatía hipertrófica fetal (38,9% del total), a las cuales realizaremos una ecocardiografía fetal adicional entre las 28 y 32 semanas, con un potencial aumento del 73,7% de la tasa de diagnóstico prenatal.

4. En relación a la planificación del embarazo, nuestro estudio constata un perfil de paciente con menor planificación (diabetes mellitus tipo 2, multíparas, fumadoras y con concepción natural), que se puede beneficiar de políticas de salud pública y de interacción entre los profesionales sanitarios. La planificación multidisciplinar de la gestación consigue un mejor control glucémico, pero su impacto en términos de morbilidad y resultados perinatales es muy discreto, siendo más significativo en gestantes con diabetes mellitus tipo 1.

5. La hemoglobina glicada pregestacional y al inicio del embarazo nos define un subgrupo de gestantes con mayor riesgo de anomalías congénitas en general, cardiopatías congénitas y anomalías nefrourológicas. La clasificación de White se relaciona además con la aparición de patología neurológica fetal. Nuestros resultados permiten individualizar el seguimiento del embarazo, determinando aquellas gestantes que se beneficiarán de una ecocardiografía y/o estudio anatómico fetal precoz.

ABSTRACT

Background

Diabetes mellitus is a chronic disease with a great impact on pregnancy. The disease stands as a public health issue. The heterogeneity underlying this process, as well as the potential risks associated with it, invite us to develop prediction tools to establish which patients are at higher risk of developing complications, and who will benefit from a more intensive care.

The current study has the following objectives: (i) to establish the parameters at the beginning of pregnancy that allow us to predict adverse obstetric and perinatal outcomes, classifying these parameters according to their predictive potential, (ii) to develop a predictive risk calculator for cesarean delivery in pregnant women with pregestational diabetes based on parameters determined in the first trimester, (iii) to determine the prenatal detection rate of hypertrophic cardiomyopathy and its relationship with the maternal metabolic control (iv) to assess the impact of pregnancy planning on obstetric and perinatal outcomes, (v) to evaluate the prediction of congenital malformations in relation to preconception glycated hemoglobin, glycated hemoglobin in the first trimester, White's classification and insulin dose in the first antenatal visit.

Material and methods

A retrospective observational cohort study was conducted, including all pregnant women with pregestational diabetes mellitus treated in the Diabetes and Pregnancy consultation (Maternal-Fetal Medicine, Genetics and Reproduction Unit) at the Virgen del Rocío University Hospital in Seville between 2012 and 2018. Based on this initial approach, an *ad hoc* design was carried out for each objective to specifically respond to the hypothesis to be tested.

156 demographic, obstetric, diabetes and perinatal variables were collected for each patient. Of these, 24 corresponded to parameters in the first antenatal visit that were possibly predictive of morbidity, and 16 of them constituted defining events of maternal-fetal morbidity and mortality.

Results

From the initial cohort of pregnant women seen in the Diabetes and Pregnancy consultation, 456 patients were finally included after applying the established inclusion and exclusion criteria.

Objective 1. The parameters in the first visit were classified according to their predictive potential of adverse perinatal and maternal outcomes. Glycated hemoglobin at the first pregnancy visit and chronic hypertension were the main predictors of adverse outcomes. Glycated hemoglobin at the first visit was the element with the best relationship with a weight > 4000 g at birth, being the value 6.65% the optimal cut-off point for glycated hemoglobin (sensitivity 74.7%, specificity 51.2%). The association of chronic hypertension with pregestational diabetes selects a group of patients with an increased risk of small for gestational age, preterm delivery and cesarean section, multiplying the risk of an adverse result by 2.8.

Objective 2. We carried out a binary logistic regression analysis to generate a model that explains the variability in the outcome variable (cesarean section) and allows us to generate a model that informs us of the individualized risk for each patient, including: previous delivery, previous cesarean section, chronic hypertension, insulin dose at first antenatal visit. Based on these values, the predictive risk calculator for cesarean delivery in pregnant women with pregestational diabetes mellitus was generated.

Objective 3. In our population, hypertrophic cardiomyopathy presents a prenatal diagnosis rate of 5.26%. Therefore, by means of an additional prenatal echocardiography (28-32 weeks) we could potentially diagnose 94.74% of fetuses without prenatal diagnosis by the conventional control. There is a strong statistical relationship between metabolic control (defined by the determination of glycated hemoglobin) and the onset of the disease, being glycated hemoglobin in the first trimester greater than 7.15%, the cutoff with the highest diagnostic yield (sensitivity 78.9%, specificity 63.0%). Considering our sample, the diagnosis could potentially increase from 5.26% to 78.95%, performing an additional prenatal echocardiography exclusively in 38.9% of pregnant women.

Objective 4. In our population, only 26.59% of pregnancies are planned. We defined a subgroup of patients who plan their pregnancies to a lesser extent, allowing to establish a patient profile that will benefit from health policies to increase the planning rate. Pregnancy planning achieves better glycemic control, obtaining better glycated hemoglobin values from the preconception period to the end of pregnancy. This better glycemic control in pregnant women with planned gestation also translates into lower maternal weight at the beginning of pregnancy and body mass index at the beginning and end of it. Despite this, its impact in terms of morbidity and perinatal results is low.

Objective 5. 14.3% of infants of diabetic mothers had congenital malformations, 83% corresponding to congenital heart disease. From the data obtained, we generated ROC curves to know the optimal cut-off value to discriminate those pregestational diabetic pregnant women with a higher risk of having a fetus with congenital anomalies in relation to preconception glycated hemoglobin (7.45%, sensitivity 60.0%, specificity 69.4%), congenital heart disease in relation to preconception glycated hemoglobin (7.45%, sensitivity 62.5%, specificity 68.6%), congenital heart disease in relation to glycated hemoglobin at first antenatal visit (7.15%, sensitivity 75.0%, specificity 64.3%), renal and urological anomalies in relation to glycated hemoglobin in the first antenatal visit (8.75%, sensitivity 60%, specificity 94.3%). White's classification was also related to the presence of neurological pathology.

Conclusions

1. Glycated hemoglobin at the first antenatal visit and chronic hypertension are the main predictors in the first trimester of adverse outcomes in pregnant women with pregestational diabetes mellitus. The association of chronic hypertension and pregestational diabetes mellitus multiplies the risk of obtaining an adverse result by 2.8.

2. We developed a predictive model of cesarean delivery based on four variables identified in the first trimester in pregnant women with pregestational diabetes mellitus. This risk calculator can be used to counsel diabetic patients in early pregnancy and to establish an individualized therapeutic and follow up plan to reduce the rate of cesarean section in the highest risk group.

3. Hypertrophic cardiomyopathy is an important health problem in offspring of diabetic mothers, with a low rate of prenatal diagnosis. A glycated hemoglobin value in the first trimester greater than 7.15% helps us to determine which pregnant women will have a greater probability of developing fetal hypertrophic cardiomyopathy (38.9%), to perform an additional fetal echocardiography between 28 and 32 weeks, with a potential increase of 73.69% in the prenatal diagnosis rate.

4. In relation to pregnancy planning, our study determines a patient profile with less planning (type 2 diabetes mellitus, multiparous, smokers and with natural conception), who will benefit from public health policies and interaction between health professionals. Multidisciplinary pregnancy planning achieves better glycemic control, but its impact in terms of morbidity and perinatal results is low, being more significant in pregnant women with type 1 diabetes mellitus.

5. Preconception glycated hemoglobin and at the beginning of pregnancy define a subgroup of pregnant women with a higher risk of congenital malformations in general, congenital heart disease and renal and urological anomalies. White's classification is also related to the develop of fetal neurological pathology. Our results make it possible to individualize the follow-up of diabetic mothers, determining those pregnant women who will benefit from an early fetal echocardiography and/or anatomical study.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. DIABETES MELLITUS: CONCEPTO, CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA	2
1.1.1. CONCEPTO	2
1.1.2. CLASIFICACIÓN EN RELACIÓN AL EMBARAZO	2
1.1.3. EPIDEMIOLOGÍA	3
1.2. DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL: EPIDEMIOLOGÍA, ETIOPATOGENIA, CRIBADO Y TRATAMIENTO	5
1.2.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y FACTORES ASOCIADOS	5
1.2.1.1. Características epidemiológicas. Situación en España	5
1.2.1.2. Factores asociados	6
1.2.2. ETIOPATOGENIA	6
1.2.2.1. Etiopatogenia de la DMPG tipo 1	6
1.2.2.2. Etiopatogenia de la DMPG tipo 2	9
1.2.3. CRIBADO Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	10
1.2.3.1. Cribado de diabetes	10
1.2.3.2. Criterios diagnósticos y clasificación	10
1.2.4. TRATAMIENTO	12
1.2.4.1. Recomendaciones físicas y dietéticas. Programas de educación diabetológica	12
1.2.4.2. Tratamiento médico	15
1.2.4.3. Monitorización glucémica. Seguimiento analítico y objetivos de glucemia	22
1.2.5. REPRODUCCIÓN ASISTIDA Y DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL	23
1.2.5.1. Efecto de la diabetes mellitus en la fertilidad	23
1.2.5.2. Selección de pacientes para TRA y efecto del control metabólico	24
1.2.6. CRIBADO COMBINADO DE PRIMER TRIMESTRE EN GESTANTES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL	26
1.2.6.1. Marcadores de riesgo de cromosomopatías	26
1.2.6.2. Estrategias de cribado de cromosomopatías	26
1.2.6.3. Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas	27
1.2.6.4. Cribado de cromosomopatías y anomalías congénitas en gestantes diabéticas	27

1.3. DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL: PLANIFICACIÓN DEL EMBARAZO Y MANEJO OBSTÉTRICO	29
1.3.1. PLANIFICACIÓN DEL EMBARAZO	29
1.3.2. MANEJO OBSTÉTRICO	31
1.3.2.1. Seguimiento diabetológico y obstétrico durante la gestación. Antropometría materna y fetal	31
1.3.2.2. Criterios de ingreso hospitalario	32
1.3.2.3. Finalización del embarazo y vía del parto	32
1.3.2.4. Insulinoterapia intraparto	33
1.3.2.5. Control en puerperio	35
1.4. DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL: COMPLICACIONES MATERNAS, FETALES Y NEONATALES	36
1.4.1. COMPLICACIONES MATERNAS Y OBSTÉTRICAS	36
1.4.2. COMPLICACIONES EMBRIONARIAS Y FETALES	36
1.4.2.1. Anomalías congénitas	37
1.4.2.2. Miocardiopatía hipertrófica	38
1.4.3. COMPLICACIONES NEONATALES	39
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	41
3. OBJETIVOS	43
3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES	44
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	44
4. MATERIAL Y MÉTODOS	45
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	46
4.2. POBLACIÓN, ABITO Y PERIODO DE ESTUDIO	46
4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	47
4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	47
4.3. FUENTE DE DATOS, VARIABLES A ESTUDIO Y PROTOCOLO DE INCLUSIÓN EN LA BASE DE DATOS	48

4.3.1. FUENTE DE DATOS	48
4.3.2. VARIABLES A ESTUDIO	48
4.3.3. PROTOCOLO DE INCLUSIÓN EN LA BASE DE DATOS	51
4.4. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DE LAS GESTANTES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL	52
4.5. APROBACIÓN POR PARTE DEL COMITÉ DE ÉTICA HOSPITALARIA	52
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	52

5. RESULTADOS **55**

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	56
5.1.1. DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES Y ORIGEN	56
5.1.2. CARACTERÍSTICAS MATERNAS Y ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS	57
5.1.3. EMPLEO DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA	59
5.1.4. ALTERACIONES TIROIDEAS	59
5.1.5. GEMELARIDAD	60
5.1.6. CRIBADO DE ANEUPLOIDÍAS Y ECOGRAFÍA MORFOLÓGICA	60
5.1.7. CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES MELLITUS	63
5.1.8. PLANIFICACIÓN DE LA GESTACIÓN	65
5.1.9. SEGUIMIENTO DEL EMBARAZO	66
5.1.10. DESENLACE DE LA GESTACIÓN, CARACTERÍSTICAS DEL PARTO, RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES	71
5.2. OBJETIVOS PRINCIPALES	80
5.2.1. ESTABLECER LOS PARÁMETROS AL INICIO DEL EMBARAZO QUE PERMITEN PREDECIR RESULTADOS ADVERSOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES. CATEGORIZACIÓN DE ESTOS PARÁMETROS SEGÚN SU POTENCIAL PREDICTIVO	80
5.2.1.1. Definiciones	81
5.2.1.2. Estudio comparativo	82
5.2.1.3. Análisis univariante y multivariante	84
5.2.2. ELABORAR UNA CALCULADORA DE RIESGO DE CESÁREA EN GESTANTES CON DIABETES PREGESTACIONAL A PARTIR DE PARÁMETROS DETERMINADOS EN PRIMER TRIMESTRE	91
5.2.2.1. Análisis multivariante	91

5.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS	94
5.3.1. DETERMINAR LA TASA DE DETECCIÓN PRENATAL DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA Y SU RELACIÓN CON EL CONTROL METABÓLICO MATERNO	94
5.3.1.1. Prevalencia de miocardiopatía hipertrófica y tasa de detección	94
5.3.1.2. Relación entre la presencia de miocardiopatía hipertrófica al nacimiento y mal control metabólico	94
5.3.1.3. Comprobación del rendimiento global de la HbA1c en primera visita para la predicción de miocardiopatía hipertrófica	96
5.3.2. EVALUAR EL IMPACTO DE LA PLANIFICACIÓN DEL EMBARAZO EN LOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES	98
5.3.2.1. Definiciones	98
5.3.2.2. Comparación de características demográficas, obstétricas y diabetológicas	98
5.3.3. VALORAR LA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN RELACIÓN A HBA1C PREGESTACIONAL, HBA1C EN PRIMER TRIMESTRE, CLASIFICACIÓN DE WHITE Y DOSIS DE INSULINA EN PRIMERA VISITA DEL EMBARAZO	104
5.3.3.1. Prevalencia de anomalías congénitas	104
5.3.3.2. Estudio comparativo	105
5.3.3.3. Comprobación del rendimiento global de la HbA1c pregestacional para la predicción de anomalías congénitas	107
5.3.3.4. Comprobación del rendimiento global de la HbA1c pregestacional y en primer trimestre para la predicción de cardiopatías congénitas	109
5.3.3.5. Comprobación del rendimiento global de la HbA1c en primer trimestre para la predicción de patología nefrourológica	114
5.3.3.6. Representación global de resultado	116
6. DISCUSIÓN	117
6.1. INTRODUCCIÓN	118
6.2. ESTABLECER LOS PARÁMETROS AL INICIO DEL EMBARAZO QUE PERMITEN PREDECIR RESULTADOS ADVERSOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES. CATEGORIZACIÓN DE ESTOS PARÁMETROS SEGÚN SU POTENCIAL PREDICTIVO	120
6.2.1. HALLAZGOS PRINCIPALES	120
6.2.2. HBA1C COMO PREDICTOR DE RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES ADVERSOS	121

6.2.2.1. Control metabólico materno y morbilidad	121
6.2.2.2. Influencia y rentabilidad de la determinación de HbA1c	122
6.2.2.3. Predicción de complicaciones mediante HbA1c	122
6.2.2.4. Otras aproximaciones	124
6.2.3. HTA PREGESTACIONAL COMO PREDICTOR DE RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES ADVERSOS	124
6.2.4. OTROS PREDICTORES DE RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES ADVERSOS	126
6.2.4.1. Tipo de DMPG	126
6.2.4.2. Etnia	126
6.2.4.3. Clasificación de White	127
6.2.4.4. Parámetros derivados del cribado combinado de primer trimestre	128
6.2.4.5. Parámetros antropométricos maternos	129
6.2.4.6. Paridad y edad materna	130
6.2.4.7. Empleo de técnicas de reproducción asistida	131
6.3. ELABORAR UNA CALCULADORA DE RIESGO DE CESÁREA EN GESTANTES CON DIABETES PREGESTACIONAL A PARTIR DE PARÁMETROS DETERMINADOS EN PRIMER TRIMESTRE	132
6.3.1. HALLAZGOS PRINCIPALES	132
6.3.2. CALCULADORAS MÉDICAS: IMPORTANCIA EN LA PREDICCIÓN DE EVENTOS EN OBSTETRICIA	132
6.3.3. CALCULADORAS OBSTÉTRICAS PARA LA PREDICCIÓN DEL RIESGO DE CESÁREA	133
6.3.4. NUESTRO DESARROLLO: CALCULADORA OBSTÉTRICA PARA LA PREDICCIÓN DEL RIESGO DE CESÁREA EN GESTANTES CON DM PREGESTACIONAL A PARTIR DE PARÁMETROS OBTENIDOS EN PRIMER TRIMESTRE	135
6.4. DETERMINAR LA TASA DE DETECCIÓN PRENATAL DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA Y SU RELACIÓN CON EL CONTROL METABÓLICO MATERNO	137
6.4.1. HALLAZGOS PRINCIPALES	137
6.4.2. PREVALENCIA DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA Y TASA DE DETECCIÓN. ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO Y RENTABILIDAD DE EXAMEN ADICIONAL	138
6.4.2.1. Prevalencia y tasa de detección	138
6.4.2.2. Estudio ecocardiográfico y rentabilidad de examen adicional	139
6.4.3. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA AL NACIMIENTO Y MAL CONTROL METABÓLICO	139

6.4.4. COMPROBACIÓN DEL RENDIMIENTO GLOBAL DE LA HBA1C EN PRIMERA VISITA PARA LA PREDICCIÓN DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA	140
6.4.5. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA AL NACIMIENTO Y OTROS PARÁMETROS	141
6.4.5.1. Planificación del embarazo	141
6.4.5.2. Parámetros antropométricos al nacimiento	141
6.5. EVALUAR EL IMPACTO DE LA PLANIFICACIÓN DEL EMBARAZO EN LOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES	142
6.5.1. HALLAZGOS PRINCIPALES	142
6.5.2. DIFERENCIAS DEMOGRÁFICAS Y DIABETOLÓGICAS EN RELACIÓN A LA PLANIFICACIÓN DEL EMBARAZO	143
6.5.3. IMPACTO DE LA PLANIFICACIÓN DEL EMBARAZO EN EL CONTROL GLUCÉMICO	144
6.5.4. EFECTO DE LA PLANIFICACIÓN DEL EMBARAZO EN LOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES	145
6.6. VALORAR LA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN RELACIÓN A HBA1C PREGESTACIONAL, HBA1C EN PRIMER TRIMESTRE, CLASIFICACIÓN DE WHITE Y DOSIS DE INSULINA EN PRIMERA VISITA DEL EMBARAZO	146
6.6.1. HALLAZGOS PRINCIPALES	146
6.6.2. RELACIÓN ENTRE CONTROL GLUCÉMICO PREGESTACIONAL Y AL INICIO DEL EMBARAZO Y APARICIÓN DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS	147
6.6.2.1. Incremento de riesgo de anomalías congénitas y su relación con el control glucémico	147
6.6.2.2. Predicción de anomalías congénitas en relación al control glucémico	148
6.6.3. RELACIÓN ENTRE CONTROL GLUCÉMICO PREGESTACIONAL Y AL INICIO DEL EMBARAZO Y APARICIÓN DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS	148
6.6.3.1. Incremento de riesgo de cardiopatías congénitas y su relación con el control glucémico	148
6.6.3.2. Predicción de cardiopatías congénitas en relación al control glucémico	149
6.6.4. RELACIÓN ENTRE CONTROL GLUCÉMICO PREGESTACIONAL Y AL INICIO DEL EMBARAZO Y APARICIÓN DE ANOMALÍAS NEUROLÓGICAS Y NEFROUROLÓGICAS	150
6.6.4.1. Incremento de riesgo de anomalías neurológicas y su relación con el control glucémico	150
6.6.4.2. Incremento de riesgo de anomalías nefrourológicas y su relación con el control glucémico	150
6.7. FORTALEZAS Y LIMITACIONES	151

7. CONCLUSIONES 153

8. BIBLIOGRAFÍA 155

9. ANEXOS 185

ANEXO 1. LISTA DE ABREVIATURAS 186

ANEXO 2. LISTA DE TABLAS Y FIGURAS 189

ANEXO 3. CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DE WHITE MODIFICADA 194

ANEXO 4. ESQUEMA DE SEGUIMIENTO Y FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN EN LA PACIENTE DIABÉTICA PREGESTACIONAL EN NUESTRO CENTRO 195

ANEXO 5. DICTAMEN ÚNICO DEL COMITÉ ÉTICO 198

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DIABETES MELLITUS: CONCEPTO, CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

1.1.1. CONCEPTO

La diabetes mellitus (DM) se constituye como un conjunto de trastornos metabólicos ocasionados por una alteración en la secreción y/o acción de la insulina, que resulta finalmente en hiperglucemia. Esta hiperglucemia crónica tiene un efecto deletéreo a largo plazo a diferentes niveles, principalmente a nivel ocular, renal, nervioso, cardíaco y vascular (ADA 2020).

Hay diferentes procesos implicados en la patogenia de la diabetes, desde el déficit de insulina secundario a la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas hasta una resistencia a la insulina derivada de diferentes alteraciones.

1.1.2. CLASIFICACIÓN EN RELACIÓN AL EMBARAZO

Tanto para el médico como para la gestante resulta importante conocer la causa de la hiperglucemia y su tratamiento para clasificar la entidad en uno de los diferentes subtipos, aunque algunos casos son difícilmente clasificables en un solo grupo.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) establece los siguientes tipos de diabetes en relación al embarazo (ADA 2020):

[1]. Diabetes mellitus pregestacional (DMPG): es aquella diabetes cuyo diagnóstico se realiza antes del comienzo de la gestación. A su vez podemos subclasificarla en:

- a. *Diabetes mellitus tipo 1*: producida por la destrucción de las células pancreáticas β , ocasionando en la mayoría de los casos un déficit de insulina absoluto.
 - i. Diabetes inmunomediada (5 al 10% de las personas con diabetes, conocida como diabetes de inicio juvenil): se desarrolla por una destrucción autoinmune de las células β del páncreas; siendo la tasa de dicha destrucción inconstante, habitualmente más rápida en la infancia que en la edad adulta.
 - ii. Diabetes idiopática: hay formas de diabetes tipo 1 cuya etiología aun se desconoce y en las que no hay evidencia de su relación con procesos autoinmunes.
- b. *Diabetes mellitus tipo 2* (90–95% de los casos, conocida como diabetes del adulto): coexisten un déficit en la secreción de insulina junto con una resistencia periférica a su acción, pudiendo predominar cualquiera de los dos. A diferencia de la anterior, el déficit de insulina suele ser relativo y generalmente estas personas no precisan insulino-terapia. Existen diferentes factores implicados en su etiopatogenia, aunque no se conocen con exactitud.

c. *Otros tipos de diabetes específicos:*

- i. Defectos genéticos de la función de la célula β (síndromes de diabetes monogénica): diabetes neonatal y diabetes MODY (sigla por su nombre en inglés “*Maturity Onset Diabetes of the Young*”, en español “diabetes de la edad madura que se presenta en el joven”). Están asociados con defectos monogénicos en la función de las células β , con herencia autosómica dominante.
- ii. Defectos genéticos de la acción de la insulina: mutaciones en el receptor de la insulina.
- iii. Enfermedades del páncreas exocrino: fibrosis quística, pancreatitis, traumatismos, infección, etc.
- iv. Endocrinopatías: síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma.
- v. Diabetes inducida por fármacos u otras sustancias químicas: corticoides, fármacos antiretrovirales, etc.
- vi. Diabetes secundaria a infecciones: rubeola, coxsackievirus, citomegalovirus, adenovirus o paramixovirus.
- vii. Diabetes de etiología inmune infrecuentes: síndrome de la persona rígida, lupus eritematoso sistémico, etc.
- viii. Síndromes genéticos: síndromes de Down, Klinefelter o Turner.

[2]. Diabetes mellitus gestacional (DMG): clásicamente definida como aquella forma de diabetes cuyo diagnóstico se realiza por primera vez en la gestación, sin verse modificada por la necesidad de insulino terapia, su gravedad o la continuidad tras el parto. La creciente incidencia de obesidad y con ello de diabetes tipo 2 en las mujeres en edad fértil hace que diferentes sociedades recomienden descartar la presencia de diabetes franca o manifiesta en la primera visita del embarazo en mujeres de riesgo. Los criterios comunes a todas las sociedades serían una glucemia basal ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) y/o una glucemia al azar ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) (GEDE 2020). Se recomienda realizar una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 75 g en el posparto para poder reclasificar el trastorno metabólico tras el embarazo.

1.1.3. EPIDEMIOLOGÍA

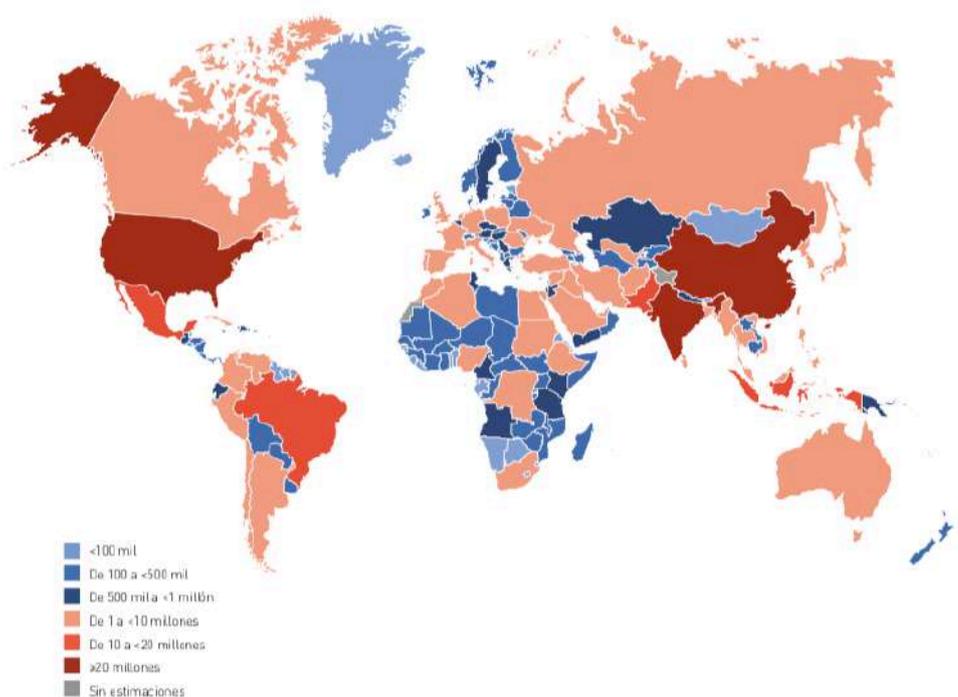
La prevalencia de DM en la población general se ha visto incrementada en las últimas décadas, afectando actualmente al 9,3% de la población mundial (Saeedi et al. 2019). Este incremento se encuentra ligado al aumento de personas obesas en la población general (Khan et al. 2020), y se espera que para 2050 este porcentaje se eleve hasta el 10,9% (Saeedi et al. 2019). Así mismo, se estimaba que en 2019 más de 4 millones de personas entre 20-79 años morirían por la diabetes y sus complicaciones. La figura 1 recoge la cantidad total calculada de adultos (de entre 20 y 79 años) con diabetes en 2019.

Se estima que en 2019 un 15,8% (20,4 millones) de nacidos vivos habían presentado algún tipo de hiperglucemia durante la gestación. De ellos, el 83,6% fue debido a DMG, el 7,9% a DMPG y el 8,5% a DMPG (tipos 1 y 2) (Saeedi et al. 2019).

No obstante, no todos los tipos de DM han extendido su prevalencia de forma similar, y este aumento de casos se debe a un incremento exponencial de los diagnósticos de DM tipo 2 en las últimas décadas. De todos los diagnósticos de DM realizados actualmente, la DM tipo 2 supone el 91,2% de los casos, mientras que la DM tipo 1 únicamente el 5,6% (Xu et al. 2018).

Esto se ha traducido en un aumento de las gestantes afectas de DMPG, siendo el trastorno metabólico más frecuente en la gestación, con una prevalencia de DMPG del 1%, y de DMG del 12% (Ben-Haroush, Yogeve, Hod 2004, Ricart et al. 2005). En muchos casos, la diabetes no se conocía antes del embarazo y se diagnostica por primera vez durante el mismo, constatándose un perfil crónico de diabetes no diagnosticado más que una DMG *per se* (ACOG 2018).

Figura 1. Cantidad total de adultos (20 y 79 años) con diabetes en 2019 (Atlas de la Diabetes de la FID, 2019)



1.2. DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL: EPIDEMIOLOGÍA, ETIOPATOGENIA, CRIBADO Y TRATAMIENTO

1.2.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y FACTORES ASOCIADOS

1.2.1.1. Características epidemiológicas. Situación en España

En España se ha desarrollado el estudio di@bet.es para actualizar los datos epidemiológicos de diabetes y otros factores de riesgo cardio-metabólicos en España, diseñado por el grupo de Epidemiología de la Sociedad Española de Diabetes (SED) y llevado a cabo en el Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) y el Instituto de Salud Carlos III en colaboración con la SED y la Federación Española de Diabetes (FED).

En 2012 publican un estudio transversal realizado entre 2008 y 2010 sobre 5.072 personas adultas con el objetivo de determinar la prevalencia de diabetes en España y su asociación a factores de riesgo cardiovascular (Soriguer et al. 2012). La prevalencia de DM se situó en el 13,8% (> 5 millones de personas), correspondiendo casi la mitad a personas con diabetes no diagnosticada. En la tabla 1 se recogen los resultados sobre la asociación de diabetes a otros factores de riesgo cardiovascular.

En su actualización de 2018 determinaron la incidencia en España de diabetes tipo 2 y los factores de riesgo que se asocian a ella (Rojo-Martínez et al. 2020). Para ello, se reevalúa la misma población, determinando si las personas que no tenían diabetes al comienzo del estudio la han desarrollado a posteriori. La incidencia descrita es de 11,58 casos/1000 personas-año, lo que en España corresponde con unas 386.000 personas al año y más de 1000 personas al día. Esta incidencia es mayor en varones, personas mayores, obesas (sobre todo obesidad central), hipertensas, fumadoras, con vida sedentaria y con antecedentes familiares de DM.

Por ello, resulta necesario desarrollar nuevos planes que permitan un diagnóstico precoz de la enfermedad, ayudando a aumentar el diagnóstico, favoreciendo un estilo de vida saludable y tratando de forma precoz a aquellas personas que así lo requieran. Esta situación muestra mayor interés en un colectivo especialmente vulnerable, las gestantes diabéticas, en el que el diagnóstico y el tratamiento precoz tiene un impacto favorable en el bienestar materno y el desarrollo del feto.

Tabla 1. Razón de probabilidades (“odd ratios”, OR) de presentar DM tipo 2 en función de diferentes factores de riesgo cardiovascular en el estudio di@bet.es. Análisis por regresión logística (Soriguer et al. 2012)

Factores de riesgo cardiovascular	OR (IC 95%)
Edad (años)	1,05 (1,04-1,06)
Sexo femenino	0,34 (0,28-0,45)
Obesidad	1,7 (1,37-2,05)
Obesidad abdominal	2,2 (1,75-2,76)
Hipertensión arterial (HTA)	2,26 (1,77-2,87)
Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) bajo	1,54 (1,25-1,91)
Triglicéridos elevados	1,99 (1,6-2,48)

1.2.1.2. Factores asociados

A continuación se muestran los diferentes factores asociados a la aparición de DMPG en sus dos tipos fundamentales (Morales-Pérez, Barquero-Romero y Pérez-Miranda 2000, Carrillo Domínguez 2000, Del Pino de la Fuente y López 2003, Lora-Gómez et al. 2005, Bahillo et al. 2007, Abellana et al. 2009, Zorrilla-Torras et al. 2009, Forga et al. 2013, Menéndez, Barrio y Novials 2017):

DMPG TIPO 1

- Etnia: más prevalente en la raza caucásica.
- Edad: la gran mayoría de los casos debuta en menores de 35 años.
- Sexo: no diferencias por sexo antes de los 14 años y cierta predominancia en varones a partir de esta edad.
- Patrón estacional: mayor incidencia en meses fríos.
- Agregación familiar: transmisión baja, menos del 20% de los casos presentan antecedentes familiares.
- Geografía: elevada incidencia en Finlandia y Suecia. En España se han realizado estudios en menores de 14 años, con una incidencia entre 14,3-23,2 casos/100.000 habitantes/año
- Factores ambientales: infecciones, principalmente víricas, factores dietéticos (exposición temprana a las proteínas de la leche de vaca), y compuestos ricos en nitritos, nitratos o nitrosaminas.

DMPG TIPO 2

- Obesidad
- Estados prediabéticos [glucemia basal alterada (GBA), tolerancia alterada a la glucosa (TAG) o hemoglobina glicada (HbA1c9 > 5.7%]
- Sedentarismo
- Alimentación (algunos micronutrientes y alimentos).
- Antecedentes familiares de DM (primer grado).
- Antecedente personal de diabetes gestacional.
- Peso al nacer en relación con edad gestacional.
- HTA.
- Dislipemia (hipertrigliceridemia y hipo-HDLc).
- Factores socioeconómicos (bajo nivel educativo y social).
- Factores demográficos (nativos de América, afroamericanos, latinos, asiático-americanos, habitantes de las islas del Pacífico).

1.2.2. ETIOPATOGENIA

1.2.2.1. Etiopatogenia de la DMPG tipo 1

La DMPG tipo 1 se clasifica en 2 tipos: **diabetes tipo 1A o inmunomediada** (más frecuente) y **tipo 1B o idiopática**.

Etiología

Ambos tipos presentan una etiología desconocida, la cual es difícil de determinar debido al largo período asintomático y al limitado acceso al tejido afectado. No obstante, se acepta que la diabetes inmunomediada aparece en relación a una respuesta inmunitaria inapropiada frente a las células pancreáticas tipo β , y la idiopática no está relacionada con procesos autoinmunes (Menéndez, Barrio y Novials 2017).

Patogenia

La diabetes inmunomediada se produce por una invasión de los islotes pancreáticos por células inmunitarias (principalmente linfocitos T y macrófagos), con una posterior insulitis y expresión de moléculas relacionadas con la respuesta inmune en los islotes. Esto da lugar a una eliminación de las células β pancreáticas (Menéndez, Barrio y Novials 2017).

A raíz de ello aparecen biomarcadores inmunológicos (autoanticuerpos contra ciertos componentes de los islotes), algunos exclusivos de las células β [anticuerpos antiinsulina (IAA), anticuerpos frente a la proteína relacionada con la subunidad catalítica de la glucosa-6 fosfatasa de islote (IGRP)] y otros neuroendocrinos [frente a la glutamato decarboxilasa (GAD) y frente al antígeno-2 de insulinoma (IA-2)] o neuronales [frente a la proteína ácida fibrilar glial (GFAP)]. Cuando se destruye una proporción significativa de células β se desencadena el debut clínico de la DM.

Algunas hipótesis definen esta enfermedad como un proceso remitente-recurrente que favorece su cronificación, por la combinación de la destrucción de las células β con los intentos de regulación y regeneración tisular (Meier et al. 2005).

Aunque se trata de una enfermedad multifactorial, existe asociación con determinados factores (Tébar y Escobar 2009, Wu et al. 2013, Morran et al. 2015, Menéndez, Barrio y Novials 2017, Federación Internacional de Diabetes 2019):

- *Factores genéticos*: el 88% de las variantes se atribuyen a factores genéticos y el resto a factores ambientales. La susceptibilidad para padecer esta enfermedad es poligénica.
 - Loci de riesgo: diversas regiones del genoma han sido consideradas predisponentes para DM tipo 1 (Morran et al. 2015); la de mayor riesgo (IDDM1) supone un 50% y se debe al polimorfismo de los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II (cromosoma 6p21), encargados de la función de presentar los antígenos de las células dendríticas y los macrófagos. Los individuos que heredan algunos alelos HLA (DR3-DQ2 y DR4-DQ8) presentan más riesgo de autoinmunidad frente a las células pancreáticas tipo β . Hay dos síndromes secundarios a un único defecto génico:
 - Síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 (SPA-1) o poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED).
 - Poliendocrinopatía ligada al cromosoma X (XPID).
 - Antecedentes familiares de primer grado de DM tipo 1: el riesgo de tener la enfermedad se incrementa de 10 a 20 veces para familiares de primer grado de pacientes con DM tipo 1, siendo el riesgo mayor si el portador es el padre. La existencia de anticuerpos antiislotes (ICA) se han considerado como marcadores de susceptibilidad (García 2001). Otros anticuerpos menos empleados son los IAA y los anti GAD.

- Epigenética: se puede modificar la expresión de los genes mediante mecanismos epigenéticos, como metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN), alteración de histonas y regulación del ADN.
- Raza: la raza caucásica presenta un riesgo más elevado de presentar DM tipo 1.
- *Factores ambientales* (Tébar y Escobar 2009, Wu et al. 2013, Menéndez, Barrio y Novials 2017): pueden actuar como iniciadores o aceleradores de la autoinmunidad. Los principales factores ambientales asociados a la DM tipo 1 son:
 - Microorganismos: principalmente infecciones víricas por enterovirus (más concretamente virus coxsackie), virus de la rubeola, citomegalovirus, adenovirus o paramixovirus (Coppieters, Boettler y von Herrath 2012). por reactividad cruzada entre el antígeno GAD y algunos de estos virus.
 - Cambios estacionales: mayor incidencia en meses fríos.
 - Toxinas y fármacos: como tabaquismo en entorno familiar, o nitritos/nitratos en agua potable.
 - Factores dietéticos: asociados a la dieta en el primer año, lactancia materna menor a 3 meses, la exposición al gluten o proteínas de la leche de vaca de forma temprana, así como ciertos ingredientes alimentarios como niburaminas.
 - Vitamina D: la incidencia de la enfermedad es mayor en el norte de Europa, por lo que se ha asociado la diabetes con niveles bajos de esta vitamina.
 - Microbioma: la composición del microbioma y la permeabilidad de la barrera pueden ser factores predisponentes para el desarrollo de DM tipo 1.
 - Higiene: la mejora de la higiene en países desarrollados, asociado a las vacunas y los antibióticos han disminuido la aparición de enfermedades infecciosas alterándose con ello la maduración inmunitaria.
 - Otros: peso elevado al nacer, edad materna avanzada, incompatibilidad de grupos sanguíneos madre-hijo (ABO), enfermedades neonatales, obesidad durante la infancia, etc.
- *Factores estocásticos*: esencialmente asociado a la aleatoriedad en el reordenamiento de los genes de los receptores de linfocitos.

En la etapa preclínica y durante la DM tipo 1 impera la respuesta inflamatoria en los islotes, activándose la inmunidad innata (citocinas y quimiocinas proinflamatorias). Tras ello, linfocitos T y B se activan y proliferan, inducidos por las células presentadoras de antígenos. Esta cascada conlleva la muerte de las células tipo β de los islotes.

La respuesta se mantiene en el tiempo, contribuyendo a su cronificación. Por ello se trata de una enfermedad remitente-recurrente ya que a pesar de la regulación y regeneración de las células β , se mantiene la autoinmunidad (Eizirik, Colli y Ortis 2009).

1.2.2.2. Etiopatogenia de la DMPG tipo 2

Esta entidad presenta una etiología multifactorial.

En su desarrollo coexisten dos eventos, que pueden condicionar diferencias en la magnitud y el momento de aparición entre los individuos:

- *Disfunción de la célula β pancreática*. Condicionada por:
 - Factores genéticos (Garurup et al. 2014, DIAGRAM Consortium et al. 2014, Menéndez, Barrio y Novials 2017): los estudios disponibles describen hasta 76 loci de susceptibilidad para la DM tipo 2.
 - Factores epigenéticos: hay metilaciones de determinados genes que influyen en la disfunción de las células β (Yang et al. 2012).
 - Otros procesos: en la DM tipo 2 no sólo existe una disfunción de la célula β sino también una disminución de la masa total de células β . Esto se traduce en una menor producción de insulina en un entorno de mayor demanda por la resistencia existente en los tejidos periféricos a la misma.
- *Resistencia periférica a la insulina*: el receptor de insulina pertenece a la familia de receptores de la tirosina cinasa, encontrándose en la membrana plasmática de las células. En la resistencia periférica, la acción es menor a pesar de niveles de insulina normales, alterando tanto el metabolismo glucémico como el lipídico. Esto puede producirse por una desensibilización del receptor, alteración de los sustratos del receptor de la insulina o la inhibición de las cascadas de señalización intracelulares. Los principales factores asociados a su desarrollo son los siguientes:
 - Obesidad: la obesidad se asocia a un estado inflamatorio crónico. También se afecta la síntesis de lípidos y la acumulación de grasa, aumentando la resistencia periférica a la insulina.
 - Lipotoxicidad: los ácidos grasos libres también pueden alterar la cadena de señalización de la insulina, de forma directa o indirecta.
 - Hipoxia: la hipoxia sistémica aguda se asocia a la insulinoresistencia.
 - Estrés del retículo endoplásmico (ERS): alteración en la síntesis de proteínas de los tejidos periféricos por un exceso de glucosa y lípidos.
 - Estrés oxidativo: por acumulación de especies reactivas de oxígeno.
 - Disfunción mitocondrial: la mitocondria es el principal orgánulo implicado en la oxidación y metabolismo de glucosa y ácidos grasos.
 - Hiperinsulinemia: elevada concentración de insulina durante períodos de ayuno.
 - Envejecimiento: asociación multifactorial.

1.2.3. CRIBADO Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

1.2.3.1. Cribado de diabetes

En relación a la DM tipo 1, actualmente no existen programas de cribado estandarizados y aceptados para esta enfermedad y se contempla en el contexto de ensayos clínicos (panel de anticuerpos antiislotte a individuos de riesgo). Por ello, el diagnóstico habitualmente se relaciona con la aparición de sintomatología diabética y glucemias elevadas, y hasta un tercio debutan con cetoacidosis diabética.

El cribado y diagnóstico precoz de la DM tipo 2 se justifica por una disminución de sus complicaciones relacionado con el tratamiento precoz de la enfermedad, ya que muchos de estos pacientes presentan complicaciones a pesar de estar asintomáticos. En la tabla 2 se recogen los criterios para el cribado de la diabetes y prediabetes en adultos asintomáticos propuestos por la ADA, actualizados en 2020. Este cribado se realizará mediante el análisis de la glucemia basal, la glucemia a las 2 horas de una SOG de 75 g o mediante la determinación de HbA1c.

Tabla 2. Criterios para el cribado de DM tipo 2 y prediabetes en adultos asintomáticos (ADA 2020)

Criterios para el cribado de DM tipo 2	
1.	Adultos con sobrepeso u obesidad [índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m ² o ≥ 23 kg/m ² en asiático-americanos] que cumplan uno o más de los siguientes factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Familiar de primer grado con diabetes • Raza/etnia de elevado riesgo: nativos americanos, afroamericanos, latinos, asiático-americanos y nativos de las islas del Pacífico • Historia de enfermedad cardiovascular (ECV) • HTA: tensión arterial (TA) $\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento antihipertensivo • HDL-c < 35 mg/dL (0,90 mmol/L) y/o triglicéridos > 250 mg/dL (2,82 mmol/L) • Mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) • Inactividad física • Otras condiciones asociadas a la resistencia a la insulina (por ejemplo, obesidad severa o acantosis nigricans)
2.	Pacientes con prediabetes [HbA1c $\geq 5.7\%$ (39 mmol/mol), GBA o TAG] deberían ser estudiados anualmente
3.	Pacientes con diagnóstico de DMG deberían ser estudiadas al menos cada 3 años, durante toda la vida
4.	Para el resto de pacientes el cribado debería comenzar a partir de los 45 años
5.	Si los resultados son normales, se debe repetir el cribado con un intervalo de al menos 3 años, o de forma más frecuentes según los resultados iniciales y el riesgo asociado

1.2.3.2. Criterios diagnósticos y clasificación

En 2020, la ADA propuso una actualización de los criterios para el diagnóstico de la diabetes, actualizados en 2020 (Tabla 3).

Tabla 3. Criterios para el diagnóstico de DM (ADA 2020)

Criterios para el diagnóstico de DM
Glucemia basal ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). En ayunas se define como la ausencia de ingesta calórica en las últimas 8 horas*
o
Glucemia plasmática a las 2 horas de una SOG ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). La SOG debe contener el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua, como describe la Organización Mundial de la Salud (OMS)*
o
HbA1c $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)
o
Glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) en paciente con síntomas de hiperglucemia o con crisis hiperglucémica

* Si no existe hiperglucemia inequívoca, se precisan dos resultados anormales de la misma muestra o de dos muestras diferentes.

Por otro lado, la ADA propone unos criterios diagnósticos para los estados de prediabetes, expuestos en la tabla 4.

Tabla 4. Criterios para el diagnóstico de prediabetes (ADA 2020)

Criterios para el diagnóstico de prediabetes
GBA: Glucemia basal de 100 mg/dL (5,6 mmol/L) a 125 mg/dL (6,9 mmol/L)*
o
TAG: Glucemia plasmática a las 2 horas de una SOG de 75 g de 140 mg/dL (7,8 mmol/L) a 199 mg/dL (11,0 mmol/L)*
o
HbA1c 5.7-6.4% (39-47 mmol/mol)*

* Para todas ellas es continuo el riesgo, va más allá del límite inferior de la normalidad y es muy superior en el límite mayor del intervalo.

Hay que tener en cuenta que la OMS y otras organizaciones, definen como punto de corte para la GBA 110 mg/dL (6,1 mmol/L) en lugar de 100 mg/dL (5,6 mmol/L) como establece la ADA.

Existen diferentes sistemas de clasificación pronóstica para la DM, y en concreto para las gestantes con DM, la más extendida es la clasificación establecida por Priscilla White en 1949 (White 1949). Este sistema establece categorías de diabetes en el embarazo designadas alfabéticamente según la edad de inicio de la enfermedad, su duración y la presencia o ausencia de complicaciones vasculares. El sistema de clasificación original se sometió a varias revisiones, cada una de las cuales aumentó progresivamente en detalle y complejidad. Los autores e instituciones individuales han modificado las clases, dando como resultado clases con letras idénticas que tienen diferentes definiciones. (White 1965, White 1972, White 1978, Hare y White 1980, Freinkel y Metzger 1985, ACOG 1986).

Los datos recientes demuestran que, aunque la enfermedad vascular sigue estando significativamente asociada con algunos resultados maternos y perinatales adversos, no existen diferencias significativas entre las mujeres que tienen diabetes pregestacional en comparación con su asignación a las clases de White (Cormier et al. 2010).

A pesar del boletín del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) de 1994, que sugería que el sistema de clasificación de White era menos útil (ACOG 1994), la clasificación de White continúa siendo el principal instrumento para clasificar y graduar la evolución de la enfermedad en la con DMPG, y permite comparar con la mayoría de los estudios publicados al respecto. En nuestro centro se emplea la clasificación de White modificada, tal y como se expone en el Anexo 3.

El sistema actual de clasificación de la diabetes de la ADA contiene cuatro categorías claramente definidas y mutuamente excluyentes (ADA 2020). La asignación a uno de los tres primeros (tipo 1, tipo 2 y otros) se basa en la patogenia de la enfermedad. La asignación a la cuarta categoría, diabetes gestacional, se limita a aquellas mujeres cuya intolerancia a la glucosa fue diagnosticada por primera vez durante el embarazo, excluidas las mujeres que cumplen criterios para la diabetes manifiesta (es decir, tipos 1 o 2). La adición de una nota (p. ej., retinopatía, nefropatía, hipertensión) a la clase de la paciente pondría sobre aviso a los sanitarios de las complicaciones que requieren una evaluación adicional y un posible tratamiento durante el embarazo (Sacks y Metzger 2013).

1.2.4. TRATAMIENTO

1.2.4.1. Recomendaciones físicas y dietéticas. Programas de educación diabetológica

La primera medida a realizar en mujeres con DM va ligada a los consejos sobre los hábitos de vida, incluidos aquellos relativos a la alimentación y al ejercicio físico.

Aunque existen unos estándares universales, estas prescripciones deben ser individualizadas en relación del tipo de DM, el tratamiento, las comorbilidades asociadas o las preferencias de la paciente, además de tener en cuenta su capacidad para seguir dichas recomendaciones. Aquí es muy importante la adherencia de la paciente, teniendo que ser reforzada durante todo el seguimiento, ya que de ello depende el control metabólico, y por tanto la aparición de complicaciones maternas y obstétricas.

Estas recomendaciones han de realizarse preferentemente ya en el periodo pregestacional, aunque es importante hacer hincapié en su cumplimiento durante el embarazo.

Dieta

La dieta (terapia nutricional) no se basa únicamente en una serie de indicaciones dietéticas, sino en un cambio a nivel de diferentes hábitos de vida, para mantener este cambio a largo plazo (Menéndez, Barrio y Novials 2017).

Como se comentó previamente, estas recomendaciones han de ajustarse a cada paciente, teniendo en cuenta el estado nutricional y antropométrico, el control glucémico y las preferencias de la mujer. Esta dieta no ha de ser hipocalórica ni especialmente restrictiva en hidratos de carbono durante el embarazo.

Se recomienda el siguiente reparto nutricional (Peterson y Jovanovic-Peterson 1995, Gunderson 1997, Cánovas et al. 2001):

- *Hidratos de carbono*: 50-60%, con un mínimo del 35-45%.
- *Proteínas*: 12-20% (0,8-1 g/kg peso/día, en nefrópatas 0,6 g/kg/día).
- *Grasas*: < 30% de las calorías totales (<10% grasas saturadas y < 10% poliinsaturadas). Se recomienda también una ingesta de colesterol < 300 mg/día y un aporte de ácidos grasos esenciales > 15-25 g/día (aceite de oliva, cacahuetes, nueces).
- *Micronutrientes*: si la dieta es equilibrada, no es necesario aportar micronutrientes salvo ácido fólico, yodo y en ocasiones hierro.
 - Ácido fólico: según las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Canadiense de Obstetras y Ginecólogos (SOGC) (Wilson et al. 2003), el aporte de ácido fólico debe ser de 4,0 a 5,0 mg/día.
 - Yodo: se recomienda suplementar el yodo (100-200 mcg/día) de forma periconcepcional.
 - Hierro: se realizaría, en caso de ser necesaria, mediante sulfato ferroso a partir de la semana 12 de gestación.
 - Sodio: no es necesaria una restricción estricta de rutina en la gestación.
 - Calcio: aporte de 1.200 mg/día a partir de la alimentación o suplementos.
- *Fibra*: 20-25 g de fibra vegetal/día (similar a la población general)
- *Edulcorantes*: uso permitido aunque restringido.

El ajuste calórico se realizará en relación al IMC de la paciente, según lo recogido en la tabla 5. Además, si partimos de un estatus nutricional adecuado, el incremento calórico se realizará en segundo y tercer trimestre (Knopp et al. 1991). En gestantes obesas ha demostrado beneficio en términos diabetológicos y antropométricos fetales el empleo de dietas calóricamente restrictivas, siempre y cuando esta restricción sea moderada, ya que una dieta de menos de 1.200 kcal/día puede generar cuadros de cetonemia y cetonuria (Peterson y Jovanovic-Peterson 1995, Major et al. 1998).

Tabla 5. Aporte calórico recomendado en función del IMC pregestacional (Modificada de Menéndez, Barrio y Novials 2017 y GEDE 2020)

IMC (kg/m ²)	Aporte calórico recomendado (Kcal/kg de peso real/día)
< 18,5 (bajo peso)	35-40
18,5-24,9 (normopeso)	30-35
25-29,9 (sobrepeso)	25-30
30-39,9 (obesidad tipos I y II)	20-25
≥40 (obesidad tipo III o mórbida)	12-15*

* Sin aportar menos de 1200 kcal/día

En gestantes con DMPG se recomiendan comidas regulares y frecuentes, con una ingesta antes de dormir para evitar las hipoglucemias nocturnas y las cetosis matutinas. En caso de darse, las hipoglucemias se tratan preferentemente con glucosa oral (15-20 g), reevaluando glucemias cada 60 min.

Ejercicio físico

No sólo el ejercicio físico presenta beneficios en la salud de la gestante con DMPG, sino también el aumento de la actividad física habitual, mejorando la sensibilidad a la insulina y aumentando el consumo de glucosa (Colberg et al. 2010a, Colberg et al. 2010b, Colberg et al. 2016). De nuevo es importante individualizar en cada paciente las prescripciones sobre ejercicio físico, limitándose además en caso de aparición de dinámica uterina.

En términos generales se aconseja realizar ejercicio aeróbico moderado con frecuencia (el estándar sería caminar una hora al día), teniendo en cuenta también que las pacientes con DM tipo 1 tienen más riesgo de hipoglucemia durante y tras el ejercicio, por lo que la inclusión del ejercicio en su rutina diaria ha de ser progresiva.

Se desaconseja realizar ejercicios “de impacto” (saltar, correr) en personas obesas, de edad avanzada, o con problemas articulares o relacionados con la progresión de su enfermedad (como el pie diabético).

Existen unas pautas para evitar complicaciones:

- Según la glucemia objetivada antes de la realización de ejercicio se aconseja lo siguiente:
 - Glucemia < 100 mg/dL: suplemento de 10-20 g de hidratos de carbono antes del ejercicio.
 - Glucemia 100-180 mg/dL: ejercicio de forma normal.

- Glucemia > 250 mg/dL: descartarse la existencia de cetonuria mediante la valoración de cuerpos cetónicos. En caso de existir no se recomienda la realización de ejercicio físico.
- Se recomienda modificar la dosis de insulina cuando el ejercicio supera los 30 minutos, en función de su duración e intensidad y siempre que este se realice en las 2-3 horas tras la administración de insulina rápida o 4-6 horas tras insulina regular.

Programas de educación diabetológica

La educación diabetológica es un proceso multidisciplinar, en el que, de forma estructurada, se le aportan una serie de pautas y conocimientos a los pacientes para hacerles conscientes de su enfermedad, siendo capaces finalmente de adaptarse a los cambios en su vida (Millán, Rioja y Muñoz 2015).

Los objetivos del programa son:

- Obtener una óptima calidad de vida.
- Fomentar el autocuidado, aumentando adherencia al tratamiento.
- Vigilar los factores de riesgo.
- Identificar y tratar complicaciones agudas y crónicas, y reducir costes ligados a las mismas.
- Integración social y laboral.
- Reducir la morbilidad y mortalidad de la enfermedad.

1.2.4.2. Tratamiento médico

Ha de realizarse en cualquier forma de DMPG:

- **DMPG tipo 1:** ya están en tratamiento con insulina desde antes de la gestación.
- **DMPG tipo 2** que requiriesen tratamiento farmacológico previo a la gestación o las que durante la gestación presenten un control glucémico inadecuado. Si realizaban tratamiento con antidiabéticos orales se suspenderán y se iniciará insulino terapia.

Insulinización

La insulina es una hormona que favorece el empleo de glucosa en los tejidos periféricos, además de inhibir la gluconeogénesis hepática, por lo que presenta un efecto hipoglucemiante. Desde los extractos de insulina iniciales hasta los modernos análogos de insulina actuales, las diferentes formulaciones han mejorado la farmacocinética del tratamiento.

Para cualquier tipo de DMPG la insulino terapia es el tratamiento de elección, ya que no atraviesa la barrera placentaria, y su empleo consigue disminuir la mortalidad materna y perinatal (Menéndez, Barrio y Novials 2017).

Al inicio de la gestación aumenta la sensibilidad a la insulina, por lo que disminuyen los requerimientos. Esta situación cambia al final del segundo trimestre y en tercer trimestre, compensándose mediante un aumento de secreción. Además, el feto aumenta el consumo de glucosa durante el embarazo, lo que da lugar a glucemias más bajas cuanto más avanza la gestación.

Tipos de insulina

Actualmente se emplean tanto insulinas biosintéticas como análogos de insulina.

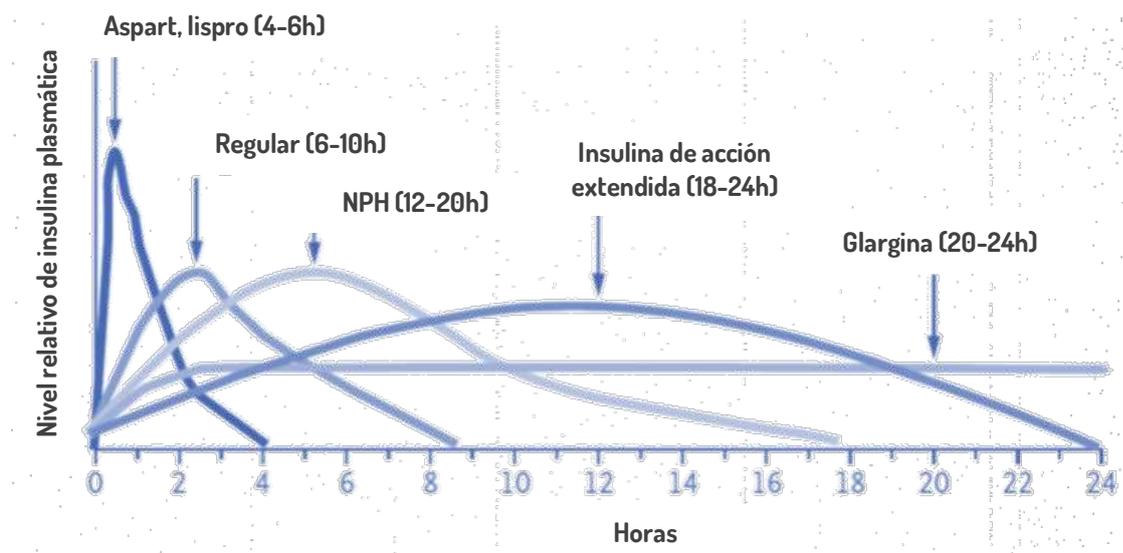
Los principales tipos de insulina se encuentran resumidos en la tabla 6 y figura 2 (Gabbe y Graves 2003, Menéndez, Barrio y Novials 2017, Molinet et al. 2018):

- Análogos de insulina de acción ultrarrápida (lispro, aspart y glulisina): inicio de acción más rápido y una menor duración que los demás grupos. Glulisina está contraindicada en el embarazo.
- Insulinas de acción rápida (insulina recombinante humana: rápida, regular o cristalina): inicio de acción rápido, aunque algo más lento que las anteriores y una mayor duración. Con ellas, la paciente debe administrarse la insulina 20-30 minutos antes de comer.
- Insulinas de acción intermedia [Insulina sofánica o protamina neutra hagedorn (NPH) e insulina protamina neutra lispro (NPL)]: la retrasar su absorción, prolongando con ello el efecto.
- Análogos de insulina de acción lenta (glargina, detemir y degludec): se emplean como insulinas basales.
 - Glargina: se administra una vez al día, de elección por la noche.
 - Detemir: se administra dos veces al día, normalmente por la mañana (antes del desayuno) y por la noche (antes de la cena o al acostarse).
 - Degludec: es la más reciente y presenta un perfil de acción ultralento (>24h). Se administra también una vez al día.
- Formulaciones premezcladas o insulinas bifásicas. Combinan una insulina rápida o ultrarrápida con una de acción intermedia o prolongada (30/70, 25/75, 50/50, 70/30).

Tabla 6. Tipos de insulina (Modificada de Gabbe y Graves 2003, Molinet et al. 2018)

Tipo		Inicio de acción*	Pico de acción*	Duración*	Nombre comercial	
Análogos de insulina de acción ultrarrápida	Lispro	1-15 min	30-90 min	3-6 h	Humalog® (pen, viales)	
	Aspart o aspártica	1-15 min	30-90 min	3-6 h	NovoRapid® (Flexpen)	
	Glulisina	1-15 min	30-90 min	3-6 h	Apidra®	
Insulinas de acción rápida	Insulina recombinante humana (rápida, regular o cristalina)		30-60 min	2-4 h	6-10 h	Actrapid® (Innolet, viales) Humulina regular® (Viales)
Insulinas de acción intermedia o prolongada	Acción intermedia	NPH	1-3 h	5-7 h	12-20 h	Insulatard® (Flexpen, Innolet, viales) Humulina NPH® (Pen, viales)
		NPL	1-3 h	5-7 h	18-24 h	Humalog NPL pen®
	Análogos de acción prolongada	Detemir	1-3 h	Pico mínimo a las 8-10 h	18-24 h	Levemir® (Flexpen, Innolet)
		Glargina	1-3 h	No presenta	20-24 h	Lantus® (Optiset, viales, cartuchos) Toujeo®
		Degludec	1-6 h	No presenta	36-40 h	Tresiba® (Flexpen)
Formulaciones premezcladas o bifásicas	Regular 30% + NPH 70%		30 min	2-8 h	12-24 h	Humulina 30:70® (Pen, viales) Mixtard 30® (Innolet, viales)
	Lispro 25% + NPL 75%		15 min	1-8 h	24 h	Humalog Mix 25 pen®
	Lispro 50% + NPL 50%		15 min	1-8 h	24 h	Humalog Mix 50 pen®
	Aspart 30% + Aspart-Protamina 70%		10-20 min	1-3 h	24 h	NovoMix 30 Flexpen®
	Aspart 50% + Aspart-Protamina 50%		10-20 min	1-3 h	24 h	NovoMix 50 Flexpen®
	Aspart 70% + Aspart-Protamina 30%		10-20 min	1-4 h	14-24 h	NovoMix 70 Flexpen®

* Los tiempos son aproximados y varían según los autores; se han estimado para la vía subcutánea y pueden variar en cada individuo, según la dosis administrada, el sitio de inyección y el filtrado glomerular.

Figura 2. Perfiles farmacocinéticos aproximados de insulina humana y análogos de insulina (Hirsch 2005)

Pautas de administración y dosis de insulina

El objetivo del tratamiento es conseguir un óptimo control glucémico (definido por la determinación de Hb1Ac) para disminuir las complicaciones sin incrementar el riesgo de hipoglucemias.

Existen diferentes pautas o modalidades para la administración de la insulina:

- Pauta de tratamiento convencional: administrar 1-2 inyecciones diarias de insulina de acción intermedia, prolongada o formulaciones premezcladas. Dosis: 2/3 por la mañana (antes del desayuno) y 1/3 por la noche (antes de la cena o al acostarse), ajustando la dosis según el control glucémico.
- Pautas de tratamiento intensificado:
 - *Inyecciones subcutáneas múltiples o esquema bolo-basa*: administrar insulina de acción intermedia o prolongada en 1-2 inyecciones diarias para mantener la insulinemia basal junto con insulina de acción rápida o ultrarrápida antes de cada comida para controlar el pico de insulina postprandial.
 - *Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI)*: administrar insulina de acción rápida o ultrarrápida mediante una bomba conectada a un catéter en el tejido subcutáneo [bomba de infusión continua de insulina (BICI)] (Figura 3).

Figura 3. Bomba de infusión continua de insulina



La bomba de insulina (1) tiene un compartimiento con un reservorio (2) en el que se introduce la insulina. Esta se administra a través de un equipo de infusión (3) que se introduce en el cuerpo mediante el insertador (4) y la infusión se realiza a través de un pequeño tubo flexible llamado cánula, que se inserta justo debajo de la piel. El equipo de infusión y el reservorio están conectados por un tubo pequeño, pudiendo conectarse y desconectarse con facilidad si es necesario. Imagen de: <https://www.medtronic-diabetes.com/es/sobre-la-diabetes/terapia-con-bomba-de-insulina>

Aunque requerirá de ajustes a lo largo de la gestación, en gestantes con DMPG la dosis de insulina será la empleada previamente a la gestación, manteniéndose el tratamiento farmacológico tras el parto, pudiendo volver al tratamiento con antidiabéticos orales aquellas con DMPG tipo 2 que los empleasen antes del embarazo.

En las pacientes hospitalizadas la insulina también será el fármaco de elección.

La insulina debe considerarse el fármaco de elección en las pacientes hospitalizadas. En ellas deben cumplirse los siguientes aspectos:

Vías de administración

- Vía subcutánea (de elección): es posible administrar en diferentes regiones (muslo, abdomen, región glútea o deltoidea), aunque debe existir rotación entre los mismos e incluso dentro de la misma región. Se recomienda coger un pliegue de piel evitar la inyección intramuscular.
- Vía intravenosa: reservada para la administración de insulina rápida en situaciones concretas (descompensaciones hiperglucémicas agudas, coma cetoacidótico, intervenciones quirúrgicas...), estando contraindicada para otras insulinas.

Sistemas de administración

- Monodosis.
- Multidosis o de dosis precargada.
- Bombas de insulina (BICI): dispositivos externos programables mediante los que se puede administrar insulina rápida o ultrarrápida continuamente o en bolos durante todo el día.

Efectos secundarios de la insulina

- Hipoglucemia: determinar la glucemia capilar y actuar según el resultado:
 - Glucemia < 60 mg/dL: tomar un vaso de leche o zumo de fruta y repetir la determinación de glucemia en unos 35 minutos.
 - Glucemia < 40 mg/dL: tomar 10 g de azúcar y repetir el control en 15 minutos.
 - Paciente inconsciente: administrar 1 mg de glucagón vía subcutánea y/o suero glucosado al 10%.
- Alergia a la insulina: desde hipersensibilidad inmediata local en el sitio de inyección hasta una reacción anafiláctica.
- Lipodistrofia: se recomienda rotar el sitio de inyección para disminuir su incidencia.
- Resistencia a la insulina: muy infrecuente (<0,1%).
- Edema insulínico.
- Presbicia insulínica: se resuelve espontáneamente en 2-4 semanas y no precisa corrección óptica.
- Efecto Somogyi: incremento de la glucemia basal por una elevación de las hormonas contrarreguladoras en respuesta a una hipoglucemia nocturna. Si se sospecha, se debe reducir la dosis de insulina para evitar la hipoglucemia nocturna.
- Fenómeno del alba: aumento de la glucemia a primera hora de la mañana, secundario a la secreción de GH nocturna o al ritmo circadiano del cortisol.

Recomendaciones para las pacientes

Los siguientes consejos resultan de interés para aquellas pacientes con insulino terapia (Tabla 7) (Molinet et al. 2018).

Tabla 7. Recomendaciones para pacientes con insulino terapia

Recomendaciones para pacientes con insulino terapia
<ul style="list-style-type: none"> • Comprobar que la insulina es la prescrita. • Agitar suavemente el bolígrafo hasta conseguir la uniformidad del líquido que contiene. • Situar el capuchón para que el 0 se encuentre frente al indicador de la dosis y moverlo hasta situarlo frente a la dosis objetivo. En caso de haber seleccionado una dosis incorrecta, debe girarse en el sentido contrario. En cada nuevo bolígrafo hay que desechar una primera dosis de 4-6 unidades.

- Retirar el capuchón y colocar la aguja. Esta última se cambiará cada 4-5 pinchazos o si existe más dolor de lo habitual con la punción.
- Antes de inyectar debe asegurarse una correcta higiene de la zona, aunque no es necesario el empleo de alcohol. En caso de que se use debe dejarse evaporar.
- Administrar vía subcutánea de forma perpendicular al tejido, tomando un pliegue de piel. Es aconsejable administrarla cada día en un sitio diferente.
- Presionar el pulsador por completo para inyectar toda la insulina, manteniendo la aguja bajo la piel unos 10 segundos. No masajear la zona tras la inyección.
- No utilizar la insulina si la solución no es clara e incolora como el agua.
- Conservar los envases en el frigorífico (2-8 °C) hasta que se vayan a utilizar. Una vez abierto, mantener a temperatura ambiente (< 25 °C) para disminuir el dolor con el pinchazo. Se puede utilizar hasta un máximo de 28 días. En los viajes se deben evitar los cambios de temperatura, para ello se recomienda usar un termo.

Antidiabéticos orales y terapia farmacológica no insulínica

Clasificamos los antidiabéticos orales (ADO) en los siguientes grupos (Alpañés et al. 2014, Menéndez, Barrio y Novials 2017):

- Sulfonilureas (glibenclamida, glipizida, gliclazida, glimepirida): estimulan la secreción mantenida de insulina al unirse a un receptor de la célula β [canal de potasio sensible a adenosín trifosfato (ATP)]. Están contraindicadas en DM tipo 1 por la ausencia de reserva pancreática de insulina.
- Metiglinidas (repaglinida, nateglinida): estimulan la secreción aguda de insulina por su unión a un receptor de la célula β (canal de potasio sensible a ATP). Se emplean para controlar la glucemia postprandial. Están contraindicadas en pacientes con hepatopatía grave, embarazo e hipersensibilidad al fármaco.
- Biguanidas (metformina): disminuyen la resistencia hepática a la insulina y con ello la gluconeogénesis, potencian la acción de la insulina a nivel periférico y disminuyen la absorción intestinal de glucosa. Es el tratamiento de elección en diabéticos tipo 2, además de mejorar el estilo de vida.
- Inhibidores de glucosidasas (acarbosa, miglitol): inhiben de forma transitoria las α -glucosidasas intestinales. Se emplean para el control de glucemia postprandial, aunque con una eficacia limitada.
- Tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona): disminuyen la resistencia de insulina a nivel periférico (músculo y tejido adiposo) mediante su unión al receptor activado por la proliferación de peroxisomas (PPAR) γ .
- Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina): incrementan la vida media plasmática del péptido similar al glucagón tipo-1 (GLP-1) endógeno mediante la inhibición de la enzima responsable de su degradación (DPP-4).

- Agonistas del receptor de GLP-1 de corta acción (exenatida, lixisenatida): funcionan puntualmente sobre los receptores del GLP-1 endógeno.
- Agonistas del receptor de GLP-1 de larga acción (liraglutida, exenatida LAR, albiglutida, dulaglutida): actúan de forma mantenida sobre los receptores del GLP-1 endógeno. Menos efecto en el vaciado gástrico que los de acción corta.
- Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) (dapagliflozina, canagliflozina): incrementan la excreción renal de glucosa mediante la inhibición de SGLT-2 de los segmentos S1 y S2 del túbulo proximal renal.

En principio los ADO deben evitarse en el embarazo ya que atraviesan la barrera placentaria y no se conoce su efecto sobre el feto a largo plazo. Se reservan para pacientes no aptas al tratamiento con insulina. En estos casos, el antidiabético de elección sería la metformina (850 mg), comenzando con 1 comprimido diario por la noche durante una semana y aumentando posteriormente 1 comprimido cada 12 horas (dosis máxima 2500-3000 mg/día en 2-3 tomas).

1.2.4.3. Monitorización glucémica. Seguimiento analítico y objetivos de glucemia

El objetivo del control metabólico en el embarazo es conseguir la normoglucemia durante el mismo para disminuir el riesgo de complicaciones, con valores de glucemia similares a la gestante sin diabetes, evitando las hipoglucemias (GEDE 2020).

Se recomienda la realización al menos 3 glucemias capilares preprandiales al día, 3 postprandiales diarias y 1 determinación nocturna (sobre las 4 h de la madrugada), según necesidades. Para aquellas pacientes con monitorización continua de glucosa tipo FLASH o a tiempo real durante el embarazo, deben tener en cuenta el tiempo en rango (TIR), en el que deberían estar las glucemias de las gestantes obtenidas mediante sensor, así como el tiempo bajo rango (TBR) y el tiempo por encima de rango (TAR).

Los objetivos del control metabólico en diabéticas pregestacionales quedan recogidos en la tabla 8. Además, también se debe evitar la aparición de cetonuria e hipoglucemias.

Tabla 8. Objetivos del control metabólico en diabéticas pregestacionales (adaptado de GEDE 2020)

	HbA1c	Glucemia basal o preprandial	Glucemia postprandial (1h)	Glucemia postprandial (2h)
Objetivo	< 6,5% (4,8-5,7% ó 29-38,8 mmol/mol)	70-95 mg/dl (3,9-5,3 mmol/L)	100-140 mg/dl (5,0-7,8 mmol/L)	90-120 mg/dl (5,0-6,7 mmol/L)
	TBR < 54 mg/dl	TBR < 63 mg/dl	TIR (63-140 mg/dl)	TAR (> 140 mg/dl)
DMPG tipo 1	< 1% de las lecturas < 15 minutos hora	< 5% de las lecturas < 1 hora	> 70%	< 25% < 6 horas
DMPG tipo 2	El TIR debería ser aún mayor en pacientes con DMPG tipo 1, sin poder precisar valores óptimos			

También se recomienda la realización en el embarazo de:

- Análisis de cetonuria basal si glucemia > 200 mg/dL y/o patología intercurrente en la gestante.
- Valoración de HbA1c cada 4-8 semanas. Es aconsejable mantener valores de HbA1c de 4,8-5,7% (29-38,8 mmol/mol) o lo más próxima a la normalidad sin hipoglucemias severas.

A pesar de que el valor de HbA1c se erige actualmente como el estándar para establecer el control glucémico, existe un interés creciente en otros marcadores a corto plazo no tradicionales, ya que el valor de HbA1c presenta ciertas carencias: refleja el estatus de control glucémico durante los 2-3 meses anteriores, un período prolongado en el embarazo, y parece estar afectado por los estados de deficiencia de hierro comunes en mujeres embarazadas no diabéticas y diabéticas (Hashimoto et al. 2010, Mendes et al. 2019).

En este sentido, la fructosamina proporciona información durante las 2 a 4 semanas previas (Cohen y Herman 2014). Se emplea esencialmente en gestantes en las que se cree que la HbA1c refleja de forma inexacta el control glucémico, como las mujeres con las hemoglobinopatías y la enfermedad renal grave (Ribeiro, Macedo y Raposo 2016). A día de hoy existen muy pocos estudios que intenten evaluar una posible asociación entre este marcador y los resultados neonatales (Reis et al. 2010; Delgado et al. 2011).

Otro marcador de interés pueden ser la albúmina glucosilada, que refleja los niveles de glucosa en sangre en las 2 a 3 semanas anteriores y no se ve afectado por el metabolismo de la hemoglobina o los estados de deficiencia de hierro (Huang et al. 2015).

1.2.5. REPRODUCCIÓN ASISTIDA Y DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL

1.2.5.1. Efecto de la diabetes mellitus en la fertilidad

La esterilidad e infertilidad suponen un importante problema en los países desarrollados. en España aproximadamente un 15% de parejas en edad reproductivas presentan esterilidad, y una de cada seis parejas que requieren técnicas de reproducción asistida (TRA) (Agbaje et al. 2007, Matorras et al. 2011). Las enfermedades sistémicas pueden afectar a la fertilidad, sobre en los casos en los que no existe un buen control de la enfermedad (Bajo y Coroleu 2009).

Las pacientes con DM tipo 1 presentan diferentes alteraciones a nivel ginecológico, ocasionando disfunciones en su desarrollo puberal, ciclos menstruales, fertilidad y edad de la menopausia (Codner, Merino y Tena-Sempere 2012). Esto se relaciona con situaciones de hipogonadismo hipogonadotrópico (Djursing et al. 1982, Griffin et al. 1994, Codner, Merino y Tena-Sempere 2012), describiéndose una mayor prevalencia de irregularidad menstrual y amenorrea secundaria en pacientes diabéticas con respecto a la población general (8,2% vs 2,8%) (Kjaer et al. 1992).

Existen diferentes hipótesis que justifican este fenómeno. En primer lugar, la DM tipo 1 puede dar lugar a un hipercortisolismo crónico, hiperactivando el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, que a su

vez inhibe el eje hipotalámico-hipofisario-ovárico causando amenorrea (Berga, Daniels y Giles 1997). Por otro lado, la hiperglucemia crónica puede resultar neurotóxica sobre neuronas productoras de GnRH (Volpi et al. 1998, Pal et al. 2007).

Las pacientes diabéticas, sobre todo aquellas con DM tipo 2, presentan una mayor incidencia de hiperandrogenismo, SOPQ y aumento de peso excesivo, lo cual se relaciona también con alteraciones a nivel reproductivo. A pesar de que el hiperandrogenismo se ha asociado clásicamente a DM tipo 2, existe cada vez más evidencia su asociación a la DM tipo 1 (Codner y Escobar-Morreale 2007). Las pacientes jóvenes con DM tipo 1 presentan con una mayor frecuencia hiperandrogenismo y oligomenorrea con respecto a la población general (Codner, Merino y Tena-Sempere 2012), apareciendo el SOPQ en casi una de cada cuatro mujeres con DM tipo 1 (Escobar-Morreale y Roldán-Martín 2016).

Además, el retraso en la edad para ser madre presenta un impacto superior en las pacientes diabéticas, al presentar una edad a la menopausia inferior a la de la población general (Dorman et al. 2001), y una reserva ovárica también disminuida (Soto et al. 2009). En el estudio de Dorman et al. se compararon 143 mujeres con DM tipo 1 con sus hermanas no diabéticas (n=186) y un grupo control no emparentado (n=160), observando en las pacientes más irregularidades menstruales antes de los 30 años (45.7%, 33.3% y 33.1%, respectivamente, $p=0.04$) y una edad de menopausia de significativamente inferior a los grupos control (41.6 años, 49.9 años y 48 años respectivamente, $P=0.05$); esto supondría una disminución de un 17% en los años de vida fértil. Sin embargo, estudios posteriores no mostraron una edad de menopausia más temprana en pacientes con diabetes tipo 1 sin complicaciones (Sjöberg et al. 2011).

1.2.5.2. Selección de pacientes para TRA y efecto del control metabólico

La mayoría de las series existentes evidenciado un menor número de embarazos y nacimientos vivos en mujeres con DM tipo 1, asociándose posiblemente con la presencia de complicaciones relacionadas con la diabetes o con una elección voluntaria por parte de estas mujeres (Pedersen et al. 1994, Jonasson et al. 2007, Whitworth et al. 2011, Codner, Merino y Tena-Sempere 2012). La DM tipo 1 es un estado de estrés metabólico que representa un desafío para la función reproductiva, siendo clave un óptimo control glucémico.

Desde el punto de vista reproductivo, un buen control metabólico puede favorecer la adecuada ovulación y permitir una estimulación ovárica óptima durante el ciclo de TRA. Optimizar el control metabólico ($HbA1c < 6\%$) desde la etapa preconcepcional permite regular la función ovárica y favorecer la concepción natural o mediante TRA, además de su impacto en la aparición de complicaciones durante la gestación (Kinsley 2007). Por tanto, un buen control metabólico es clave para un buen resultado obstétrico (Taylor 2002, Jonasson et al. 2007).

Cuando una paciente con DM presenta problemas reproductivos, es fundamental evaluar y seleccionar cuidadosamente aquellas a las que se les ofrecerá someterse a TRA, mediante un asesoramiento multidisciplinar, y teniendo en cuenta aquellas situaciones que pueden contraindicar

de forma absoluta o relativa la gestación. En la tabla 9 se resumen las contraindicaciones generales para un ciclo de TRA, basadas en lo expuesto en el Artículo 3, punto 1 de la Ley 14/2006, en la que se obliga a no realizar TRA si existe riesgo grave para la salud, física o psíquica de la mujer (SAS 2019a).

Dentro de las contraindicaciones relativas encontramos la DM cuando se asocia a circunstancias que desaconsejan el embarazo (nefropatía grave, cardiopatía isquémica, retinopatía proliferativa grave con mal pronóstico visual, neuropatía autonómica grave y/o HbA1c > 10%). Por ello, las mujeres con DM han de realizar a una exploración general y oftalmológica antes de la TRA para descartar estas situaciones.

Una vez establecida la ausencia de contraindicaciones, se le debe exponer a la paciente el riesgo de la TRA y de la gestación sobre su patología. Además, la paciente debe ser consciente del aumento de riesgo de gestación múltiple (25%), que asocia a su vez más riesgo de presentar complicaciones hipertensivas, progresión de la retinopatía si la hubiese, así como mayor riesgo de parto prematuro. Una gestación gemelar puede incrementar los requerimientos de insulina respecto a gestaciones únicas (Callesen et al. 2012).

Durante la realización de un ciclo de TRA la obesidad se asocia a la obtención de menos ovocitos y de peor calidad, además de una menor receptividad endometrial para la realización de la transferencia. Por ello, en muchos centros de reproducción asistida, superado un determinado dintel IMC no se realiza la TRA; en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) se realizará cuando el IMC sea mayor de 19 y menor de 30 kg/m² (SAS 2019a). En mujeres diabéticas con insuficiencia ovárica prematura (IOP) puede contemplarse la ovodonación para la obtención de gametos.

Tabla 9. Contraindicaciones médicas para las TRA (Taylor 2002)

Contraindicaciones absolutas
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión pulmonar • Estenosis mitral severa • Estenosis aórtica severa • Insuficiencia cardíaca severa • Insuficiencia renal severa • Insuficiencia hepática severa • Enfermedad pulmonar restrictiva severa (capacidad vital forzada < 1L) • Terapia farmacológica citotóxica (metotrexate, ciclofosfamida, etc.) • Enfermedad avanzada por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
Condiciones que pueden revelar contraindicaciones relativas o absolutas
<ul style="list-style-type: none"> • DM • HTA • Síndrome de Marfan • Trombofilia y trombosis • Prótesis valvular cardíaca • Hemofilia y trastornos hemorrágicos • Epilepsia • Fibrosis quística • Lupus eritematoso sistémico/síndrome antifosfolípido • Anemia falciforme

1.2.6. CRIBADO COMBINADO DE PRIMER TRIMESTRE EN GESTANTES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL

1.2.6.1. Marcadores de riesgo de cromosopatías

Al igual que para la gestante no diabética, disponemos de marcadores bioquímicos y ecográficos determinados para el momento de la gestación en el que nos encontremos (Lerma 2015) (Tabla 10).

Tabla 10. Marcadores bioquímicos y ecográficos de cromosopatías

	Marcadores bioquímicos	Marcadores ecográficos
Primer trimestre	Fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (β hCG) Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)	Translucencia nucal (TN) Marcadores secundarios (hueso nasal, onda de velocidad de flujo del conducto venoso, regurgitación tricuspídea, ángulo frontomaxilar e higroma quístico)
Segundo trimestre	β hCG Alfafetoproteína (AFP) Estríol no conjugado (α E3) Inhibina A	Pliegue nucal (≥ 6 mm) Hipoplasia nasal (≤ 2.5 mm) o ausencia de hueso nasal Fémur o húmero cortos ($< p5$) Foco hiperecogénico intracardiaco Ectasia piélica (< 20 semanas: ≥ 4 mm; 20-29 semanas > 5 mm; > 30 semanas: > 7 mm)

1.2.6.2. Estrategias de cribado de cromosopatías

Mediante el cribado de cromosopatías conseguimos calcular el riesgo de cada gestante para diferentes trisomías, esencialmente centrado en el cribado de primer trimestre de trisomía 21, a partir de los marcadores ecográficos y bioquímicos antes descritos, basándonos en el riesgo a priori ligado a la edad materna. Para ello, existen diferentes estrategias de cribado, con un rendimiento dispar (Tabla 11).

Recientemente se ha dado un cambio de paradigma mediante la incorporación del test de ADN fetal libre circulante en sangre materna como estrategia de cribado; a pesar de su gran rentabilidad, su precio impide actualmente su universalización, empleándose en la mayoría de centros como estrategia de cribado contingente para evitar pruebas invasivas en situaciones de alto, o para captar gestantes con riesgo intermedio. Este test se basa en el análisis del ADN libre total circulante (ADN-lc) en el plasma materno, del que aproximadamente un 10% es de origen placentario (no estrictamente fetal), y su resultado requiere confirmación mediante una prueba invasiva.

Tabla 11. Rendimiento de los diferentes métodos de cribado (Adiego et al. 2018)

MÉTODO DE CRIBADO	TD (%)	TFP (%)
EM	30	5
Primer trimestre		
EM + TN fetal	75-80	5
EM + β hCG + PAPP-A séricas	60-70	5
EM + TN fetal + β hCG + PAPP-A séricas	85-95	5
Cribado combinado + hueso nasal o flujo tricuspídeo o flujo en el ductus venoso	93-96	5
Segundo trimestre		
EM + AFP + hCG séricas (test doble)	55-60	5
EM + AFP + β hCG séricas (test doble)	60-65	5
EM + AFP + hCG + uE3 (test triple)	60-65	5
EM + AFP + β hCG + uE3 (test triple)	65-70	5
EM + AFP + hCG + uE3 séricas + inhibina A séricas (test cuádruple)	65-70	5
EM + AFP + β hCG + uE3 séricas + inhibina A séricas (test cuádruple)	70-75	5
EM + TN fetal + hCG + PAPP-A séricas (11-13 semanas) + test cuádruple	90-94	5
Primer, segundo o tercer trimestre		
Análisis de ADN-Ic en sangre materna	>99	>0,1

TD, tasa de detección; TFP, tasa de falsos positivos; EM, edad materna;

1.2.6.3. Programa Andaluz de Cribado de Anomalías Congénitas

En 2009 se creó el Programa Andaluz para el Cribado de Anomalías Congénitas (PACAC) mediante una plataforma centralizada que da soporte informatizado al programa. Este sistema permite ofrecer a las gestantes un cálculo de riesgo en primer y segundo trimestre para las aneuploidías más frecuentes, integrando además información sobre la ecografía morfológica de semana 20 (SAS 2019b). Admite integrar los datos demográficos, ecográficos, bioquímicos y clínicos de la gestante para realizar el cálculo de riesgos y emitir los informes correspondientes gestionando y haciendo seguimiento de todo el proceso de cribado.

1.2.6.4. Cribado de cromosopatías y anomalías congénitas en gestantes diabéticas

Las gestantes con DMPG no presentan un riesgo incrementado de cromosopatías fetales respecto a las no diabéticas, y pueden emplearse estrategias similares de cribado de aneuploidías. Pero en estas gestantes sí está demostrado un incremento de riesgo de anomalías congénitas, siendo

x2-x5 respecto a la población general (Yang et al. 2006, Ornoy et al. 2015, Wei et al. 2019, Wu et al. 2020, Ornoy et al. 2021).

Este riesgo es superior si aparece alguno de los siguientes escenarios: obesidad, mal control glucémico en la etapa periconcepcional (HbA1c en primer trimestre > 7%), biometría fetal menor a la correspondiente por su edad gestacional, polihidramnios, cetoacidosis y/o nefropatía diabética grave.

Además de la ecografía morfológica de cribado, algunos grupos recomiendan la realización de una ecocardiografía fetal de forma precoz (a las 14-16 semanas) y/o una ecografía adicional a las 22-24 semanas, aunque su realización no se encuentra estandarizada en la mayoría de protocolos y centros. Del mismo modo, puede ser recomendable una ecocardiografía funcional en semana 28-32 de gestación, con un nivel similar de evidencia (GEDE 2020).

1.3. DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL: PLANIFICACIÓN DEL EMBARAZO Y MANEJO OBSTÉTRICO

1.3.1. PLANIFICACIÓN DEL EMBARAZO

En las pacientes con DMPG es imperativo obtener un adecuado control glucémico previo a la búsqueda del embarazo, debido a que las malformaciones fetales se han asociado esencialmente con un control glucémico inadecuado durante las 6-8 primeras semanas de embarazo. Hemos de tener en cuenta que la hiperglucemia al inicio de la gestación incrementa la aparición de anomalías congénitas hasta x9 en comparación con las gestantes normoglucémicas (Temple et al. 2002).

La planificación del embarazo ha demostrado ser beneficiosa para las pacientes con DMPG, al poder incidir sobre una serie de factores modificables con impacto en el devenir de la gestación (Earle et al. 2017). Muchas de las complicaciones graves ligadas a la DMPG pueden evitarse implementando el cuidado preconcepcional y la planificación del embarazo (Boulot et al. 2003, Wender-Ozegowska et al. 2005, Temple et al. 2006, Murphy et al. 2010a, Cyganek et al. 2010, Wahabi et al. 2010, Wahabi et al. 2012, Kekäläinen et al. 2016, Scavini y Secchi 2019, Mourou et al. 2021), reduciendo además los costes relacionados con estas complicaciones (Egan et al. 2016, Mourou et al. 2021).

Así mismo, la visita preconcepcional debe servir para evaluar las complicaciones relacionadas con la enfermedad que pueda presentar la madre y ajustar el tratamiento. En base a ello, se recomienda que la gestación esté planificada. No obstante, sólo el 25% de las mujeres con DM planifican el embarazo (Bellart, Pericot y Vinagre 2011).

Para un adecuado control glucémico es fundamental la realización de la visita preconcepcional, realizada habitualmente en el Servicio de Endocrinología, teniendo en cuenta que la optimización del control glucémico debe iniciarse al menos entre 6 y 12 meses antes de la búsqueda de embarazo, siendo este un objetivo habitualmente de difícil consecución.

Es recomendable alcanzar una cifra de HbA1c lo más cercana a la normalidad (< 6,5% o 48 mmol/mol), evitando las hipoglucemias, ya que no hay un umbral por debajo del cual no haya riesgo de malformaciones. Los objetivos de control glucémico durante la etapa preconcepcional son los mismos que durante el embarazo.

Los ítems a recoger en esta primera visita se encuentran resumidos en la tabla 12 (Bellart, Pericot y Vinagre 2011, GEDE 2020).

Tabla 12. Anamnesis durante visita preconcepcional

Ítem	Detalle
Antecedentes familiares y personales	Valorar la existencia de otras enfermedades autoinmunes (hipotiroidismo, enfermedad de Addison, celiacía, etc.)
Antecedentes quirúrgicos	-
Alergias medicamentosas	-
Hábitos tóxicos	-
Antecedentes obstétricos	Valorar la presencia de historia obstétrica desfavorable (abortos, muertes fetales anteparto o intraparto, malformaciones, macrosomas, etc.). En caso de que existan, debería ser valorada por Obstetricia de forma preconcepcional. Es recomendable disponer de una citología reciente negativa.
Historia diabetológica	Tipo de diabetes, tiempo de evolución, grado de control, que incluya analítica con HBA1c y autocontroles de glucemia capilar diarios, educación diabetológica previa, etc.
Complicaciones derivadas de la diabetes	Retinopatía diabética: fondo de ojo reciente. Nefropatía diabética: analítica con función renal (urea, creatinina, filtrado glomerular, iones), ratio microalbuminuria/creatinuria y orina de 24h en caso de que el ratio sea patológico. Neuropatía diabética (sobre todo en mujeres con DMPG de más de 20 años de evolución): presencia de hipoglucemias asintomáticas, gastroparesia, polineuropatía sensitiva o pie diabético. Complicaciones cardiovasculares: cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y/o arteriopatía ocluyente.

En esta visita también se debe realizar una exploración física completa con antropometría (peso, talla, circunferencia abdominal e IMC) y toma de TA.

Es necesario ajustar el tratamiento de la paciente, retirando en aquellas realicen tratamiento con insulino terapia las insulinas no aptas para el embarazo (detemir y glulisina) sustituyéndose por otras que estén permitidas durante el mismo (NPH, glargina, lispro, aspart y regular). En caso de mal control con la pauta de múltiples dosis de insulina, hipoglucemias frecuentes, o fenómeno del alba importante, se puede plantear el cambio a BICI. Las pacientes que realicen tratamiento con ADO deben suspenderlos e iniciar tratamiento con insulina (salvo que la metformina se emplee como inductor de la ovulación).

Es fundamental una adecuada educación diabetológica (realizada habitualmente por parte de enfermería), que incluya realizar recomendaciones dietéticas y de ejercicio físico adecuados a su tipo de diabetes y peso, aumentar la frecuencia de las glucemias capilares y resolver las dudas existentes sobre su tratamiento (GEDE 2020). Además, han de aportarse directrices y recomendaciones en relación a los factores de riesgo cardiovascular:

- Hábito tabáquico: recomendar el abandono, incluso es posible derivar a consulta de deshabituación tabáquica.
- Obesidad: hincapié en medidas higiénico-dietéticas.
- HTA: cambiar la medicación antihipertensiva no apta para el embarazo [inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II)] por aquella permitida.
- Dislipemia: recomendar medidas higiénico-dietéticas y suspender los fármacos hipolipemiantes no permitidos en el embarazo.

A pesar del valor clínico y rentabilidad del cuidado preconcepcional (Peterson et al. 2015), existe una mala captación en algunas comunidades. A día de hoy la mayoría de los embarazos no son planificados, lo que pone a una proporción considerable de mujeres diabéticas en riesgo para resultados obstétricos y perinatales adversos (Murphy et al. 2010b).

1.3.2. MANEJO OBSTÉTRICO

Se individualizará el seguimiento tras la primera visita hasta conseguir los objetivos, siendo la periodicidad por tanto variable entre 2 y 8 semanas.

Podremos aconsejar la búsqueda de embarazo cuando obtengamos un valor de HbA1c inferior al 6,5% en al menos dos controles separados un mes; a partir de este momento recomendaremos la suplementación con ácido fólico (idealmente 4 mg/día, aunque el preparado más cercano es de 5 mg/día) y yodo (200 mcg/día).

Por el contrario, se desaconsejará el embarazo, por el elevado riesgo materno y fetal, en los siguientes supuestos (GEDE 2020):

- Nefropatía grave (creatinina plasmática > 1,5 mg/dL, proteinuria > 3 g/24 horas y/o HTA de difícil control)
- Cardiopatía isquémica
- Neuropatía autonómica grave
- Retinopatía proliferativa grave, con mal pronóstico visual
- HbA1c > 10%

1.3.2.1. Seguimiento diabetológico y obstétrico durante la gestación. Antropometría materna y fetal

A pesar de que existen unos estándares nacionales e internacionales para el seguimiento de la gestante con diabetes mellitus pregestacional, este seguimiento debe individualizarse en relación a las características de la paciente y al control glucémico.

El seguimiento del embarazo de la gestante con DMPG se encuentra actualmente definido por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE), que coordina a profesionales de la SED y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), obteniendo un protocolo que ha sido actualizado en

2020, el cual sirve de base para el seguimiento de nuestras pacientes en consulta de Diabetes y Embarazo (GEDE 2020).

Este seguimiento se encuentra resumido en el anexo 4. Además del mismo, hemos de tener dos aspectos en consideración:

- Revisión oftalmológica: en caso de no disponer de un fondo de ojo reciente (6 últimos meses), se debe realizar uno en primer trimestre y en caso de estar alterado, repetir en segundo y tercer trimestre.
- Revisión nefrológica: es recomendable realizar una determinación de microalbuminuria en cada trimestre de la gestación.

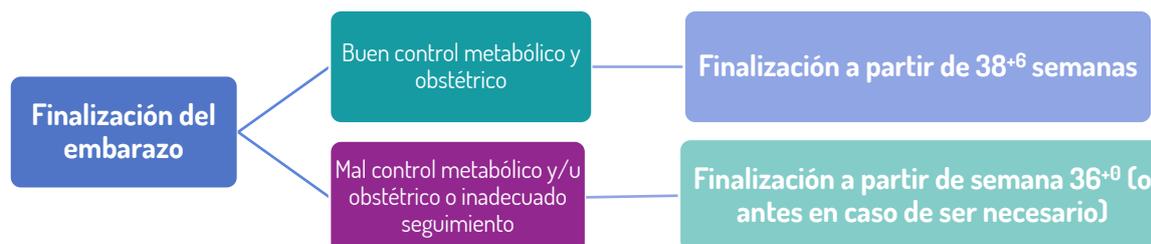
1.3.2.2. Criterios de ingreso hospitalario

- Mal control metabólico de forma absoluta (con cetoacidosis o hipoglucemia grave) o relativo (control metabólico irregular).
- Estados hipertensivos del embarazo mal controlados.
- Nefropatía diabética mal controlada.
- Pielonefritis.
- Otras indicaciones obstétricas: riesgo de pérdida de bienestar fetal, amenaza de parto pretérmino, etc.

1.3.2.3. Finalización del embarazo y vía del parto

La finalización del embarazo en la gestante con DMPG se planteará siguiendo el siguiente esquema (Figura 4), aunque el momento y la vía de finalización se verá influenciado por otros factores como la macrosomía o antecedente de desgarro del esfínter anal de IV grado (GEDE 2020).

Figura 4. Esquema de finalización del embarazo en la gestante con diabetes mellitus pregestacional



Si se finaliza la gestación antes de la semana 34⁺⁶ de gestación, se recomienda la maduración pulmonar fetal (betametasona 12 mg IM cada 24 horas, dos dosis), con el correspondiente ajuste del insulínico:

- Ajustar la pauta según las glucemias
- Administrar dosis correctoras a las 2 horas tras la ingesta con factor de sensibilidad 25-30.
- Administrar perfusión de insulina IV si glucemia > 250 mg/dL en 2 ocasiones y/o cetonuria 3-4+ o cetonemia > 1,5 mmol/L

Según los datos publicados en la revisión Cochrane de 2001, aunque la inducción del parto en mujeres con DMPG reduce el riesgo de macrosomía y la incidencia de distocia de hombros (DH), el riesgo de morbilidad materna o neonatal no se reduce significativamente con respecto a las pacientes no inducidas (Boulvain, Stan y Irion 2001). Una vez indicada, la inducción del parto se llevará a cabo según las condiciones cervicales al igual que en la gestante no diabética.

La vía vaginal del parto será de elección salvo otra circunstancia que la contraindique, aunque se ha descrito una mayor tasa de cesáreas en la gestante diabética (Mackin et al. 2018). El ACOG recomienda considerar una cesárea electiva para prevenir DH ante un peso fetal estimado mayor de 4.500 g en mujeres diabéticas (ACOG 2017).

La retinopatía diabética no contraindica el parto vaginal; no obstante, en sus formas graves se desaconseja la maniobra de Valsalva que puedan desencadenar hemorragias retinianas, recomendando en estos casos abreviar el periodo expulsivo.

1.3.2.4. Insulinoterapia intraparto

El control metabólico durante el parto tendrá como objetivo mantener la glucemia capilar entre 70-110 mg/dL (3,9-6,1 mmol/L) sin cetonuria (GEDE 2020).

Se recomienda administrar:

- Perfusión continua de glucosa [suero glucosado al 5% (SG5%) o suero glucosado al 10% (SG10%) dependiendo de las glucemias, por ejemplo cada 6 horas].
- Insulina de acción rápida por vía intravenosa, preferentemente con bomba de infusión.

En nuestro centro se elaboró en 2016 un Plan Normalizado de Trabajo para el tratamiento intraparto con insulina de la gestante diabética, estableciéndose las pautas que se resumen en la tabla 13 (Chimenea et al. 2016).

Tabla 13. Pauta insulínica intraparto (Plan normalizado de trabajo: Tratamiento Intraparto con Insulina en la Gestante Diabética. Hospital Universitario Virgen del Rocío. 2016)

	Parto vaginal	Cesárea
Se colocarán dos sueros en "Y". Uno de ellos con la dilución de insulina. La insulina utilizada será insulina rapid (100UI, 1ml) y la dilución se realizará de la siguiente manera:	Suero fisiológico 100 ml (sacamos 1ml) y añadimos una ampolla de insulina (100 UI, 1ml): < 70 mg/dl: Infusión de insulina parada 70-90 mg/dl: 1 ml/h (1 UI/h) 91-110 mg/dl: 2 ml/h (2 UI/h) 111-140 mg/dl: 3 ml/h (3 UI/h) 141-170 mg/dl: 4 ml/h (4 UI/h) 171-200 mg/dl: 5 ml/h (5 UI/h) ≥ 201 mg/dl: 6 ml/h (6 UI/h)	Suero fisiológico 100 ml (sacamos 1ml) y añadimos una ampolla de insulina (100 UI, 1ml): < 70 mg/dl: Infusión de insulina parada 70-90 mg/dl: 0,5 ml/h (0,5 UI/h) 91-110 mg/dl: 1 ml/h (1 UI/h) 111-130 mg/dl: 2 ml/h (2 UI/h) 131-150 mg/dl: 3 ml/h (3 UI/h) 151-170 mg/dl: 4 ml/h (4 UI/h) 171-190 mg/dl: 5 ml/h (5 UI/h) ≥ 191 mg/dl: 6 ml/h (6 UI/h). Determinar cuerpos cetónicos.
	El otro suero será un suero glucosado al 5% o al 10% dependiendo de las glucemias. Si la glucemia es >95 mg/dl se usará suero glucosado al 5%. Si las glucemias son <95mg/dl se usará glucosa al 10%, a pasar a 84 ml/h (28 gotas/min).	El otro suero será un suero glucosado al 5% o al 10% dependiendo de las glucemias. Si la glucemia es >95 mg/dl se usará suero glucosado al 5%. Si las glucemias son <95mg/dl se usará glucosa al 10%, a pasar a 84 ml/h (28 gotas/min).

En caso de inducción del parto con prostaglandinas, la gestante mantendrá su pauta de insulina y comidas habitual hasta el inicio del parto o administración de oxitocina. A partir de entonces se dejará a la gestante en dieta absoluta y se continuará con el protocolo de insulino terapia intravenosa intraparto. Durante el proceso se monitorizará el nivel glucémico con glucemias capilares de forma horaria para ajustar las perfusiones. Se recomienda valorar la existencia de cetonuria en cada micción.

Si la glucemia es menor de 70 mg/dl, es necesario parar la infusión de insulina, mantener la infusión de suero glucosado y considerar las normas de tratamiento de la hipoglucemia:

- Parar la infusión de insulina.
- Administrar Glucosa al 50%:
 - Con la paciente consciente: 25 ml de Glucosa al 50%.
 - Con la paciente inconsciente: 50 ml de Glucosa al 50%.
- Hacer glucemia capilar cada 20 minutos y repetir la administración de 25 ml de glucosa al 50% si glucemia permanece < 60 mg/dl.

- Reinstaurar la perfusión de insulina si la glucemia es > 70 mg/dl en dos determinaciones, según el algoritmo indicado.
- Si la glucemia es mayor de 200 mg/dl, hay que hacer glucemia cada 30 minutos para valorar el incremento de la perfusión de insulina endovenosa administrada.

1.3.2.5. Control en puerperio

En caso de cesárea, se mantendrá el protocolo de insulino terapia intravenosa hasta que la paciente comience la tolerancia oral. Posteriormente continuará con su pauta insulínica subcutánea, ajustando según los controles glucémicos. En caso de parto vaginal se suspenderá la insulino terapia cuando comience tolerancia oral al subir a planta (Chimenea et al. 2016).

Durante el ingreso la paciente ha de ser valorada por Endocrinología para ajustar el tratamiento, ya que los requerimientos de insulina disminuyen en el postparto inmediato, teniendo habitualmente que disminuir la dosis de insulina hasta un 50% respecto a la del tercer trimestre.

Se recomienda la lactancia materna, adaptando la dieta a las necesidades nutricionales de la misma, así como realizar un despistaje de la disfunción tiroidea postparto (determinación de TSH, tiroxina libre y anticuerpos antitiroideos a los 3-4 meses postparto) (Stagnaro-Green 2004).

1.4. DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL: COMPLICACIONES MATERNAS, FETALES Y NEONATALES

1.4.1. COMPLICACIONES MATERNAS Y OBSTÉTRICAS

Las complicaciones obstétricas de la diabetes se relacionan esencialmente con un mal control metabólico, aunque se desconocen los mecanismos fisiopatológicos exactos de esta relación. Aunque un buen control metabólico disminuye la incidencia de complicaciones, su proporción relativa no llega a equipararse a la de la gestante no diabética (GEDE 2020).

La DMPG incrementa el riesgo de complicaciones durante el embarazo (GEDE 2020):

- Polihidramnios (5-30%): posiblemente relacionado con una diuresis aumentada por hiperglucemia fetal. Se asocia a macrosomía fetal, y puede ser causa de amenaza de parto pretérmino (APP), rotura prematura de membranas (RPM) o parto pretérmino,
- HTA gestacional / HTA inducida por la gestación / preeclampsia (15-30%): más frecuente en diabéticas de larga evolución y en gestantes con angiopatía (Sibai et al. 2000, Alexopoulos, Blair y Peters 2019).
- Infecciones: vaginales (60%), del tracto urinario (18%, posible evolución a pielonefritis).
- APP y parto pretérmino (20-30%) (Mackin et al. 2018, Alexopoulos, Blair y Peters 2019): también relacionada con el control glucémico de HbA1c (por cada 1% de elevación de HbA1c, se eleva un 37% el riesgo de parto pretérmino). Para el tratamiento evitar beta-miméticos (ritodrine), siendo el atosibán el tratamiento de elección (GEDE 2020).
- Mayor tasa de inducciones y cesáreas (Mackin et al. 2018, Alexopoulos, Blair y Peters 2019).

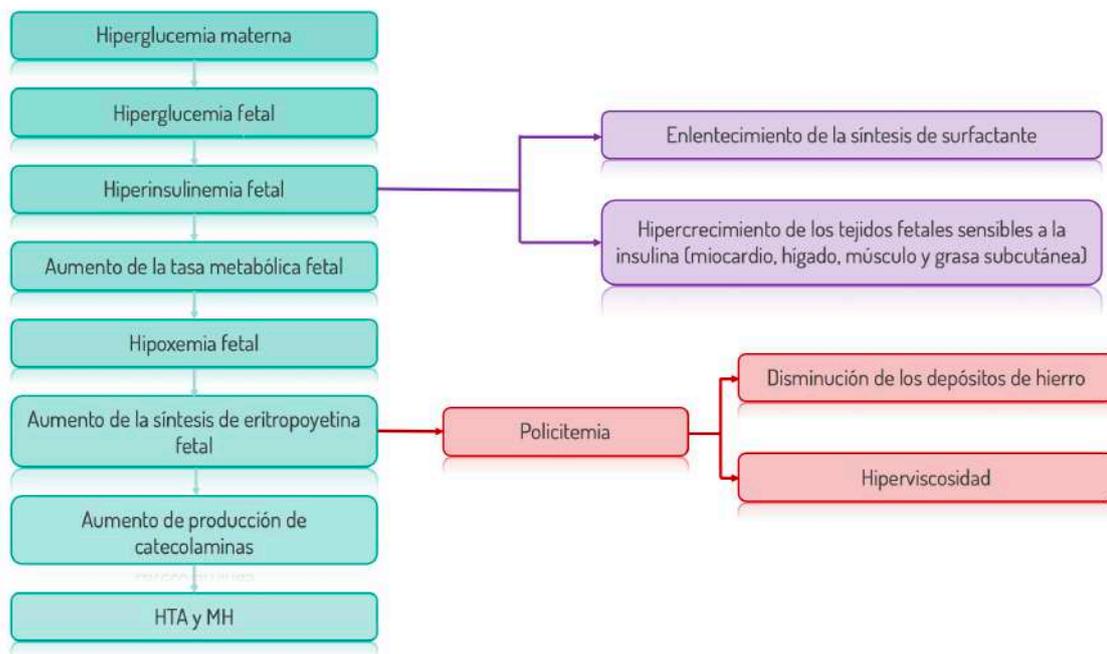
A su vez, el embarazo aumenta el riesgo de complicaciones en la madre, favoreciendo la progresión de la diabetes con fenómenos de retinopatía o nefropatía diabética, o episodios de cetoacidosis. Existen estudios que muestran una relación entre la retinopatía diabética y el resultado perinatal. McElvy et al. observaron una asociación significativa entre retinopatía y un menor peso medio al nacimiento y una mayor tasa de recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG) (McElvy et al. 2001). La nefropatía diabética también puede debutar durante el embarazo, apareciendo de forma global en el 5-10% de las pacientes con DMPG (Landon 2007, ADA 2020). Además, el resultado del embarazo se relaciona con la función renal previa al embarazo (Miodovnik et al. 1996, How et al. 2004). La nefropatía diabética grave puede predisponer a la aparición de preeclampsia durante la gestación, que aparece en un 30-65% de los casos.

1.4.2. COMPLICACIONES EMBRIONARIAS Y FETALES

Las gestantes con DMPG tienen más riesgo de complicaciones embrio-fetales, estando de nuevo su incidencia directamente relacionada con el mal control glucémico (hiperinsulinemia fetal crónica secundaria a la hiperglucemia materna) y la evolución de la enfermedad (Figura 5). Destacamos:

- Aborto espontáneo.
- Malformaciones congénitas (Alexopoulos, Blair y Peters 2019): cardiopatías [comunicación interventricular (CIV), transposición de los grandes vasos, coartación de aorta], anomalías intestinales (colon izquierdo hipoplásico), nefrourológicas (agenesia renal), y del sistema nervioso central. La malformación más característica es el síndrome de regresión caudal.
- Miocardiopatía hipertrófica (MH) fetal.
- Macrosomía y crecimiento intrauterino restringido (CIR): riesgo x6 respecto a gestantes no diabéticas (Bahar 1996, Nesbitt, Gilbert y Herrchen 1998, Alexopoulos, Blair y Peters 2019).
- Retraso de maduración fetal morfológica y funcional.
- Pérdida del bienestar fetal anteparto e intraparto.
- Alteraciones metabólicas fetales.
- Muerte fetal intrauterina (MFIU).

Figura 5. Fisiopatología de la fetopatía diabética (GEDE 2020)



1.4.2.1. Anomalías congénitas

La DMPG se asocia con un riesgo significativamente superior de diferentes tipos de malformaciones congénitas, con un aumento de más de 10 veces en algunos tipos, en comparación con embarazos no diabéticos (Tinker et al. 2020). Su aparición y gravedad se relaciona con el control glucémico en primer trimestre, y por tanto con los niveles de HbA1c (Greene et al. 1989), aunque incluyen también momento de la exposición, la predisposición genética y los factores metabólicos (Ornoy et al. 2021)

Los mecanismos mediante los que la hiperglucemia ejerce su efecto teratogénico aún no se conocen completamente, involucrándose otros actores como la hiperconetemia, el metabolismo elevado del

ácido araquidónico, mioinositol, prostaglandinas o el estrés oxidativo (Baker et al. 1990, Bitsanis et al. 2006, Ornoy, Rand y Bischitz 2010, Ornoy et al. 2015).

Las malformaciones congénitas más comunes entre los hijos de madres con DMPG son las anomalías cardíacas (40% del total) (Engineer et al. 2019), siendo las más frecuentes los defectos del tabique auriculoventricular, el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico y el tronco arterioso persistente (Martínez-Frías 1994, Wren, Birrell y Hawthorne 2003, Correa et al. 2008, Corrigan, Brazil y McAuliffe 2009, Tinker et al. 2020). También se encuentra aumentada la frecuencia de anomalías de las extremidades, del sistema nervioso, del sistema musculoesquelético (Ornoy et al. 2015) y anomalías del tracto urinario (Wren, Birrell y Hawthorne 2003, Ray et al. 2004).

1.4.2.2. Miocardiopatía hipertrófica

La DMPG puede afectar al corazón fetal de forma estructural y funcional, ya que además de las anomalías congénitas generadas al inicio de la gestación, en etapas más avanzadas del mismo puede originar MH (Ayerza-Casas et al. 2014).

La MH es una entidad en la que el músculo cardíaco se vuelve anormalmente grueso en ausencia de condiciones de carga anormales (hipertensión, valvulopatía), enfermedad sistémica y con alteración de la composición miocárdica (Elliott et al. 2008, Paauw et al. 2020).

Mientras que en los adultos se presenta en un 0,2% de la población, la MH infantil es rara con una incidencia media de 4,7 por millón (Colan et al. 2007). En los niños la MH habitualmente se asocia a trastornos endocrinos y metabólicos. Los errores innatos del metabolismo, síndromes malformativos y trastornos neuromusculares suponen un tercio de los casos de MH.

Actualmente está ampliamente descrita la asociación entre MH e hiperinsulinismo, como en hijos de madres diabéticas (HMD) (Breitwieser et al. 1980, Gutgesell, Speer y Rosenberg 1980). No obstante, puede que algunos de los casos diagnosticados como MH en el feto se traten finalmente de una hipertrofia cardíaca sin criterios ecocardiográficos de MH al nacimiento, por lo que su asociación puede ser menos fuerte a la previamente establecida (Paauw et al. 2020).

En nuestro centro, esta entidad se define por la presencia de hipertrofia del tabique interventricular o del ventrículo izquierdo medido por ecocardiografía en diástole [espesor del tabique interventricular o de la pared del ventrículo izquierdo ≥ 2 desviaciones estándar (DS) por encima de la media (Z-score $\geq 1,96$; corregido por edad, sexo y tamaño corporal)]. Esta hipertrofia es típicamente simétrica, ya que la hipertrofia asimétrica se puede observar en la miocardiopatía hipertensiva y en la hipertrofia basal aislada del tabique interventricular (Elliott et al. 2014).

Su incidencia exacta sigue sin estar clara, ya que es asintomática en la mayoría de los casos (Ornoy et al. 2021). En los casos sintomáticos la clínica depende del grado de obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo, pudiendo presentarse con datos de dificultad respiratoria, cianosis, insuficiencia cardíaca o incluso muerte súbita.

Dada su relación con la hiperinsulinemia y control metabólico, a medida que mejora manejo de la diabetes durante el embarazo, disminuye la incidencia y severidad de esta patología.

1.4.3. COMPLICACIONES NEONATALES

El HMD es un neonato de alto riesgo, el cual se encuentra expuesto a la aparición de diferentes complicaciones neonatales (Alexopoulos, Blair y Peters 2019):

- Hipoglucemia (glucemia <40 mg/dL o $<2,21$ mmol/L en las primeras 24 horas de vida) (complicación más frecuente en las dos primeras horas de vida): por disminución brusca del aporte de glucosa asociado a un hiperinsulinismo fetal crónico.
- Hipocalcemia (calcemia sérica total <7 mg/dL o $<1,8$ mmol/L) asociada o no a hipomagnesemia (magnesio sérico $<1,5$ mg/dL o $<0,75$ mmol/L): por hipoparatiroidismo funcional transitorio.
- Distocia de hombros: los HMD presentan un aumento de la relación del tamaño hombro-cabeza y tórax-cabeza, aumentando el riesgo de distocia de hombros independientemente del peso al nacimiento (McFarland, Trylovich y Langer 1998). También es por ello más frecuente la parálisis braquial, las fracturas de clavícula y la asfixia perinatal.
- Visceromegalias y MH.
- Inmadurez funcional: el hiperinsulinismo fetal puede dar lugar a un retraso en la maduración morfológica y funcional de pulmones, hígado y paratiroides, aumentando la incidencia de enfermedad de la membrana hialina o ictericia neonatal.
- Poliglobulia (hematocrito $> 65\%$ en muestra obtenida en vena periférica): puede desencadenar complicaciones trombóticas.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. Existen parámetros clínicos, analíticos y ecográficos al inicio del embarazo que permiten predecir resultados perinatales adversos en gestantes con diabetes mellitus pregestacional.
2. Es posible predecir el riesgo de cesárea en gestantes con diabetes mellitus pregestacional a partir de parámetros determinados en primera visita de embarazo.
3. Podemos determinar qué parámetros pregestacionales y en primer trimestre ligados al control diabetológico se correlacionan con la aparición de anomalías congénitas en hijos de madres diabéticas.
4. La miocardiopatía hipertrófica fetal es una entidad infradiagnosticada prenatalmente en nuestro medio que se relaciona con el control metabólico materno, y precisa de estrategias individualizadas que optimicen la tasa de detección en vida fetal.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

- Establecer los parámetros al inicio del embarazo que permiten predecir resultados adversos obstétricos y perinatales. Categorizar estos parámetros según su potencial predictivo.
- Elaborar una calculadora de riesgo de cesárea en gestantes con diabetes pregestacional a partir de parámetros determinados en primer trimestre.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la tasa de detección prenatal de miocardiopatía hipertrófica y su relación con el control metabólico materno.
- Evaluar el impacto de la planificación del embarazo en los resultados obstétricos y perinatales.
- Valorar la capacidad de predicción de anomalías congénitas en relación a HbA1c pregestacional, HbA1c en primer trimestre, clasificación de White y dosis de insulina en primera visita del embarazo.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Se ha desarrollado un estudio observacional de cohortes retrospectivo sobre una base de datos recogida de forma prospectiva y anonimizada de pacientes gestantes afectas de DMPG. Estas gestantes fueron atendidas en la consulta de Diabetes y Embarazo (Unidad de Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción) en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) de Sevilla en el periodo comprendido entre 2012 y 2018.

Partiendo de este planteamiento inicial, para cada objetivo hemos realizado un diseño *ad hoc* para responder específicamente a la hipótesis a contrastar.

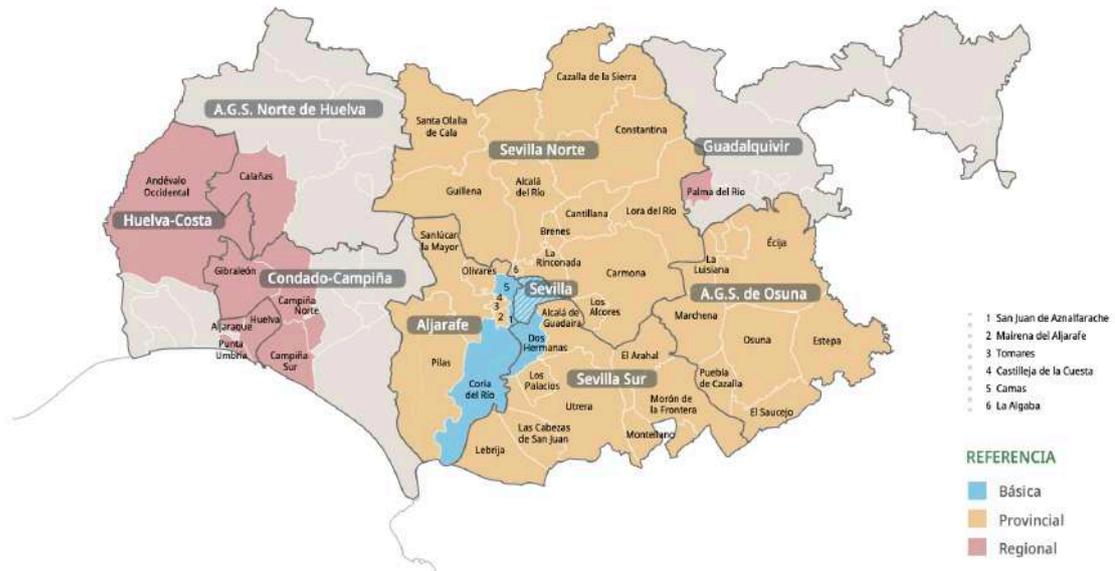
4.2. POBLACIÓN, ÁMBITO Y PERIODO DE ESTUDIO

Se han incluido en el estudio gestantes con DMPG cuya primera visita en nuestra consulta se realizase entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2018, recogiendo además para cada paciente los parámetros pregestacionales obtenidos en la consulta de Endocrinología de nuestro hospital. Hemos realizado un muestreo no probabilístico de casos consecutivos, condicionado por el número de pacientes atendidas en nuestra consulta.

El HUVR es un centro de tercer nivel encuadrado dentro del SSPA. El centro cubre las necesidades básicas de asistencia de 557.998 usuarios, de los cuales 114.453 corresponden a mujeres en edad reproductiva (entre 15 y 44 años) (HUVR 2019).

La población básica de referencia incluye el Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla (Fuente del Rey, Montequinto y Olivar de Quinto), el distrito Aljarafe y el distrito Sevilla. Además se cataloga como centro de referencia provincial o regional para algunas actividades de salud (Figura 6).

Figura 6. Mapa de población de referencia del Área Hospitalaria Virgen del Rocío (HUVR 2019)



De la cohorte inicial de gestantes atendidas en la consulta de Diabetes y Embarazo se incluyeron finalmente **456 pacientes** tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión establecidos (apartados 4.2.1. y 4.2.2.). Posteriormente, se aplicaron criterios de inclusión y exclusión adicionales adecuados al motivo de cada estudio en particular.

4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Diagnóstico inequívoco de DMPG.
- Seguimiento del embarazo en nuestro centro.
- Gestación única o múltiple.
- Gestación evolutiva, o que finaliza en aborto.

4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Captación tardía de la paciente en el proceso de embarazo (ausencia de datos pregestacionales y de primer trimestre).
- Diagnóstico de DMG.
- Pacientes cuyos datos de interés no sean accesibles a través de la historia clínica digital o no se encuentren recogidos.

4.3. FUENTE DE DATOS, VARIABLES A ESTUDIO Y PROTOCOLO DE INCLUSIÓN EN LA BASE DE DATOS

4.3.1. FUENTE DE DATOS

Los datos de las pacientes incluidas en el estudio se extrajeron de la historia clínica electrónica a través del acceso a Estación Clínica. Los datos referentes al cribado de aneuploidías se extrajeron de la aplicación electrónica del PACAC.

4.3.2. VARIABLES A ESTUDIO

Tras seleccionar los casos se procedió a registrar información sobre cada una de las variables, expuestas en la tabla 14.

Tabla 14. Variables incluidas en el estudio

Variables demográficas y factores de riesgo
<ul style="list-style-type: none"> • Año (definido como el año en el que se registra la primera visita de la paciente). • Fecha de nacimiento. • Edad. • Peso al inicio del embarazo. • Talla. • IMC. • Nacionalidad. • Etnia. • Hábito tabáquico. • Presencia de alteración tiroidea. • Tipo de alteración tiroidea. • HTA pregestacional o de perfil crónico. • Otros antecedentes personales de interés. • Grupo y Rh.
Variables obstétricas
<ul style="list-style-type: none"> • Fórmula obstétrica (FO). • Parto previo. • Cesárea previa. • Fecha de última regla (FUR). • Empleo de TRA. • Tipo de TRA. • Gemelaridad.
Variables ligadas al cribado de aneuploidías y ecografía morfológica de cribado
<ul style="list-style-type: none"> • Fecha de cribado. • Edad gestacional (EG) a la realización de la analítica. • PAPP-A. • PAPP-A [Múltiplos de la mediana (MoM)]. • PAPP-A [Múltiplos de la mediana corregidos (MoMc)].

- βhCG.
- βhCG (MoM).
- βhCG (MoMc).
- EG a la realización de la ecografía.
- Longitud cráneo-caudal (CRL, del inglés *crown-rump length*) (mm).
- TN (mm).
- Riesgo elevado de trisomía 21 (> 1/280).
- Riesgo elevado de trisomía 18 (> 1/150).
- Riesgo elevado de trisomías 13-18 (> 1/150).
- Cribado discordante positivo.
- Cribado discordante negativo.
- Realización de test de ADN-Ic en sangre materna.
- Realización de prueba invasiva.
- Motivo de realización de prueba invasiva.
- Tipo de prueba invasiva.
- Resultado de prueba invasiva.
- Realización de ecografía morfológica.
- Evidencia de anomalía congénita.
- Tipo de anomalía congénita.

Variables diabetológicas

- Tipo de DM.
- Edad de debut.
- Duración de la DM.
- Planificación de la gestación.
- Tiempo de planificación de la gestación.
- Clasificación de White.
- Complicación microvascular.
- Retinopatía.
- Tipo de retinopatía.
- Nefropatía.
- Neuropatía.

Variables analíticas en primera visita

- Tiroxina libre (T4-L).
- Hormona estimulante de la glándula tiroidea o tirotropina (TSH).
- Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (Anti-TPO).
- Anticuerpos antitiroglobulina (Anti-TG).
- Anti GAD.
- Péptido C.

Variables ligadas al seguimiento obstétrico en consulta (para cada visita)

- EG a la realización de la visita.
- Tensión arterial sistólica (TAS).
- Tensión arterial diastólica (TAD).
- Peso.
- Tratamiento (solo dieta, insulina lisina, lispro, aspártica, regular, NPH, NPL, glargina, detemir, degludec, lispromix).
- Empleo de BICI.
- Empleo de ADO (exenatida, metformina, siptagliptina).
- Empleo de insulina ultrarrápida.
- Empleo de insulina rápida.
- Empleo de insulina intermedia.
- Empleo de insulina lenta.

- Combinaciones de insulina.
- Dosis de insulina total.
- Asociación de ADO e insulina.
- Incremento total de insulina (diferencia entre primer y último control).
- Dosis total de insulina en la última visita.
- Combinación de insulina en la última visita.
- Número total de visitas.

Variables analíticas ligadas al control diabetológico

- HbA1c pregestacional, gestacional (en cada una de las visitas), última visita, incremento total y postparto.
- Fructosamina pregestacional, gestacional (en cada una de las visitas), última visita, incremento total y postparto.
- Edad gestacional a la realización del control.

Variables obstétricas y variables perinatales y post-natales materno-fetales.

- Aparición de preeclampsia.
- Tipo de preeclampsia.
- Empleo de corticoides para la maduración pulmonar fetal.
- Colonización vaginal por estreptococo del grupo B (EGB).
- Peso final.
- IMC final.
- EG al parto.
- EG al parto < 32 semanas.
- EG al parto < 35 semanas.
- EG al parto < 37 semanas.
- Destino del embarazo [aborto, parto, interrupción voluntaria del embarazo (IVE), éxitus fetal].
- Éxitus materno.
- Motivo de éxitus materno.
- Finalización extraclínica.
- Vía del parto.
- Inicio del parto.
- Motivo de inducción.
- Cesárea urgente vs programada.
- Indicación de la cesárea.
- En caso de parto vaginal, parto eutócico vs instrumentado.
- Peso al nacimiento.
- Peso al nacimiento > 4.000 gr
- Peso al nacimiento > 4.500 gr
- Talla del recién nacido.
- Grande para la edad gestacional (GEG).
- PEG.
- Apgar al minuto, a los cinco minutos y a los diez minutos.
- Apgar a los 5 minutos < 7
- pH de cordón del recién nacido.
- Sexo del recién nacido.
- Muerte neonatal.
- Lactancia materna.
- DH.
- Parálisis braquial.
- Fractura de clavícula.
- Empleo de maniobras de segundo nivel.
- Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos neonatal (UCIn).
- Motivo de ingreso en UCIn.
- Asfixia perinatal.

- Hipoglucemia neonatal.
- Glucemia mínima neonatal.
- Ictericia neonatal.
- Hipocalcemia neonatal.
- Poliglobulia neonatal.
- Síndrome de distrés respiratorio (SDR).
- Displasia broncopulmonar.
- Hemorragia intraventricular (HIV).
- Conjuntivitis neonatal.
- Septicemia neonatal.
- Enterocolitis necrosante (EN).
- Morbilidad perinatal compuesta.
- Malformación congénita.
- Cardiopatía congénita.
- Tipo de cardiopatía congénita.
- Miocardiopatía hipertrófica.
- Patología pulmonar.
- Tipo de patología pulmonar.
- Patología neurológica.
- Tipo de patología neurológica.
- Patología nefrourológica.
- Tipo de patología nefrourológica.
- Arteria umbilical única (AUU).
- Desgarro de esfínter materno.
- Tipo de desgarro de esfínter materno.
- Hemorragia postparto.
- Fiebre puerperal.
- Foco de fiebre puerperal.
- Hematoma.
- Seroma.
- Reingreso.
- Tiempo hasta el reingreso.
- Reintervención.

4.3.3. PROTOCOLO DE INCLUSIÓN EN LA BASE DE DATOS

Previamente a la fase de diseño del estudio se creó una base de datos anonimizada empleando el programa Microsoft Excel, donde incluimos de forma prospectiva información de todas las pacientes con DM atendidas en consulta de Diabetes y embarazo.

Posteriormente, teniendo en cuenta el diseño del estudio, y tras la aprobación del comité ético, se procedió a aplicar los criterios de inclusión y exclusión antes expuestos sobre estas gestantes, estableciendo la cohorte final. Además, se incluyó de forma retrospectiva información acerca de las variables no incluidas inicialmente en dicha base de datos, la cual se extrajo de las fuentes de datos comentadas en el apartado 4.3.1.

4.4. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DE LAS GESTANTES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL

Se realizó un seguimiento estandarizado de las pacientes con DMPG mediante un protocolo de seguimiento establecido localmente, basado en las guías elaboradas a tal fin por la SEGO (Anexo 4).

4.5. APROBACIÓN POR PARTE DEL COMITÉ DE ÉTICA HOSPITALARIA

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Hospitalaria de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena – Virgen del Rocío (Anexo 5). En ningún caso fueron extraídos datos personales que permitieran la identificación *a posteriori* de la paciente. En relación a lo indicado en la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre y BOE 310 de 25 de diciembre de 2009, no fue necesaria la obtención del consentimiento informado por parte de las pacientes, ni fue solicitado para la aprobación del Comité Ético Hospitalario antes citado.

Los datos se manejaron acorde a lo establecido en la Ley 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos personales. El estudio se adecuó a los principios de la Declaración de Helsinki y de la Ley de Investigación biomédica 14/2007, de 3 de julio.

4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó empleando el software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 25 (Inc. Chicago, USA).

La distribución de las variables cuantitativas se presentó mediante el empleo de la media como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión. Las variables categóricas se presentaron mediante el empleo de su frecuencia absoluta (“n”) y su porcentaje relativo. La normalidad de las variables cuantitativas se estableció inicialmente mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para la comparación de variables categóricas se empleó el test de Chi-Cuadrado, aplicándose el test exacto de Fisher en caso de que una de las casillas tuviese un valor inferior a 5. Para la comparación de variables categóricas y cuantitativas se empleó el test t de Student en caso de normalidad de la variable cuantitativa, o su equivalente no paramétrico (test U de Mann Withney) en caso de demostrarse la ausencia de normalidad.

Se emplearon test de regresión logística binaria uni y multivariante para determinar el efecto de los diferentes parámetros en primer trimestre potencialmente predictivos de complicaciones.

Para la elaboración de la calculadora obstétrica de riesgo de cesárea se realizó un modelo basado en un análisis de regresión logística multivariante; la metodología se detallará dentro de su apartado específico.

Para la valoración del rendimiento diagnóstico y pronóstico de los diferentes valores evaluados a lo largo del estudio se emplearon curvas de característica operativa del receptor (COR), a fin de establecer su capacidad discriminativa, y determinar el valor de corte óptimo de mayor sensibilidad (S) y especificidad (E) mediante el empleo del Índice de Youden.

En todos los casos se consideró la significación estadística con un p-valor < 0,05.

5. RESULTADOS

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

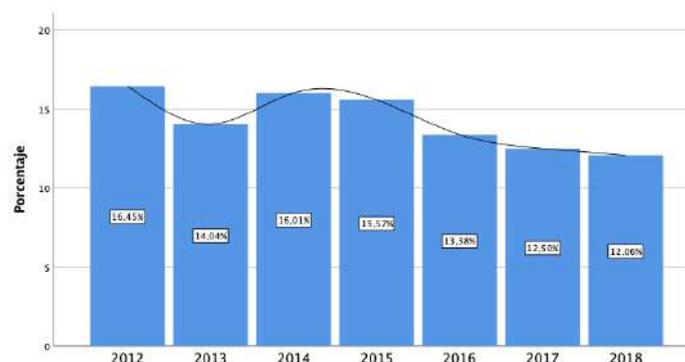
5.1.1. DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES Y ORIGEN

Teniendo en cuenta los criterios expuestos en el apartado previo, se consideraron válidas para el estudio un total de **456 pacientes** con DMPG, atendidas entre los años 2012 y 2018, con una distribución homogénea por año (Tabla 15 y Figura 7).

Tabla 15. Distribución de pacientes incluidas por año de atención

Año	n (%)
2012	75 (16,4%)
2013	64 (14,0%)
2014	73 (16,0%)
2015	71 (15,6%)
2016	61 (13,4%)
2017	57 (12,5%)
2018	55 (12,1%)
Total	456 (100%)

Figura 7. Distribución de pacientes incluidas por año de atención



La nacionalidad más frecuente de las pacientes incluidas fue la española (92,1%), seguido por las nacionalidades marroquí (2,0%) y nigeriana (1,1%) (Tabla 16).

Tabla 16. Nacionalidad de las pacientes con DMPG

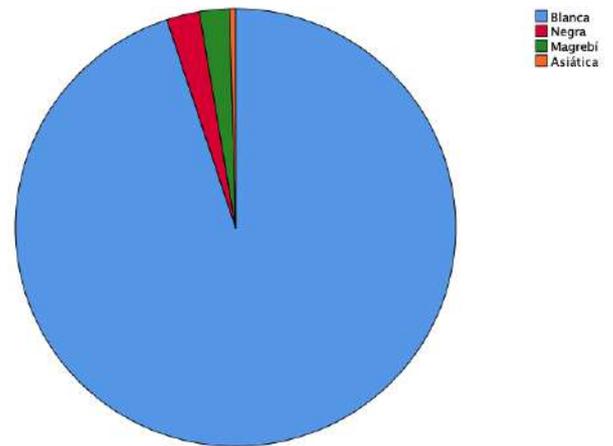
País de origen	n (%)
España	420 (92,1%)
Marruecos	9 (2,0%)
Nigeria	5 (1,1%)
Rusia	3 (0,7%)
Ecuador	3 (0,7%)
China	2 (0,4%)
Colombia	2 (0,4%)
Senegal	2 (0,4%)
Otros	10 (2,2%)
Total	456 (100%)

En relación a lo anterior, podemos ver como la etnia más frecuente fue la blanca (95,0%), y en menor medida negra (2,4%) y magrebí (2,0%) (Tabla 17 y Figura 8). Estas etnias se definieron en relación a lo propuesto en PACAC.

Tabla 17. Etnia de las pacientes con DMPG

Etnia	n (%)
Blanca	433 (95,0%)
Negra	11 (2,4%)
Magrebí	10 (2,2%)
Asiática	2 (0,4%)
Total	456 (100%)

Figura 8. Etnia de las pacientes con DMPG



5.1.2. CARACTERÍSTICAS MATERNAS Y ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

En la tabla 18 se muestran las características maternas y antecedentes obstétricos de las pacientes con DMPG incluidas en el estudio.

Tabla 18. Características maternas y antecedentes obstétricos

Característica	Media (DS) / n (%)	Mín-máx
Edad (años)	39,69 (5,22)	16 - 47
Peso (kg)	72,37 (16,35)	45,5 - 144,5
Altura (m)	1,62 (0,06)	1,40 - 1,76
IMC (kg/m ²)	27,55 (6,42)	17,72 - 53,73
Insuficiencia ponderal (<18,5)	5 (1,1%)	-
Normopeso (18,5-24,9)	177 (38,8%)	-
Sobrepeso (25,0-29,9)	154 (33,8%)	-
Obesidad clase I (30,0-34,9)	63 (13,8%)	-
Obesidad clase II (35,0-39,9)	34 (7,5%)	-
Obesidad clase III (>40,0)	23 (5,0%)	-
Fumadora	89 (19,5%)	-
HTA pregestacional	61 (13,4%)	-
TRA	31 (6,8%)	-
Primigestas	154 (33,8%)	-
Parto previo (1 o más)	132 (29,0%)	-
Cesárea previa	118 (25,9%)	-

La media de edad se situó en los 39,69 años (mín-máx: 16-47 años) (Figura 9), siendo el peso medio de 72,37 kg (mín-máx: 45,5-144,5 kg) (Figura 10) y la altura media de 1,62 m (mín-máx: 1,40-1,76 m) (Figura 11).

Figura 9. Edad materna (años)

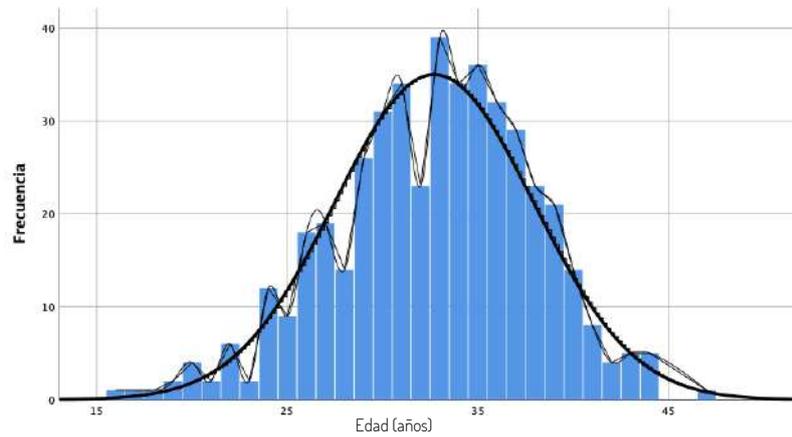


Figura 10. Peso (kg)

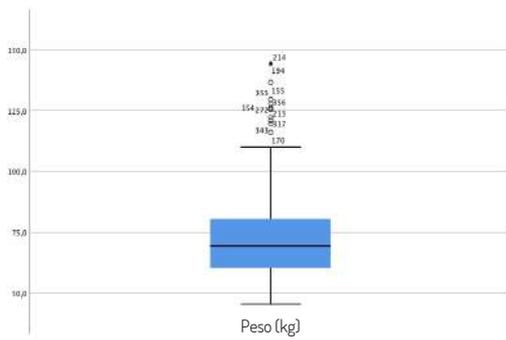
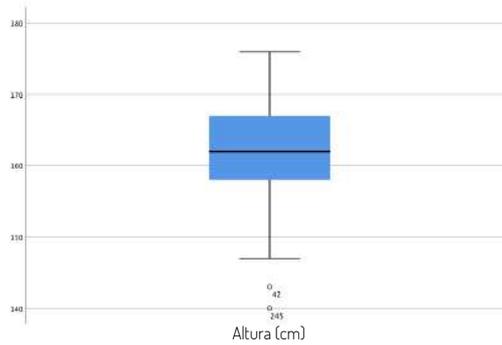


Figura 11. Altura (cm)



El IMC medio de las pacientes incluidas en el estudio fue de 27,55 kg/m² (sobrepeso) (mín-máx: 17,72–53,73) (Figura 12). Un 60,08% de las pacientes tuvieron un IMC > 25 kg/m², con un 33,8% de sobrepeso y un 26,32% de obesidad, llegando en un 5,04% de los casos a obesidad clase III (Figura 13).

Figura 12. IMC (kg/m²)

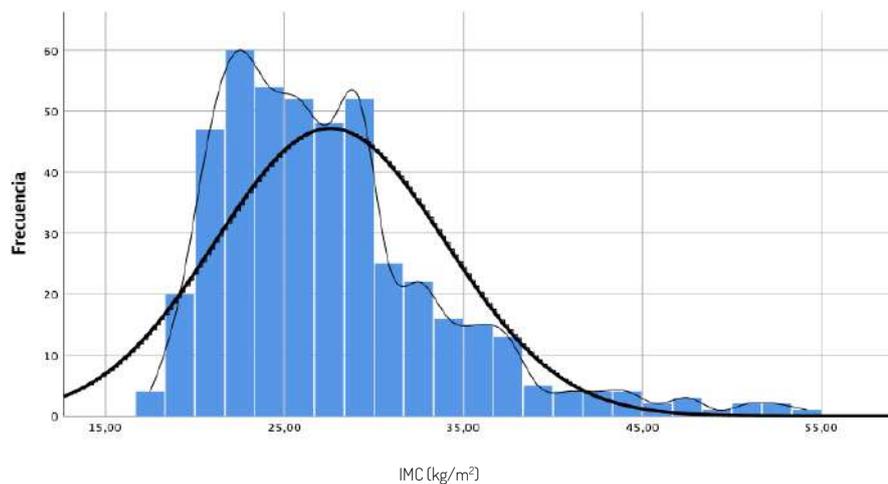
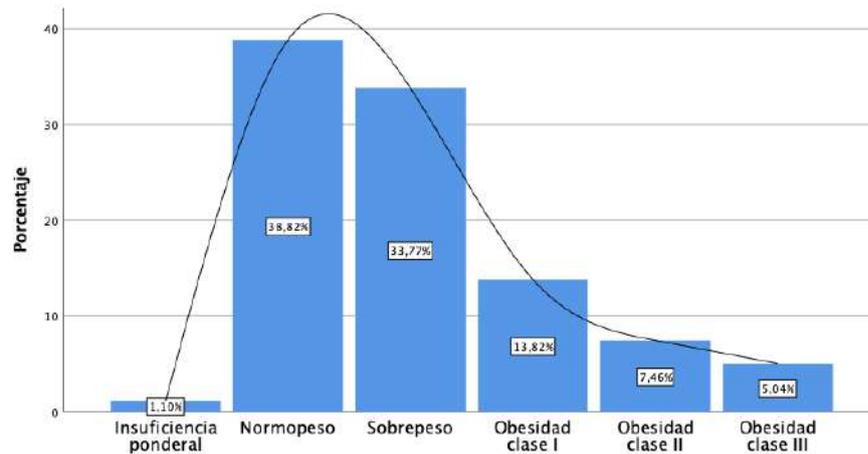


Figura 13. Distribución de las pacientes por rango de IMC



5.1.3. EMPLEO DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Un total de 31 gestaciones fueron obtenidas mediante TRA [fecundación in vitro (FIV) 4,4%, ovodonación 2,2%, embriodonación 0,2%] (Tabla 19 y figura 14).

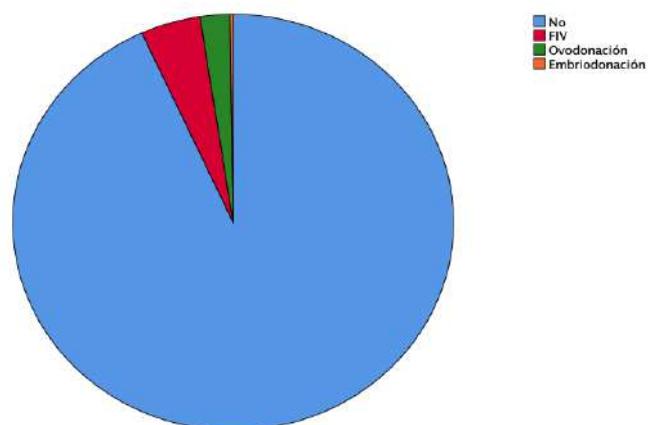
Del total, 10 (32,26%) resultaron en gestaciones gemelares (todas ellas bicoriales) y 21 en gestaciones únicas (67,74%).

Hubo una correlación estadísticamente significativa entre el empleo de TRA y la concepción de una gestación gemelar (32,26% vs. 4,94%, OR 9,16, IC 95% 3,83-21,90, $p < 0,001$).

Tabla 19. Empleo de TRA

	n (%)
No	425 (93,2%)
FIV	20 (4,4%)
Ovodonación	10 (2,2%)
Embriodonación	1 (0,2%)
Total	456 (100%)

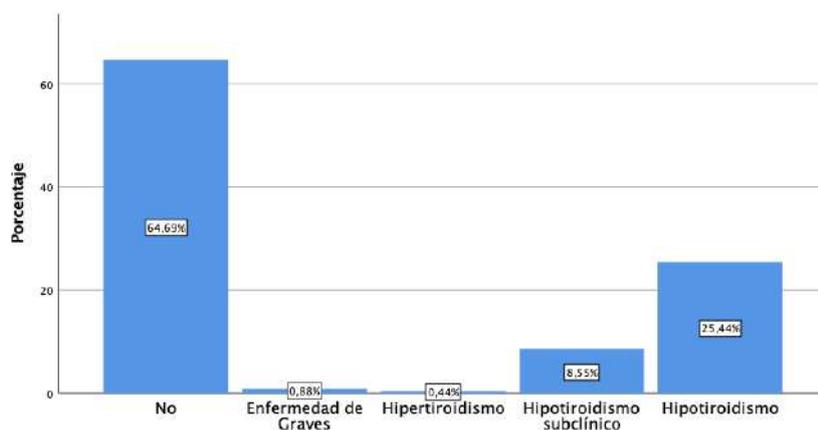
Figura 14. Empleo de TRA



5.1.4. ALTERACIONES TIROIDEAS

Encontramos alteraciones tiroideas en un 35,3% de las gestantes, siendo el hipotiroidismo la alteración más frecuente (25,4%) (Figura 15). En el perfil tiroideo realizado a todas las gestantes al inicio del embarazo, la T4-L media fue de 1,19 ng/dL (0,42-2,38), mientras que la TSH media fue de 2,56 μ U/ml (0,02-141,50).

Figura 15. Alteraciones tiroideas



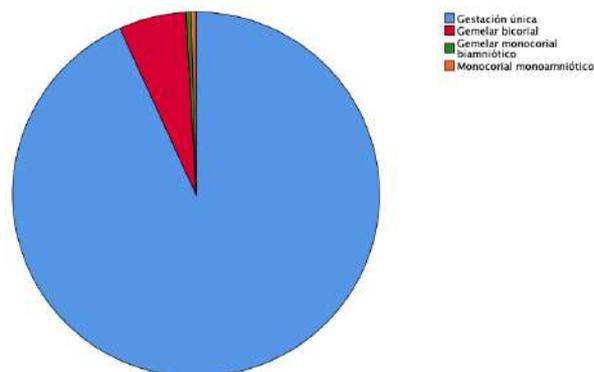
5.1.5. GEMELARIDAD

El 93,2% de las pacientes incluidas tuvieron una gestación única, mientras que el 6,8% restante fueron gestaciones gemelares, esencialmente bicoriales biamnióticas (5,9%) (Tabla 20 y figura 16).

Tabla 20. Gemelaridad

	n (%)
Gestación única	425 (93,2%)
Gemelar bicorial	27 (5,9%)
Gemelar monocorial biamniótico	2 (0,4%)
Gemelar monocorial monoamniótico	2 (0,4%)

Figura 16. Gemelaridad



5.1.6. CRIBADO DE ANEUPLOIDÍAS Y ECOGRAFÍA MORFOLÓGICA

De las 456 pacientes incluidas en la cohorte, obtuvimos datos del cribado de aneuploidías de 340 (74,56%). Respecto a las 116 pacientes restantes, 37 fueron abortos de primer trimestre, 7 pacientes se sometieron a IVE y 5 tuvieron una captación tardía; por tanto, 67 pacientes realizaron cribado de forma extraclínica o rechazaron la realización del mismo (Figura 17).

Entre las pacientes cribadas, en 5 de los casos la datación obligó a realizar cribado bioquímico de segundo trimestre (1,47%). La media de edad gestacional a la realización de la ecografía se situó en 12⁺² semanas (86 días) (Figura 18).

El CRL medio se situó en 59,57 mm (45-84,0 mm) y la TN media fue de 1,45 mm (0,5-4 mm) (Figuras 19-21).

Figura 17. Cribado de aneuploidías. Flujo de inclusión



Figura 18. Edad gestacional a la realización de la ecografía de screening

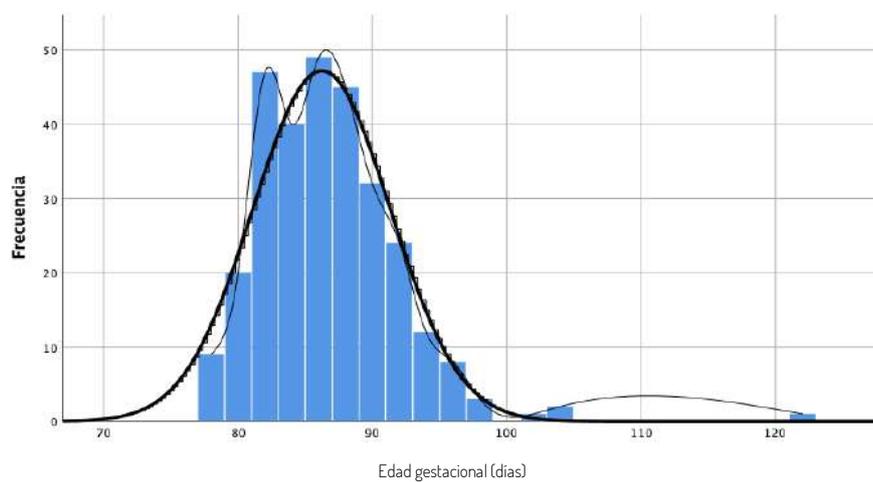


Figura 19. CRL en primer control ecográfico

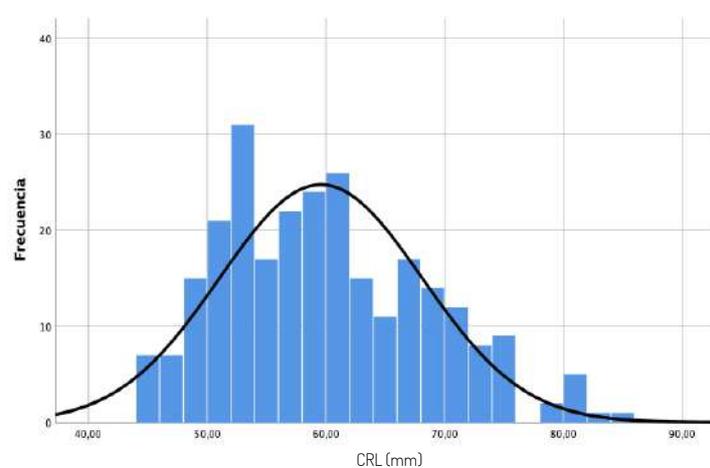


Figura 20. TN en primer control ecográfico

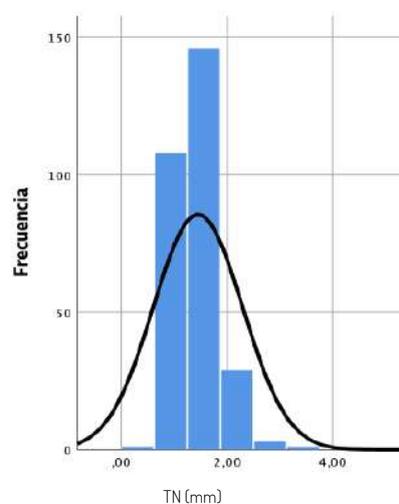
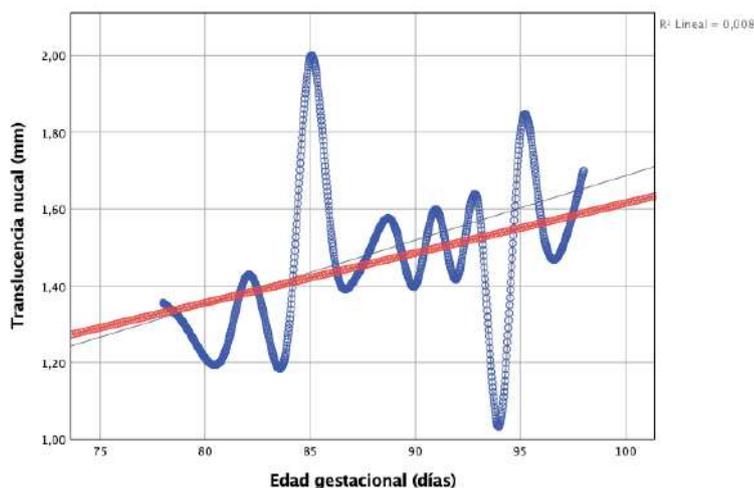
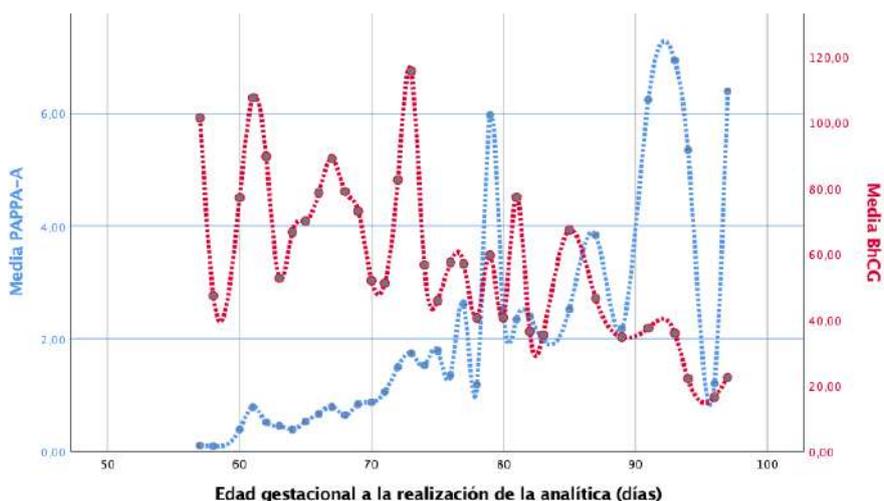


Figura 21. Dispersión simple con ajuste de línea de TN en relación a la edad gestacional



En la figura siguiente (Figura 22) se representa la evolución de la media de los parámetros bioquímicos (βhCG y PAPP-A) en relación a la edad gestacional a la realización de la analítica.

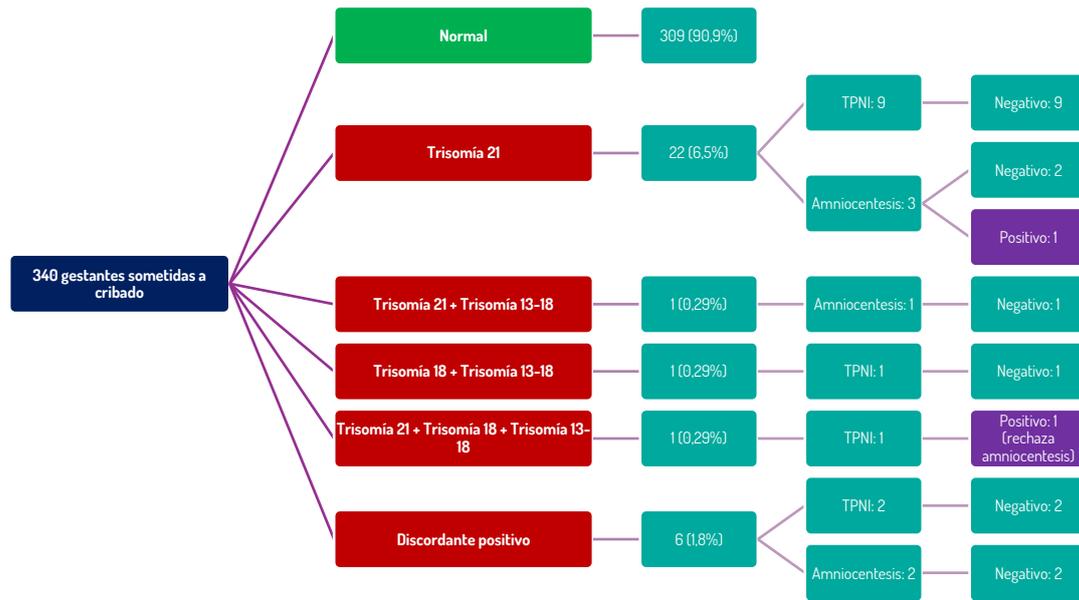
Figura 22. Evolución de los parámetros bioquímicos en relación a la edad gestacional de realización de analítica



El 90,9% de los cribados fue negativo. De entre los cribados positivos, el motivo más frecuente fue la presencia de alto riesgo para trisomía 21 (6,5%) (Figura 23). Se practicaron 12 pruebas invasivas (11 amniocentesis, 1 biopsia de vellosidades coriales). En seis de los casos fue debido a cribados de alto riesgo, tres por edad materna avanzada, dos por hallazgos ecográficos (higroma septado relacionado finalmente con displasia ósea y CIV perimembranosa respectivamente) y uno por madre portadora de mutación de la distrofia muscular de Duchenne (DMD).

Sólo una de las pruebas resultó positiva (trisomía 21), y la paciente se sometió finalmente a interrupción legal del embarazo (ILE).

Figura 23. Resultado del cribado de aneuploidías



TPNI: Test Prenatal No Invasivo

Respecto a la ecografía morfológica de la semana 20, se encontraron anomalías estructurales en 14 de los casos (3,1% de las exploraciones morfológicas realizadas). Las anomalías se encuentran sintetizadas en la tabla 21.

Tabla 21. Anomalías estructurales identificadas en la ecografía morfológica

Anomalía	n	Datos
AUU	4	Confirmada en exploraciones posteriores
Dilatación del tracto urinario superior	2	Síndrome de la unión pieloureteral leve
Displasia renal multiquística	1	ILE
Displasia esquelética	1	ILE
CIV muscular septal	1	Cierre espontáneo
CIV perimembranosa	1	Confirmada postnatalmente + comunicación interauricular (CIA) ostium secundum
Canal auriculoventricular (AV) completo balanceado	1	Asociado a insuficiencia valvular leve
Onfalocele	1	
Hiperrefringencia intestinal	1	Sin repercusión
Quiste de plexos coroideos	1	Resolución espontánea
Hernia diafragmática congénita	1	Gestación gemelar, feto 2
Hipoplasia cerebelosa	1	No confirmada posteriormente

5.1.7. CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES MELLITUS

En la tabla 22 se resumen las características diabetológicas de las pacientes incluidas en el estudio. El tipo de DM más frecuente en la muestra fue la DM tipo 1 (71,9%) seguido por DM tipo 2 (25,4%), y en menor frecuencia MODY (2,0%) y diabetes autoinmune latente del adulto (LADA, del inglés *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) (0,7%) (Figura 24).

El tiempo medio de evolución de la enfermedad hasta el inicio de la gestación fue de 13,48 años, por lo que en la mayoría de los casos supuso una enfermedad de larga evolución (Figura 25), llevando a una alta tasa de complicaciones microvasculares (16,4% retinopatía, 8,1% nefropatía, 1,8% neuropatía).

Respecto a la clasificación de White, globalmente, la clase más frecuente fue la B (38,8%).

Tabla 22. Características de la DM

Característica	Media (DS) / n (%)	Mín-máx
Tipo de diabetes		
DM tipo 1	328 (71,9%)	-
DM tipo 2	116 (25,4%)	-
DM tipo MODY	9 (2,0%)	-
DM tipo LADA	3 (0,7%)	-
Antecedente de DMG	23 (5,0%)	
Años de evolución de la enfermedad	13,48 (9,6)	0,1 - 43
Complicaciones microvasculares		
Retinopatía	75 (16,4%)	-
Nefropatía	37 (8,1%)	-
Neuropatía	8 (1,8%)	-
Clasificación de White		
Clase A	0	-
Clase B	177 (38,8%)	-
Clase C	102 (22,4%)	-
Clase D	127 (27,9%)	-
Clase F	13 (2,9%)	-
Clase R	24 (5,3%)	-
Clase F-R	12 (2,6%)	-
Clase H	1 (0,2%)	-
Clase T	0	-

Figura 24 Tipo de DM

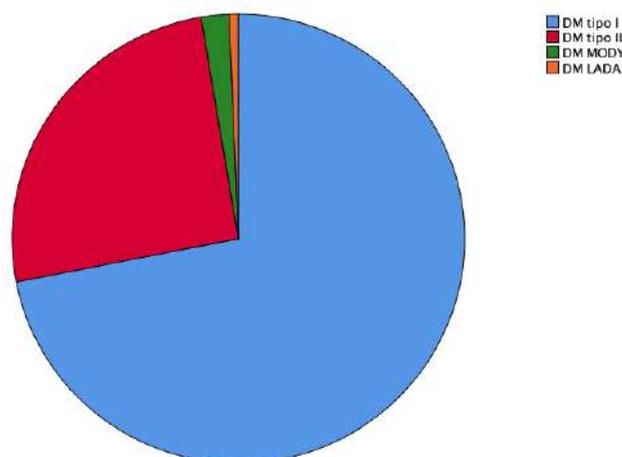
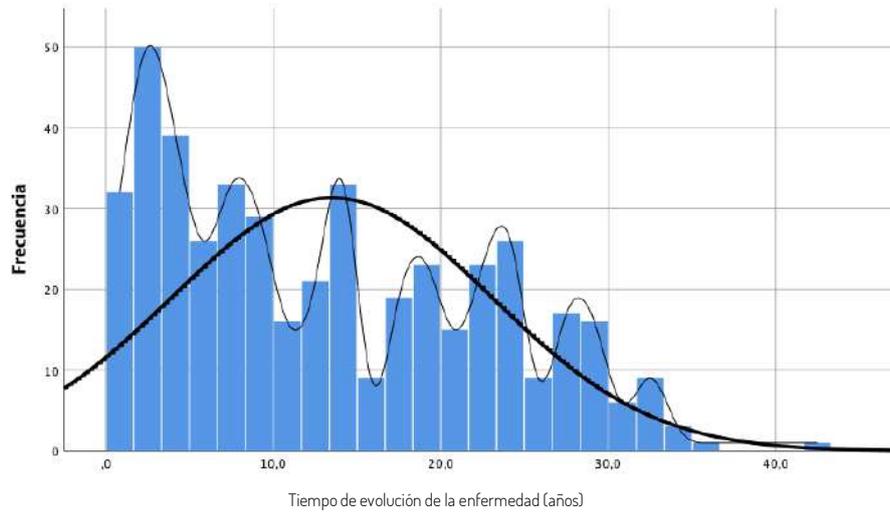


Figura 25. Años de evolución de la enfermedad



5.1.8. PLANIFICACIÓN DE LA GESTACIÓN

En un 27,9% de los casos la gestación fue planificada, con una media de 123,6 días antes de la concepción (Tabla 23 y Figuras 26 y 27).

Tabla 23. Planificación de la gestación

	Media (DS) / n (%)	Mín-máx
Gestación planificada	127 (27,9%)	-
Tiempo de planificación (días)	123,66 (139,73)	1-760

Figura 26. Planificación de la gestación

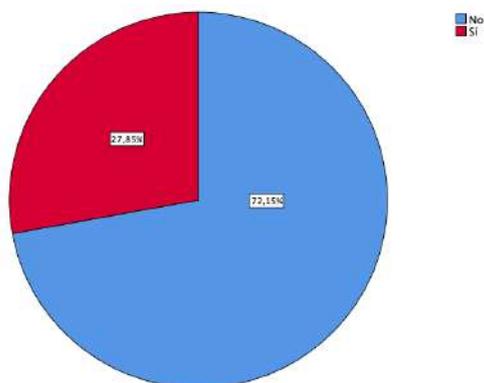
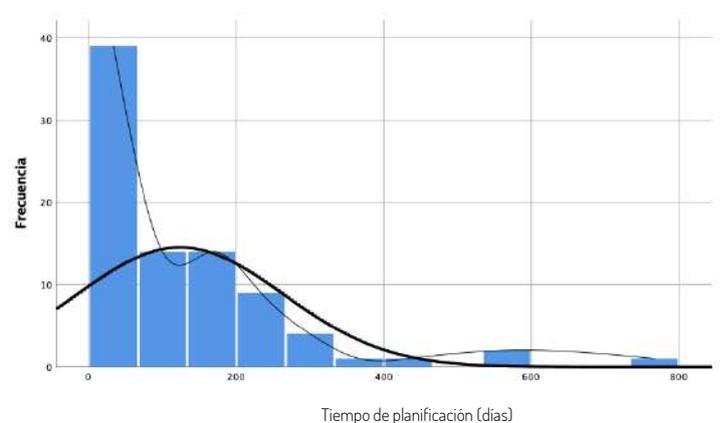


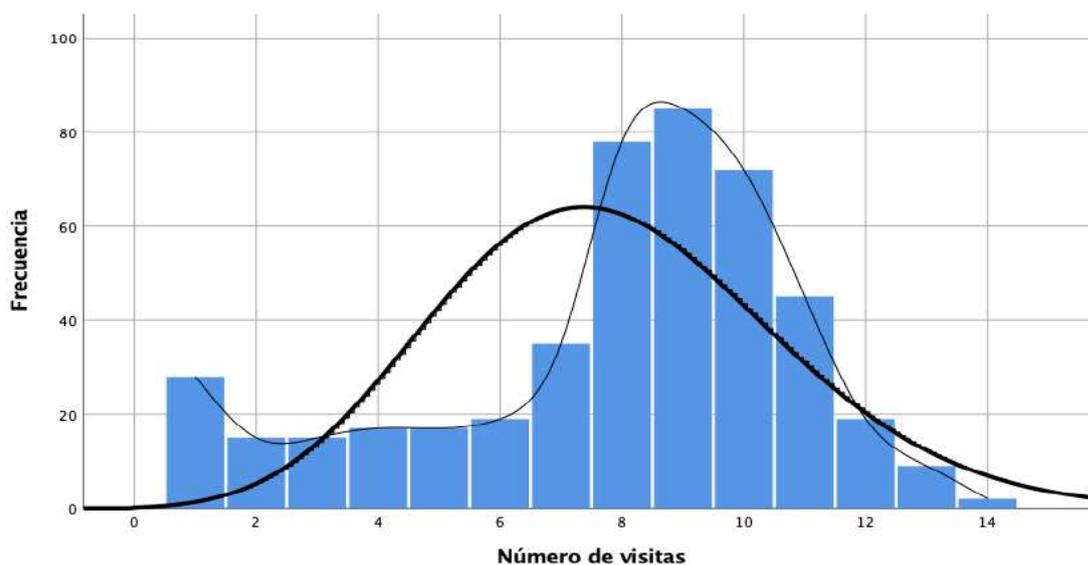
Figura 27. Tiempo de planificación (días)



5.1.9. SEGUIMIENTO DEL EMBARAZO

Durante el seguimiento del embarazo en la consulta de Diabetes y Embarazo, se realizaron de media nueve visitas en total desde el inicio del embarazo hasta el parto, con un mínimo de una visita y un máximo de 14 (Figura 28).

Figura 28. Número de visitas durante la gestación



Los datos referentes al número de visitas por cada paciente, la edad gestacional media en cada visita, TA, peso y tratamiento se encuentran resumidos en la tabla 24 y representados en las figuras 29 y 30.

Cabe destacar que, en primera visita, únicamente el 4,8% de las gestantes realizaban tratamiento exclusivo con dieta, cifra que incluso disminuye progresivamente a lo largo de las visitas debido a la necesidad de insulinización durante la gestación.

Teniendo en cuenta las pautas de insulinización, el régimen más frecuente consistió en la combinación de insulina lenta y ultrarrápida, siendo en primera visita la combinación de dos insulinas el régimen más frecuente (76,5%), cifra que aumenta a lo largo de la gestación hasta llegar al 90,7% en visita 10.

El empleo de BICI se mantiene constante en los diferentes controles, oscilando entre el 8 y el 9% de las gestantes. Cabe destacar además que el empleo de ADO se mantiene constante en torno al 3% de las gestantes durante todas las visitas de control.

La dosis total media de insulina asciende paulatinamente desde la primera visita (42 Ud.) hasta la visita 13 (89 Ud.), con rangos mín-máx muy amplios, lo que nos habla de la heterogeneidad de evolución de la enfermedad y control que encontramos en nuestra población.

La TA media tanto sistólica como diastólica se situó en rango de normalidad.

Tabla 24. Edad gestacional, exploración y tratamiento de las gestantes diabéticas en las diferentes visitas de la gestación

	1ª visita n = 456	2ª visita n = 426	3ª visita n = 410	4ª visita n = 397	5ª visita n = 380	6ª visita n = 365	7ª visita n = 345
Edad gestacional (días), media (rango)	70 (28-247)	99 (40-262)	131 (56-271)	160 (76-279)	186 (92-266)	210 (125-274)	230 (153-272)
TAS (mm Hg), media (rango)	122 (85-175)	120 (90-170)	120 (90-180)	119 (90-170)	120 (90-190)	119 (85-170)	120 (85-185)
TAD (mm Hg), media (rango)	72 (45-105)	71 (40-105)	71 (40-105)	70 (40-100)	71 (40-120)	72 (40-100)	72 (45-110)
Peso (kg), media (rango)	73,4 (47,2-144,0)	74,6 (47,8-147,9)	76,3 (48,8-148,5)	77,7 (50,0-150,4)	79,5 (49,9-150,0)	80,9 (52,0-154,7)	82,3 (52,0-157)
Tratamiento							
<i>Dieta, n (%)</i>	22 (4,8)	12 (2,8)	5 (1,2)	3 (0,8)	3 (0,8)	1 (0,3)	2 (0,6)
<i>Insulina ultrarrápida, n (%)</i>	353 (77,4)	364 (85,4)	359 (87,5)	353 (89,0)	338 (89,0)	329 (90,2)	308 (89,3)
<i>Insulina rápida, n (%)</i>	3 (0,7)	3 (0,7)	2 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
<i>Insulina intermedia, n (%)</i>	31 (6,8)	26 (6,1)	26 (6,3)	26 (6,5)	24 (6,3)	24 (6,6)	20 (5,8)
<i>Insulina lenta, n (%)</i>	336 (73,7)	346 (81,2)	337 (82,2)	328 (82,6)	315 (82,9)	306 (83,8)	291 (84,3)
<i>Combinaciones de insulina, n (%)</i>	349 (76,5)	360 (84,5)	357 (87,1)	351 (88,4)	337 (88,7)	328 (89,9)	309 (89,6)
<i>Tipos de insulina combinados</i>							
<i>0, n (%)</i>	40 (8,8)	11 (2,6)	6 (1,5)	4 (1,0)	3 (0,8)	1 (0,3)	2 (0,6)
<i>1, n (%)</i>	67 (14,7)	55 (12,9)	47 (11,5)	42 (10,6)	40 (10,5)	36 (9,9)	34 (9,9)
<i>2, n (%)</i>	348 (76,3)	359 (84,3)	357 (87,1)	351 (88,4)	337 (88,7)	328 (89,9)	309 (89,6)
<i>3, n (%)</i>	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0	0	0	0
<i>Empleo de BICI, n (%)</i>	42 (9,2)	36 (8,5)	36 (8,8)	35 (8,8)	34 (8,9)	31 (8,5)	31 (9,0)
<i>ADO, n (%)</i>	29 (6,3)	14 (3,3)	14 (3,4)	13 (3,3)	13 (3,4)	13 (3,6)	13 (3,8)
<i>Combinación ADO-Insulina, n (%)</i>	11 (2,4)	14 (3,3)	14 (3,4)	13 (3,3)	13 (3,4)	13 (3,6)	13 (3,8)
<i>Dosis total de insulina, media (rango)</i>	42 (2-138)	42 (5-152)	45 (5-152)	49 (6-153)	55 (6-170)	61 (5-181)	66 (5-195)

Tabla 24. Edad gestacional, exploración y tratamiento de las gestantes diabéticas en las diferentes visitas de la gestación (continuación)

	8ª visita n = 314	9ª visita n = 234	10ª visita n = 150	11ª visita n = 75	12ª visita n = 29	13ª visita n = 11	14ª visita n = 1
Edad gestacional (días), media (rango)	244 (173-274)	253 (194-278)	258 (209-277)	260 (225-278)	263 (245-275)	265 (249-275)	270
TAS (mm Hg), media (rango)	120 (85-170)	119 (90-160)	118 (80-160)	117 (90-160)	118 (95-145)	115 (100-150)	110
TAD (mm Hg), media (rango)	73 (45-100)	72 (50-110)	72 (50-95)	73 (50-105)	75 (60-95)	74 (55-105)	55
Peso (kg), media (rango)	83,5 (53,1-165)	83,6 (52,5-139,2)	85,2 (52,5-142,2)	84,5 (52,9-144,3)	86,5 (62,0-134,0)		71,6
Tratamiento							
<i>Dieta, n (%)</i>	2 (0,6)	1 (0,4)	1 (0,7)	1 (1,3)	0	0	0
<i>Insulina ultrarrápida, n (%)</i>	281 (89,2)	210 (89,7)	136 (90,7)	67 (89,3)	26 (89,7)	9 (81,8)	1
<i>Insulina rápida, n (%)</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>Insulina intermedia, n (%)</i>	19 (6,1)	11 (4,7)	8 (5,3)	3 (4,0)	1 (3,4)	1 (9,1)	0
<i>Insulina lenta, n (%)</i>	264 (84,1)	200 (85,5)	129 (86,0)	65 (86,7)	26 (89,7)	9 (81,8)	1
<i>Combinaciones de insulina, n (%)</i>	281 (89,5)	210 (89,7)	136 (90,7)	67 (89,3)	26 (89,7)	9 (81,8)	1
<i>Tipos de insulina combinados</i>							
<i>0, n (%)</i>	2 (0,6)	1 (0,4)	1 (0,7)	1 (1,3)	0	0	0
<i>1, n (%)</i>	31 (9,9)	23 (9,8)	13 (8,7)	7 (9,3)	3 (10,3)	2 (18,2)	0
<i>2, n (%)</i>	281 (89,5)	210 (89,7)	136 (90,7)	67 (89,3)	26 (89,7)	9 (81,8)	1
<i>3, n (%)</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>Empleo de BICI, n (%)</i>	28 (8,9)	21 (9,0)	12 (8,0)	6 (8,0)	2 (6,9)	1 (9,1)	0
<i>ADO, n (%)</i>	11 (3,5)	7 (3,0)	5 (3,3)	3 (4,0)	3 (10,3)	0	0
<i>Combinación ADO-Insulina, n (%)</i>	11 (3,5)	7 (3,0)	5 (3,3)	3 (4,0)	3 (10,3)	0	0
<i>Dosis total de insulina, media (rango)</i>	68 (5-230)	70 (8-230)	73 (8-230)	76 (8-230)	79 (8-230)	89 (16-240)	17

Figura 29. Edad gestacional, TA media y peso de las gestantes diabéticas en las diferentes visitas de la gestación

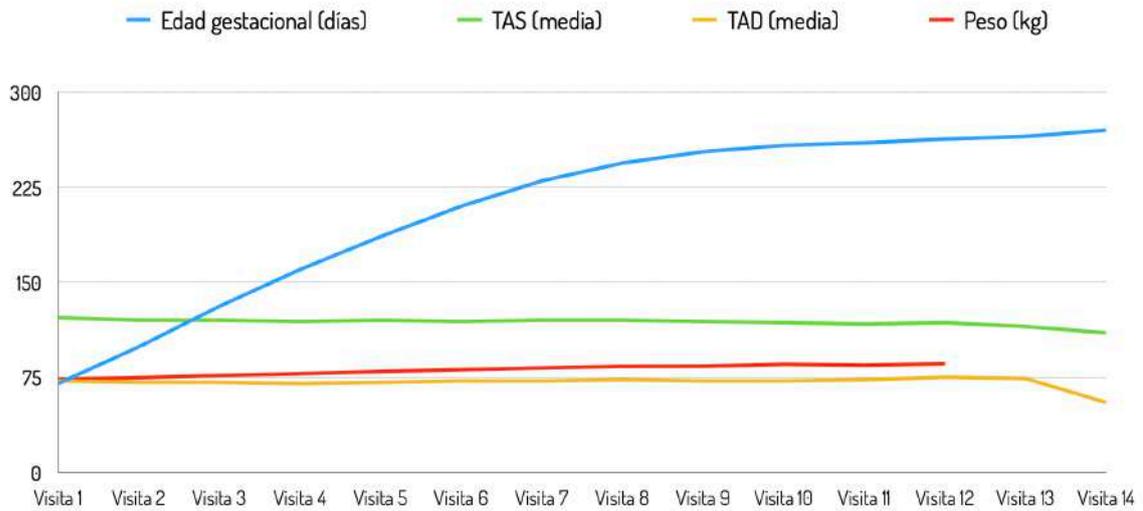
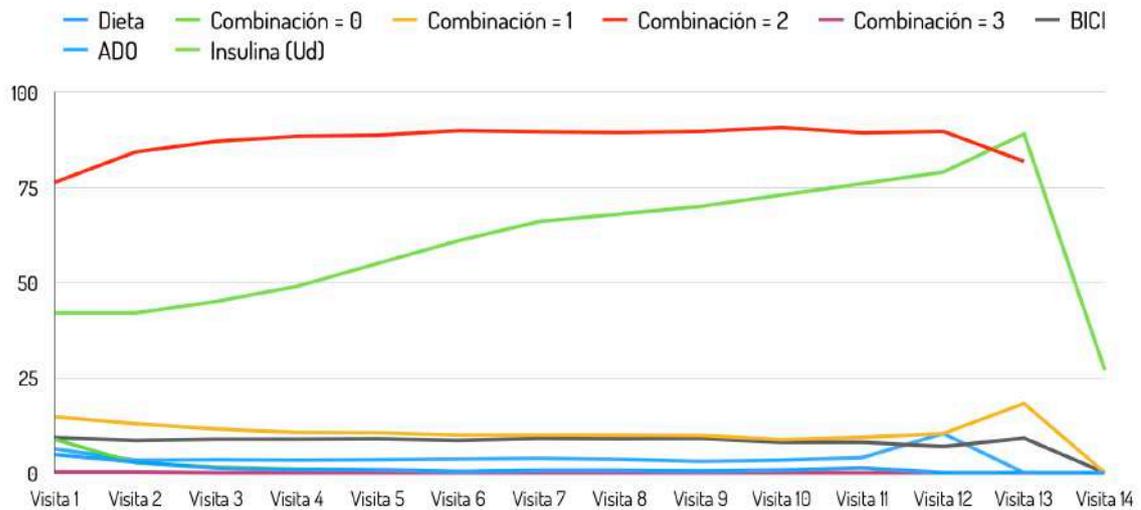


Figura 30. Insulinización de las gestantes diabéticas en las diferentes visitas de la gestación



Respecto a la evolución de los parámetros analíticos, podemos observar un descenso progresivo de la HbA1c desde la primera determinación antes de la gestación (media: 7,3%) hasta la última visita gestacional (media: 6,0%), efecto de un control más estrecho durante la gestación que fuera del embarazo. En el postparto se evidencia un ascenso de la misma.

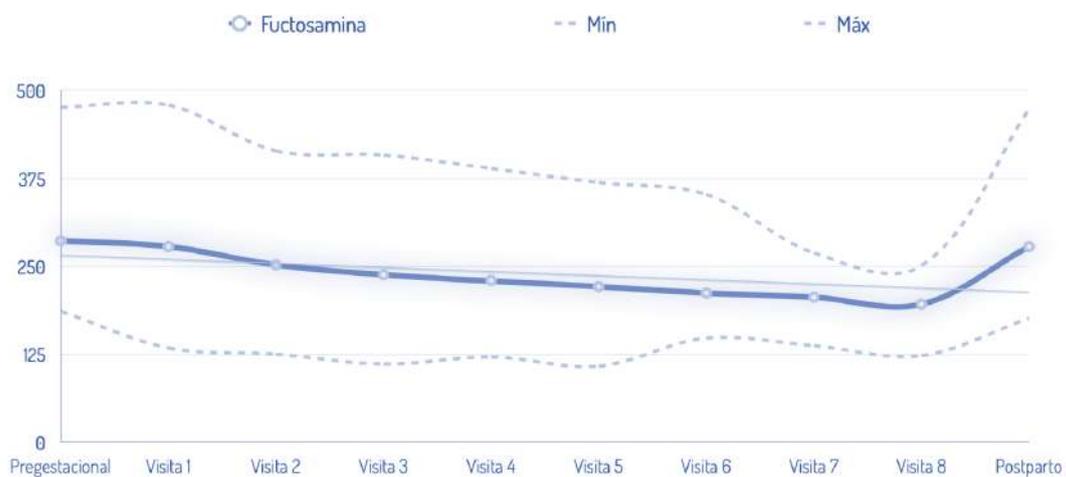
La fructosamina sufre también un descenso desde la primera visita previa a la gestación (media: 286 $\mu\text{mol/L}$) hasta el último control (media: 196 $\mu\text{mol/L}$). Al igual que en el caso anterior, evidenciamos un ascenso en el postparto.

Los datos se encuentran sintetizados en la tabla 25 y representados en las figuras 31 y 32.

Tabla 25. Evolución de los parámetros analíticos (HbA1c y fructosamina) en las diferentes visitas de la gestación

	Pregestacional n= 338 / 32	1ª visita n= 439 / 138	2ª visita n= 402 / 250	3ª visita n= 384 / 271	4ª visita n= 345 / 244
Edad gestacional (días), media (rango)	-	63 (14-217)	108 (38-252)	148 (69-256)	181 (91-275)
HbA1c (%), media (rango)	7,3 (4,9-12,5)	7,0 (4,8-14,0)	6,4 (4,5-13,6)	6,2 (4,4-10,2)	6,1 (4,3-8,6)
Fructosamina (µmol/l), media (rango)	286 (186-476)	278 (134-479)	252 (125-414)	238 (111-408)	230 (121-389)

	5ª visita n= 280 / 202	6ª visita n= 184 / 133	7ª visita n= 77 / 52	8ª visita n= 21 / 15	Postparto n= 303 / 178
Edad gestacional (días), media (rango)	209 (130-275)	226 (154-266)	239 (202-263)	253 (233-279)	-
HbA1c (%), media (rango)	6,1 (4,1-8,7)	6,2 (4,5-10,4)	6,2 (4,7-8,9)	6,0 (4,8-7,7)	6,7 (4,7-11,9)
Fructosamina (µmol/l), media (rango)	221 (108-369)	212 (148-352)	206 (137-269)	196 (123-251)	278 (176-473)

Figura 31. Evolución de la HbA1c en las diferentes visitas de la gestación**Figura 32.** Evolución de la fructosamina en las diferentes visitas de la gestación

5.1.10. DESENLACE DE LA GESTACIÓN, CARACTERÍSTICAS DEL PARTO, RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES

En el 53,18% de los casos no se encontró colonización por EGB, mientras que en el 15,91% de los casos fue positivo (Figura 33).

El peso medio al final del embarazo fue de 83,6 kg (48,3-157,0 kg), situándose el IMC medio en 31,9 kg/m² (19,29-58,37) (Figuras 34 y 35).

Un 9,3% de las pacientes desarrollaron preeclampsia durante la gestación.

Figura 33. Colonización vaginal por EGB

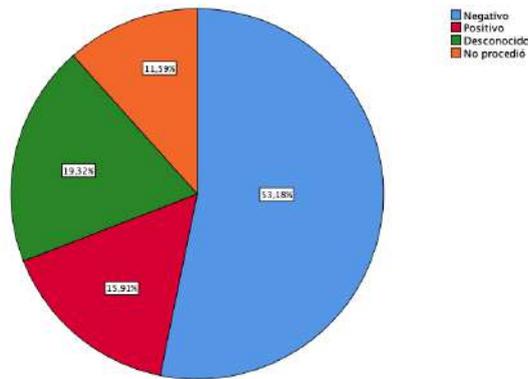


Figura 34. Peso al final del embarazo (kg)

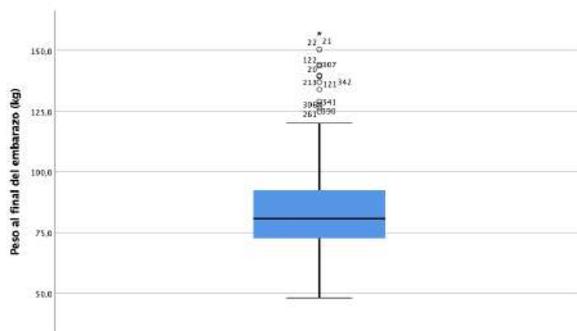
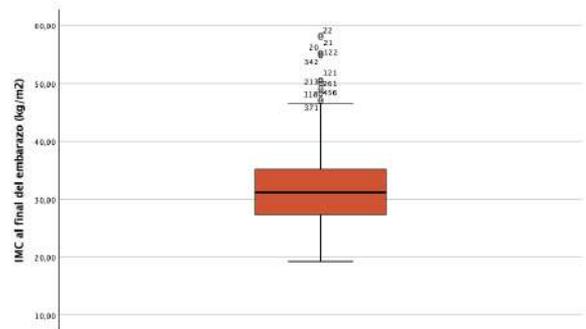


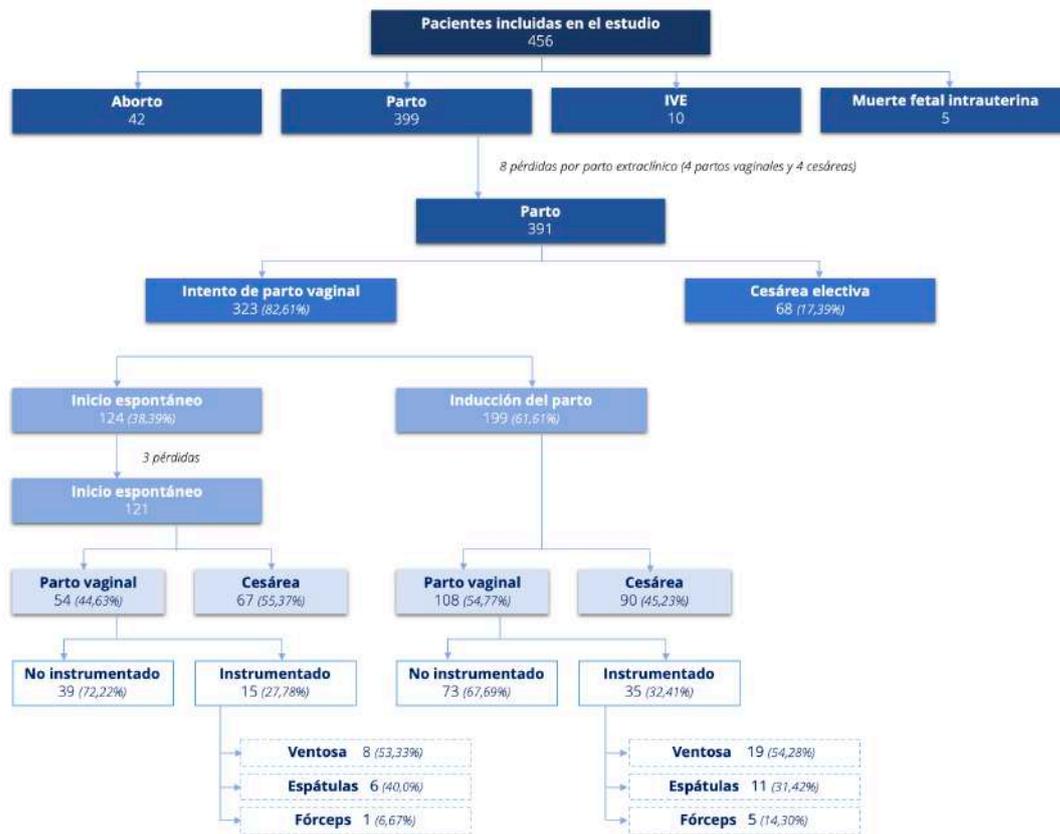
Figura 35. IMC al final del embarazo (kg/m²)



En la figura 36 representamos un flujograma que indica el destino de las gestantes con DMPG incluidas en la cohorte inicial a estudio, valorando además el éxito del intento de parto vaginal, el modo de inicio del mismo y la instrumentación del parto.

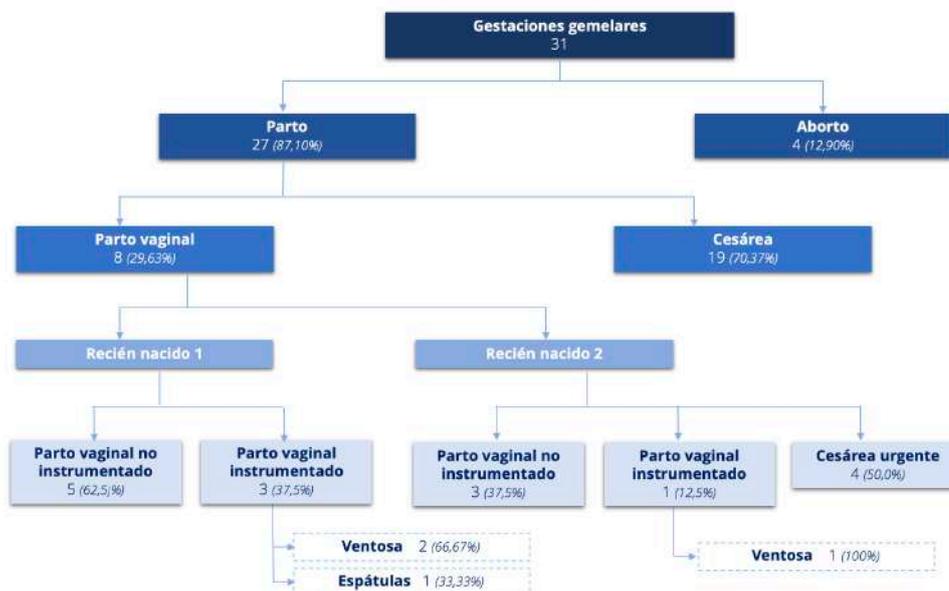
De la muestra inicial de 456 pacientes, tuvimos 391 partos. Partiendo de un 17,39% de cesárea electiva, se intentó el parto vaginal en un 82,61% de las gestantes. El inicio fue espontáneo en un 38,39% de las gestantes e inducido en el 61,61%. La tasa de éxito (entendida como la consecución de un parto vaginal) fue superior en las gestantes con un inicio inducido del parto aunque sin alcanzar la significación estadística (55,4% vs. 45,2%, OR 0,67, IC 95% 0,43-1,06, p=0,086). La instrumentación del parto se realizó de forma similar en inicio espontáneo e inducido del parto (27,8% vs. 32,4%, p=0,23, OR 1,49, IC 95% 0,78-2,86).

Figura 36. Destino de las gestantes con DMPG (intento de parto vaginal, inducción e instrumentación)



De forma similar, analizamos selectivamente el devenir de las gestaciones gemelares incluidas en la cohorte inicial (Figura 37).

Figura 37. Destino de las gestantes gemelares con DMPG (intento de parto vaginal, inducción e instrumentación)



Con respecto a los datos relativos al parto, resumidos en la tabla 26, encontramos una edad gestacional al parto de 263 días (37+4 semanas) (Figura 38), con una tasa de prematuridad del 21%.

Para el cálculo se han eliminado abortos y partos previables. Por tanto, sólo se han tenido en cuenta únicamente aquellos nacimientos por encima de la viabilidad, establecida en 161 días (23⁺⁰ semanas). La tasa de cesáreas fue del 58,6% (Figura 39), y dentro del parto vaginal, la tasa de instrumentación fue del 30,9%, fundamentalmente mediante ventosa.

Tabla 26. Datos relativos al parto

Datos relativos al parto	Media (DS) / n (%)
Edad gestacional al parto (días)	263 (14,27)
Prematuridad	84 (21,0%)
Vía del parto	
Vaginal	162 (41,4%)
<i>No instrumentado</i>	112 (69,1%)
<i>Instrumentado</i>	50 (30,9%)
<i>Ventosa</i>	27 (54,0%)
<i>Espátulas</i>	17 (34,0%)
<i>Fórceps</i>	6 (12,0%)
Cesárea	229 (58,6%)
Segundo gemelo	
<i>Vaginal no instrumentado</i>	2 (50,0%)
<i>Vaginal instrumentado</i>	1 (25,0%)
<i>Gran extracción podálica</i>	1 (25,0%)

Figura 38. Edad gestacional al parto

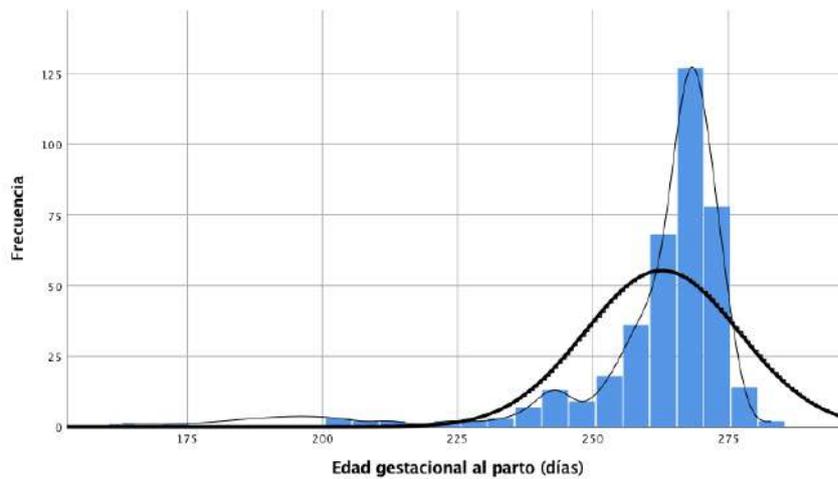
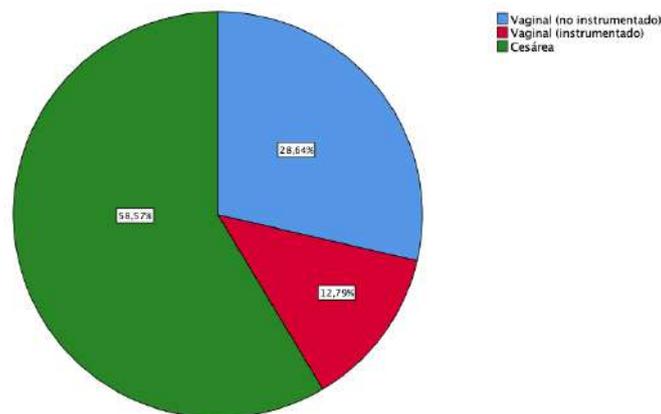


Figura 39. Vía del parto

Los datos relativos a la inducción del parto se encuentran sintetizados en la tabla 27. El inicio del parto fue inducido en el 51,2% de los casos, empleándose prostaglandinas en el 89% de los casos. La prostaglandina más empleada fue la dinoprostona (Propess®), en un 72,5% de los casos. El motivo más frecuente de inducción fue la propia DMPG (66,5%), seguida por preeclampsia (8%), RPM (7,5%) e HTA (4,5%).

Tabla 27. Inducción del parto

	n (%)
Inducción del parto	200 (51,2%)
Método	
Prostaglandinas	178 (89,0%)
Dinoprostona (Propess®)	129 (72,5%)
Dinoprostona (Prepidil®)	5 (2,8%)
Misoprostol (Misofar®)	38 (21,3%)
Misoprostol (Cytotec®)	2 (1,1%)
Dinoprostona + Misoprostol	3 (1,7%)
Inducción mecánica (Doble balón de Cook®)	1 (1,1%)
Oxitocina	22 (11,0%)
Motivo	
DMPG	133 (66,5%)
Preeclampsia	16 (8,0%)
RPM	15 (7,5%)
HTA	9 (4,5%)
GEG	6 (3,0%)
CIR	4 (2,0%)
MFIU	4 (2,0%)
Polihidramnios	3 (1,5%)
RCTG poco tranquilizador	2 (1,0%)
PEG	2 (1,0%)
Malos antecedentes obstétricos	2 (1,0%)
Oligohidramnios	1 (0,5%)
Metrorragia del tercer trimestre	1 (0,5%)
Gemelar monocorial biamniótico	1 (0,5%)
Motivo social	1 (0,5%)

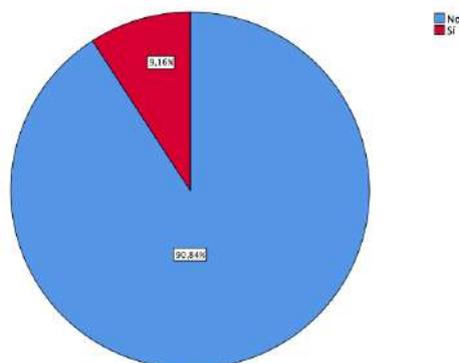
Los datos relativos a las cesáreas practicadas se encuentran sintetizados en la tabla 28. El 69,4% de las cesáreas practicadas fueron urgentes, siendo el motivo más frecuente de cesárea el riesgo de pérdida del bienestar fetal (19,4%), seguido del fallo de inducción (16,2%) y el rechazo de parto vaginal tras cesárea previa (15,8%).

Tabla 28. Datos relativos a las cesáreas realizadas

	n (%)
Tipo de cesárea	
<i>Urgente</i>	154 (69,4%)
<i>Electiva</i>	68 (30,6%)
Motivo	
<i>Riesgo de pérdida del bienestar fetal</i>	43 (19,4%)
<i>Fallo de inducción</i>	36 (16,2%)
<i>Rechazo de parto vaginal tras cesárea previa</i>	35 (15,8%)
<i>Falta de progresión del parto</i>	26 (11,7%)
<i>Desproporción clínica</i>	25 (11,3%)
<i>Presentación no cefálica</i>	24 (10,8%)
<i>Cesárea iterativa</i>	10 (4,5%)
<i>Preeclampsia severa (interés materno)</i>	7 (3,2%)
<i>Macrosomía</i>	5 (2,3%)
<i>Desprendimiento de placenta normalmente inserta</i>	3 (1,4%)
<i>CIR estadio III</i>	1 (0,5%)
<i>CIR estadio IV</i>	1 (0,5%)
<i>Cetoacidosis diabética</i>	1 (0,5%)
<i>Antecedente de distocia de hombros</i>	1 (0,5%)
<i>Malos antecedentes obstétricos</i>	1 (0,5%)
<i>Herpes genital activo</i>	1 (0,5%)
<i>Miomectomía con entrada a cavidad</i>	1 (0,5%)
<i>Corioamnionitis clínica</i>	1 (0,5%)

En 36 de los casos (9,2%) se emplearon corticoides para maduración pulmonar fetal antes del parto (Figura 40), de los cuales 21 casos fueron instaurados por cesárea electiva antes de la semana 39, y 15 en relación a prematuridad, de los cuales 5 culminaron en parto vaginal y 10 en cesárea urgente.

Figura 40. Corticoterapia previa al parto



En la tabla 29 se muestran los datos relativos al recién nacido. El peso medio fue de 3.334 gr (p72), con una talla media de 49 cm. La distribución fue homogénea entre mujeres y varones (49,1% y 50,9% respectivamente). El Apgar medio fue 9-10-10 a los 1-5-10 minutos respectivamente. Sólo el 2,2% tuvieron un Apgar inferior a 7 a los 5 minutos. El pH medio de cordón umbilical fue de 7,18 (arterial) y 7,23 (venoso).

Encontramos tres casos de éxitus neonatal (0,8% de la muestra) relacionado con prematuridad extrema en dos de los casos.

Tabla 29. Datos relativos al recién nacido

	Media (DS) / Media (mín-máx) / n (%)
Peso (gramos)	3.334 (765,71)
Percentil	72 (32,44)
Talla (cm)	49 (3,49)
Sexo	
<i>Mujer</i>	198 (49,1%)
<i>Varón</i>	205 (50,9%)
Apgar 1 minuto (mín-máx)	9 (0-10)
Apgar 5 minutos (mín-máx)	10 (1-10)
Apgar 10 minutos (mín-máx)	10 (6-10)
Apgar < 7 a los 5 minutos	8 (2,2)
pH de cordón umbilical arterial	7,18 (0,15)
pH de cordón umbilical venoso	7,23 (0,17)
Éxitus neonatal	3 (0,8%)

Respecto a la morbilidad neonatal (Tabla 30), el 24,9% de los recién nacidos ingresó en UCI neonatal, siendo el motivo más frecuente la hipoglucemia (31,1%), seguido por la prematuridad (26,7%) y SDR (15,6%).

Encontramos 5 casos de parálisis braquial (1,4%), 3 fracturas de clavícula (0,8%) y 0 casos de parálisis cerebral, a pesar de acontecer 8 eventos de asfisia perinatal (2,2%). La hipoglucemia acontece en un 14,4% de los casos, con una glucemia mínima media de 32 mg/dL.

Tuvimos 40 casos de SDR en nuestra muestra (10,9%) y dos casos de displasia broncopulmonar (0,50%). Como complicaciones neonatales, destacar dos eventos de HIV (0,50%) y un evento de EN (0,25%).

Tabla 30. Morbilidad neonatal

	Media (DS) / n (%)
Ingreso en UCIn	92 (24,9%)
Motivo de ingreso en UCIn	
<i>Hipoglucemia</i>	28 (31,1%)
<i>Prematuridad</i>	24 (26,7%)
<i>SDR</i>	14 (15,6%)

<i>Asfixia perinatal</i>	5 (5,6%)
<i>CIR</i>	4 (4,4%)
<i>Cardiopatía congénita</i>	3 (3,3%)
<i>Otras malformaciones</i>	2 (2,2%)
<i>Ictericia</i>	2 (2,2%)
<i>Cefalohematoma</i>	2 (2,2%)
<i>Hidronefrosis severa</i>	1 (1,1%)
<i>Poliglobulia</i>	1 (1,1%)
<i>Trombopenia</i>	1 (1,1%)
<i>Pérdida de peso al nacimiento</i>	1 (1,1%)
<i>Taquicardia</i>	1 (1,1%)
<i>Riesgo de infección perinatal</i>	1 (1,1%)
Tiempo de ingreso en UCIn (días)	15,60 (2-150)
Asfixia perinatal	8 (2,2%)
Parálisis cerebral	0
Parálisis braquial	5 (1,4%)
Fractura de clavícula	3 (0,8%)
Hipoglucemia	53 (14,4%)
<i>Glucemia mínima</i>	32 (17,2)
SDR	40 (10,9%)
Ictericia	150 (40,9%)
<i>Bilirrubina total máxima</i>	12,5 (3,8)
<i>Bilirrubina directa máxima</i>	1,0 (1,1)
<i>Fototerapia</i>	67 (44,7%)
Hipocalcemia	9 (2,5%)
Poliglobulia	5 (1,4%)
<i>Hemoglobina</i>	21,25 (4,1)
<i>Hematocrito</i>	50,9 (24,0)
Displasia broncopulmonar	2 (0,5%)
HIV	2 (0,5%)
Conjuntivitis	1 (0,3%)
Septicemia	8 (2,2%)
EN	1 (0,3%)

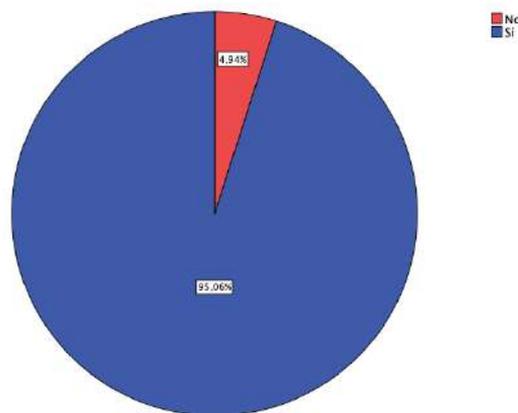
En nuestra muestra, encontramos un 14,3% de malformaciones congénitas, siendo las más frecuentes las cardiopatías congénitas (11,9% de los casos) (Tabla 31). Dentro de las cardiopatías congénitas, la más frecuente fue la MH (45,4%, dos de los casos asociados a CIV), seguido por CIV (32,2%).

El 2,4% de malformaciones restantes correspondieron a patología neurológica, nefrourológica, pulmonar, hernia diafragmática congénita y AUU.

Tabla 31. Malformaciones congénitas

	n (%)
Malformación congénita	53 (14,3%)
Cardiopatía	44 (11,9%)
<i>MH</i>	18 (40,9%)
<i>MH + CIV</i>	2 (4,5%)
<i>CIV</i>	10 (27,7%)
<i>CIA</i>	5 (11,4%)
<i>Estenosis pulmonar</i>	2 (4,5%)
<i>Foramen oval permeable</i>	1 (2,3%)
<i>Dominancia de cavidades izquierdas</i>	1 (2,3%)
<i>Displasia valvular aórtica</i>	1 (2,3%)
<i>Canal AV</i>	1 (2,3%)
<i>Aorta bicúspide</i>	1 (2,3%)
<i>CIA + estenosis pulmonar</i>	1 (2,3%)
<i>CIV + foramen oval permeable</i>	1 (2,3%)
Patología pulmonar	2 (0,5%)
Hernia diafragmática	1 (0,3%)
Patología neurológica	3 (0,8%)
Patología nefrourológica	6 (1,6%)
AUU	5 (1,4%)

En referencia a la lactancia, 19 pacientes (4,9%) optaron por la lactoinhibición (Figura 41).

Figura 41. Lactancia materna

Las complicaciones relativas al parto y puerperio se recogen en la tabla 32. En el 2,4% de los partos vaginales hubo DH, y en un 7,3% de los casos encontramos desgarro de tercer o cuarto grado, siendo el más frecuente el DIII-A (41,7%).

Encontramos 8 casos de fiebre puerperal (2,0%), siendo los motivos más prevalentes la endometritis e infección de herida quirúrgica.

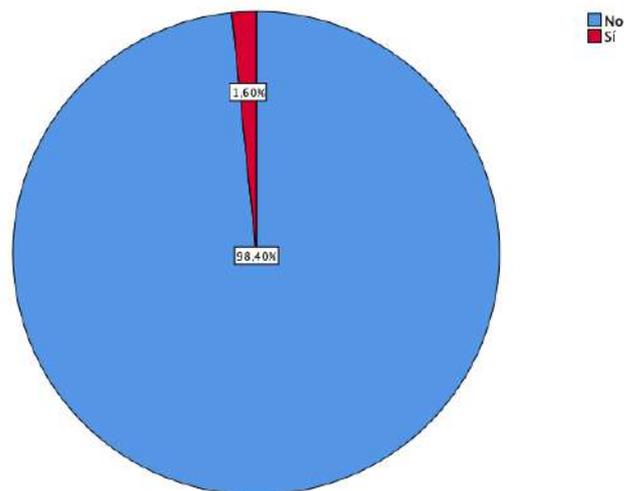
Tras el alta, el 2,1% de las pacientes reingresaron, y en un 1,7% de las cesáreas tuvo que realizarse reintervención.

Tabla 32. Complicaciones en el parto y puerperio inmediato y clínico

Complicación	n (%)
Distocia de hombros (del total de partos vaginales)	4 (2,4%)
Desgarro de esfínter anal (del total de partos vaginales)	12 (7,3%)
<i>DIII-A</i>	5 (41,7%)
<i>DIII-B</i>	4 (33,3%)
<i>DIII-C</i>	1 (8,3%)
<i>DIV</i>	2 (16,7%)
Hemorragia postparto	6 (1,5%)
Fiebre puerperal	8 (2,0%)
<i>Endometritis</i>	3 (37,5%)
<i>Infección de herida quirúrgica</i>	3 (37,5%)
<i>Mastitis</i>	1 (12,5%)
<i>Foco urológico</i>	1 (12,5%)
<i>Hematoma sobreinfectado de herida quirúrgica</i>	14 (3,7%)
Reingreso	8 (2,1%)
Reintervención (del total de cesáreas)	4 (1,7%)

Se produjeron 6 hemorragias postparto (1,53%), de las cuales 4 acontecieron tras partos vaginales y 2 tras cesáreas (Figura 42).

Figura 42. Hemorragia postparto



5.2. OBJETIVOS PRINCIPALES

5.2.1. ESTABLECER LOS PARÁMETROS AL INICIO DEL EMBARAZO QUE PERMITEN PREDECIR RESULTADOS ADVERSOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES. CATEGORIZACIÓN DE ESTOS PARÁMETROS SEGÚN SU POTENCIAL PREDICTIVO

El primer objetivo de este estudio consistió en seleccionar aquellos parámetros al inicio del embarazo con una especial capacidad predictiva de complicaciones obstétricas y perinatales en gestantes con DMPG, a fin de incidir sobre estos factores desde el inicio de la gestación y optimizar las posibilidades de conseguir mejores resultados en los términos propuestos. Además, permitirá seleccionar en relación a ellos a las gestantes con mayor riesgo de complicaciones.

Para ello, hemos realizado un estudio de cohortes retrospectivo sobre las pacientes incluidas en la cohorte principal a estudio. Se excluyeron del estudio las pacientes con gestaciones gemelares, ya que consideramos que la gemelaridad imprime *per se* un exceso de riesgo a la gestación, y podría actuar como factor de confusión.

Los factores independientes analizados (demográficos, antropométricos, personales, analíticos, obstétricos y diabetológicos) y las complicaciones obstétricas y perinatales definitorias de morbilidad se exponen en la tabla 33.

La datación de la gestación se realizó en primer trimestre en dispositivo de área entre las semanas 11⁺⁰ y 13⁺⁶, y el seguimiento posterior se realizó íntegramente en la consulta de Diabetes y Embarazo (actualmente denominada consulta de Medicina Materno-Fetal) del HUVR.

Los datos fueron extraídos de forma retrospectiva de la historia clínica de las pacientes y los neonatos, para determinar posteriormente los ítems de primer trimestre ligados a morbi-mortalidad perinatal.

Inicialmente aplicamos diferentes test de contraste de hipótesis entre todos los parámetros de primer trimestre a estudio y las posibles complicaciones, para determinar cuáles de ellos presentaron una relación significativa, y *a posteriori* una vez realizado este primer tamizado, establecer el valor pronóstico de cada uno de ellos.

En segundo lugar, una vez seleccionados los factores con potencial valor pronóstico para cada complicación, realizamos un análisis de regresión logística univariante y multivariante (tipo “*intro*”) sobre aquellos factores con mayor poder estadístico y significación. Siempre que fue necesario se generó una curva COR para determinar el punto de corte óptimo para la predicción de una complicación dada.

Para comparar variables cualitativas y cuantitativas se empleó el test T de Student y el test de Mann-Whitney (para variables cuantitativas de distribución paramétrica y no paramétrica, respectivamente). Las variables categóricas se compararon mediante el test Chi-Cuadrado de Pearson y el test de Fisher.

Tabla 33. Parámetros independientes analizados y variables definitorias de morbilidad

Parámetros al inicio del embarazo	Resultados adversos obstétricos y perinatales
Etnia	Parto antes de las 32 semanas
Edad	Parto antes de las 35 semanas
Talla	Parto antes de las 37 semanas
Peso	Peso al nacimiento > 4.000 gr
IMC	Peso al nacimiento > 4.500 gr
Hábito tabáquico	GEG
Parto previo	PEG
Cesárea previa	DH
HTA pregestacional	Cesárea
TRA	Apgar a los 5 minutos < 7
TN (MoM)	Ingreso en UCI
βhCG (MoMc)	Hipoglucemia neonatal
PAPP-A (MoMc)	Ictericia neonatal
T4-L	Morbilidad perinatal compuesta
TSH	Malformación congénita
Duración de la DM	Cardiopatía congénita
Planificación de la gestación	
Clasificación de White	
Complicación microvascular	
Dosis de insulina en primera visita	
HbA1c pregestacional	
HbA1c en primera visita	
Fructosamina pregestacional	
Fructosamina en primera visita	

5.2.1.1. Definiciones

- *Morbilidad perinatal compuesta:* se define ante la aparición de una o varias de las siguientes: prematuridad (<37 semanas), Apgar a los 5 minutos < 7, parálisis cerebral, parálisis braquial, fractura de clavícula, hipoglucemia neonatal, ictericia neonatal, poliglobulia neonatal, morbilidad respiratoria (SDR y/o displasia broncopulmonar), EN, HIV, septicemia.
- *DH:* dificultad para la salida espontánea de los hombros del feto, que requiere de maniobras adicionales para su extracción completa.
- *Hipoglucemia neonatal:* niveles de glucemia al nacimiento < 45 mg/dL.
- *Ictericia neonatal:* coloración amarillenta de piel y mucosas del neonato, derivado de un acúmulo de bilirrubina.
- *Planificación de la gestación:* cualquier atención previa al embarazo que tenga como objetivo la promoción de la salud, el adecuado control glucémico y la detección y tratamiento de las complicaciones derivadas de la DM en mujeres con DMPG.
- *PEG:* recién nacido cuyo peso o longitud al nacimiento se sitúan por debajo del percentil 10 establecido para su población de referencia, su sexo y su edad gestacional.
- *GEG:* recién nacido cuyo peso o longitud al nacimiento se sitúan por encima del percentil 90 establecido para su población de referencia, su sexo y su edad gestacional.

5.2.1.2. Estudio comparativo

Se realizó un análisis comparativo de los diferentes factores a estudio sobre las 425 gestaciones únicas incluidas en la cohorte principal de nuestro estudio. Los resultados de este análisis se encuentran sintetizados en la tabla 34.

Tabla 34. Análisis comparativo de los factores a estudio con variables de morbilidad (p-valor)

	Parto < 32 semanas	Parto < 35 semanas	Parto < 37 semanas	Peso > 4.000 gr	Peso > 4.500 gr	PEG	GEG	Distocia	Cesárea	Apgar 5 < 7	Ingreso en UCI	Hipoglucemia	Ictericia	Morbilidad comp	Malformación	Cardiopatía	
Etnia	0,238	0,917	0,538	0,111	0,838	0,157	0,073	0,958	0,352	0,946	0,233	0,155	0,891	0,079	0,399	0,159	6
Edad	0,489	0,615	0,896	0,234	0,156	0,318	<0,001	0,054	0,897	0,737	0,833	0,911	0,149	0,489	0,618	0,474	1
Talla	0,729	0,231	0,011	0,198	0,769	0,118	0,079	0,111	0,048	0,904	0,758	0,289	0,199	0,571	0,912	0,985	2
Peso	0,199	0,512	0,119	0,884	0,060	0,647	0,284	0,818	0,002	0,818	0,325	0,829	0,585	0,534	0,783	0,898	1
IMC	0,294	0,371	0,828	0,257	0,072	0,325	0,531	0,324	<0,001	0,952	0,217	0,707	0,836	0,362	0,855	0,884	2
Hábito tabáquico	0,254	0,321	0,183	0,969	0,533	0,041	0,298	0,574	0,025	0,594	0,437	0,678	0,811	0,898	0,749	0,823	2
Parto previo	0,707	0,609	0,382	0,122	0,177	0,278	0,445	0,199	<0,001	0,446	0,723	0,517	0,777	0,980	0,699	0,823	1
Cesárea previa	0,144	0,547	0,097	<0,001	<0,001	0,454	0,042	>0,99	<0,001	0,208	0,080	0,298	0,308	0,721	0,061	0,112	4
HTA pregestacional	0,045	0,003	<0,001	0,368	0,132	<0,001	0,048	>0,99	0,004	0,882	0,081	0,588	0,534	0,023	0,846	0,843	7
TRA	0,228	0,405	0,267	0,805	0,068	0,283	0,899	>0,99	0,145	<0,001	0,638	0,938	0,519	0,607	0,488	0,615	1
TN (MoM)	0,744	0,458	0,627	0,317	0,596	0,616	0,280	>0,99	0,958	0,838	0,859	0,940	0,546	0,597	0,658	0,448	8
PAPP-A (MoM)	0,829	0,140	0,998	0,584	0,537	0,040	0,054	0,053	0,887	0,582	<0,001	0,020	0,004	0,001	0,993	0,010	6
BhCG (MoM)	0,421	0,122	0,158	0,548	0,887	0,199	0,710	0,288	0,034	0,458	0,119	0,118	0,650	0,376	0,851	0,617	1
T4-L	0,488	0,224	0,576	0,289	0,916	0,483	0,285	0,112	0,837	0,131	0,284	0,855	0,788	0,381	0,348	0,893	8
TSH	0,695	0,418	0,003	0,087	0,485	0,784	0,287	0,287	0,027	0,475	0,341	0,408	0,017	0,020	0,889	0,123	4
Duración de la DM	0,895	0,648	0,205	0,034	0,266	0,814	0,052	0,455	0,001	0,718	0,082	0,132	0,621	0,397	0,871	0,907	2
Embarazo planificado	0,335	0,182	0,618	0,487	0,588	0,454	0,534	0,978	0,471	0,723	0,980	0,841	0,253	0,155	0,138	0,040	1
Clasificación de White	0,635	0,142	0,037	0,154	0,474	0,078	0,026	0,389	0,013	0,908	0,005	0,024	0,758	0,658	0,783	0,851	5
Complicación microvascular	0,224	0,263	0,013	0,264	0,082	0,026	0,187	>0,99	0,007	0,458	0,184	0,940	0,458	0,871	0,539	0,389	3
Insulina en primera visita	0,292	0,885	0,405	0,027	0,216	0,188	0,007	0,897	0,001	0,795	0,200	0,675	0,681	0,749	0,540	0,757	3
HbA1c pregestacional	0,596	0,296	0,139	0,039	0,184	0,703	0,088	0,760	0,065	0,838	0,284	0,889	0,410	0,188	0,006	0,010	3
Fructosamina pregestacional	-	0,282	0,658	0,116	-	-	0,137	0,109	0,538	0,896	0,882	0,533	0,340	0,283	0,733	0,316	8
HbA1c en primera visita	0,402	0,088	0,099	<0,001	0,149	0,879	0,002	0,048	0,017	0,773	0,018	0,338	0,128	0,044	0,088	0,035	7
Fructosamina en primera visita	0,693	0,578	0,589	0,199	0,482	0,040	0,489	0,115	0,288	0,862	0,138	0,627	0,253	0,872	0,278	0,161	1
	1	1	6	5	1	5	6	1	14	1	3	2	2	4	1	4	

En relación con la tabla 34, establecemos el número absoluto de complicaciones con las que los diferentes parámetros analizados desde el punto de vista pregestacional y en primer trimestre presentan relación, siendo la mediana 2 complicaciones (rango 0-7).

Definimos como “alta capacidad predictiva” aquellas complicaciones que se encuentran > p90 en relación al número de complicaciones relacionadas (valor: 6,5). Los únicos factores que superan este dintel son: HbA1c en la primera visita de gestación (7) y presencia de HTA pregestacional (7). Por tanto, podemos inferir que estos son los factores con un mayor potencial predictivo global de los estudiados.

- **HbA1c en primera visita:** peso al nacimiento > 4.000 gr, GEG, DH, cesárea, ingreso en UCI, morbilidad perinatal compuesta, cardiopatía.
- **HTA pregestacional:** edad gestacional al parto < 32 semanas, edad gestacional al parto < 35 semanas, edad gestacional al parto < 37 semanas, PEG, GEG, cesárea, morbilidad perinatal compuesta.

Además, la HbA1c en primera visita rozó la significación estadística en su relación con edad gestacional al parto < 35 semanas; y la HTA pregestacional con ingreso en UCI.

En un segundo nivel encontramos otros factores con una capacidad moderada de predicción (p50-90, de 2 a 6 factores) y baja capacidad de predicción (<p50, de 0 a 1 factor) (Tabla 35).

Tabla 35. Clasificación de los factores en relación a su potencial predictivo

Potencial predictivo alto	Potencial predictivo medio	Potencial predictivo bajo
HbA1c primera visita de gestación	PAPP-A (MoMc)	Etnia
HTA pregestacional	Clasificación de White	Edad
	Cesárea previa	Peso
	TSH	T4-L
	Talla	Parto previo
	IMC	TRA
	Hábito tabáquico	TN (MoMc)
	Duración de la DM	βhCG (MoMc)
	Complicaciones microvasculares	Planificación del embarazo
	Dosis de insulina en primera visita	Fructosamina pregestacional
	HbA1c pregestacional	Fructosamina en primera visita

5.2.1.3. Análisis univariante y multivariante

Se desestimó la realización de modelos de regresión logística en los parámetros de morbi-mortalidad que tuviesen relación con tres factores en primer trimestre o menos: DH, apgar a los 5 minutos < 7, ingreso en UCI, hipoglucemia, ictericia, presencia de malformación congénita, parto < 32 semanas, parto < 35 semanas, y peso al nacimiento > 4.500 gr.

Además, la relación pronóstica con la presencia de cardiopatía congénita se analiza más adelante de manera específica.

Factores predictivos de realización de cesárea

Se incluyeron aquellos factores con significación estadística de forma individual (Tabla 3):

- Talla
- Peso
- Hábito tabáquico
- Parto previo
- Cesárea previa
- HTA pregestacional
- βhCG (MoMc)
- TSH
- Clasificación de White
- Dosis de insulina en primera visita
- HbA1c en primera visita

Se eliminaron las variables IMC y complicación microvascular al identificar interacciones con peso y Clasificación de White, respectivamente.

Las clases F-R, H y T de la Clasificación de White se han excluido al presentar una n baja (n=6, n=0 y n=0).

Tabla 36. Factores predictivos de cesárea. Análisis univariante y multivariante

	Regresión univariante		Regresión multivariante	
	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	p valor
Talla	1,05 (1,01-1,09)	0,026	1,06 (0,99-1,15)	0,110
Peso	0,98 (0,96-0,99)	0,003	0,96 (0,93-0,99)	0,036
Fumadora				
No	Referencia		Referencia	
Sí	0,75 (0,44-1,29)	0,298	0,64 (0,23-1,77)	0,386
Parto previo				
No	Referencia		Referencia	
Sí	0,12 (0,07-0,21)	<0,001	0,08 (0,03-0,22)	<0,001
Cesárea previa				

<i>No</i>	Referencia		Referencia	
<i>Sí</i>	4,78 (2,44-9,35)	<0,001	6,16 (1,55-24,49)	0,010
HTA pregestacional				
<i>No</i>	Referencia		Referencia	
<i>Sí</i>	2,56 (1,24-5,32)	0,011	4,76 (1,03-22,09)	0,046
βhCG (MoMc)	1,52 (1,02-2,28)	0,041	1,84 (0,97-3,52)	0,063
TSH	1,01 (0,98-1,04)	0,612	1,12 (0,82-1,53)	0,467
Clasificación de White		0,002		0,110
<i>B</i>	-	-	4,06 (0,41-40,65)	0,233
<i>C</i>	-	-	3,28 (0,30-35,4)	0,328
<i>D</i>	-	-	0,80 (0,08-8,28)	0,851
<i>F</i>	-	-	2,85 (0,18-46,1)	0,460
<i>R</i>	-	-	-	0,999
Dosis de insulina en primera visita	0,98 (0,97-0,99)	0,003	0,74 (0,33-1,63)	0,455
HbA1c en primera visita	0,71 (0,57-0,89)	0,003	0,91 (0,60-1,36)	0,633

El resultado del análisis multivariante demuestra una relación pronóstica entre las variables peso, parto previo, cesárea anterior e HTA pregestacional en la aparición de cesárea.

Destacamos los factores con mayor impacto en la variable “cesárea”: presencia de un parto previo, con una OR 0,08 (IC 95% 0,03-0,22), HTA pregestacional, con una OR 4,76 (IC 95% 1,03-22,09), y la presencia de cesárea previa, con una OR 6,16 (IC 95% 1,55-24,49).

Factores predictivos de aparición de recién nacido GEG

Se incluyeron aquellos factores con significación estadística de forma individual (Tabla 37):

- Edad
- Cesárea previa
- HTA pregestacional
- Clasificación de White
- Dosis de insulina en primera visita
- HbA1c en primera visita

Tabla 37. Factores predictivos de recién nacido GEG. Análisis univariante y multivariante

	Regresión univariante		Regresión multivariante	
	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	p valor
Edad	0,93 (0,89-0,97)	<0,001	0,94 (0,89-0,99)	0,024
Cesárea previa	0,62 (0,39-0,98)	0,042	1,53 (0,85-2,75)	0,160
HTA pregestacional				
<i>No</i>	Referencia		Referencia	
<i>Sí</i>	0,54 (0,29-1,00)	0,050	0,53 (0,23-1,27)	0,154

Clasificación de White	-	0,050	-	0,202
Dosis de insulina en primera visita	1,01 (1,00-1,02)	0,031	1,01 (0,99-1,02)	0,298
HbA1c en primera visita	1,32 (1,08-1,61)	0,006	1,19 (0,94-1,51)	0,146

Mediante este análisis podemos observar cómo el único parámetro en primer trimestre que soporta un modelo multivariante la edad materna, con una OR 0,94 (IC 95% 0,89-0,99), por tanto, podemos considerar la capacidad predictiva de feto GEG con parámetros en primer trimestre como muy baja, estando únicamente estadísticamente relacionada su presencia con la edad materna.

Factores predictivos de parto < 37 semanas

Se incluyeron aquellos factores con significación estadística de forma individual (Tabla 38):

- Talla
- IMC
- HTA pregestacional
- TSH
- Clasificación de White

Se eliminó la variable complicación microvascular al identificar una interacción significativa con la clasificación de White.

Tabla 38. Factores predictivos de parto < 37 semanas. Análisis univariante y multivariante

	Regresión univariante		Regresión multivariante	
	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	p valor
Talla	1,05 (1,01-1,10)	0,018	1,06 (1,01-1,11)	0,036
IMC	0,97 (0,93-1,00)	0,073	0,98 (0,93-1,03)	0,329
HTA pregestacional				
<i>No</i>	Referencia		Referencia	
<i>Sí</i>	3,67 (1,95-6,91)	<0,001	2,77 (1,30-5,88)	0,008
TSH	0,83 (0,70-0,97)	0,021	0,86 (0,72-1,02)	0,076
Clasificación de White		0,003		0,465
<i>B</i>	-	-	-	-
<i>C</i>	-	-	-	-
<i>D</i>	-	-	-	-
<i>F</i>	-	-	-	-
<i>R</i>	-	-	-	-

Los dos únicos factores que presentan una relación pronóstica con la aparición de parto antes de las 37 semanas en gestantes con diabetes pregestacional es la presencia de HTA pregestacional y

la talla materna, siendo el de mayor valor pronóstico la HTA pregestacional, con una OR 2,77 (IC 95% 1,30-5,88).

Factores predictivos de recién nacido PEG

Se incluyeron aquellos factores con significación estadística de forma individual (Tabla 39):

- Fumadora
- HTA pregestacional
- PAPP-A (MoMc)
- Complicación microvascular
- Fructosamina pregestacional

Tabla 39. Factores predictivos de recién nacido PEG. Análisis univariante y multivariante

	Regresión univariante		Regresión multivariante	
	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	p valor
Fumadora	2,42 (1,01-5,76)	0,046	0,82 (0,06-10,82)	0,880
HTA pregestacional				
<i>No</i>	Referencia		Referencia	
<i>Sí</i>	5,46 (2,27-13,13)	<0,001	13,22 (1,39-125,40)	0,025
PAPP-A (MoMc)	3,32 (0,99-11,09)	0,052	16,20 (0,39-680,68)	0,144
Complicación microvascular	2,61 (1,09-6,23)	0,031	0,85 (0,03-23,03)	0,925
Fructosamina en primera visita	1,01 (1,00-1,03)	0,050	0,10	0,169

El único factor que presenta una relación pronóstica con la aparición de parto antes de las 37 semanas en gestantes con diabetes pregestacional es la presencia de HTA pregestacional, con una OR 13,22 (IC 95% 1,39-125,40).

Factores predictivos de peso al nacimiento > 4.000 gr

Se incluyeron aquellos factores con significación estadística de forma individual (Tabla 40):

- Cesárea previa
- Duración de la DM
- HbA1c pregestacional
- HbA1c en primera visita
- Dosis de insulina en primera visita

Tabla 40. Factores predictivos de peso al nacimiento > 4.000 gr. Análisis univariante y multivariante

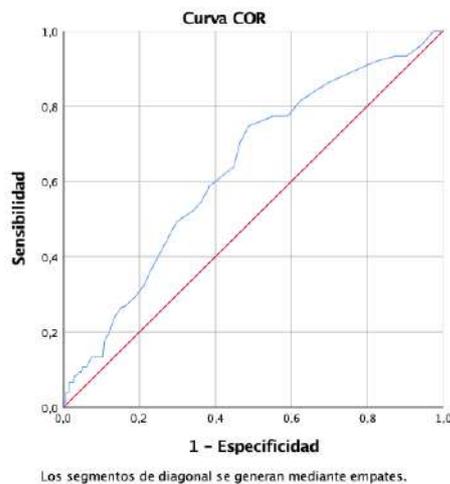
	Regresión univariante		Regresión multivariante	
	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	p valor
Cesárea previa	0,35 (0,21-0,60)	<0,001	0,53 (0,26-1,12)	0,095
Duración de la DM	1,02 (1,00-1,05)	0,076	1,03 (0,99-1,07)	0,111
HbA1c pregestacional	1,12 (0,91-1,38)	0,299	0,66 (0,43-1,01)	0,054
HbA1c en primera visita	1,47 (1,18-1,84)	0,001	1,93 (1,22-3,05)	0,005
Dosis de insulina en primera visita	1,01 (1,00-1,03)	0,030	1,01 (0,99-1,02)	0,360

El único factor que presenta una relación pronóstica con la aparición de peso al nacimiento > 4.000 gr en gestantes con diabetes pregestacional es la HbA1c en primera visita, con una OR 1,93 (IC 95% 1,22-3,05). Podemos concluir por tanto una capacidad predictiva baja, únicamente ligada a la presencia de HbA1c en primera visita.

A partir de estos datos (Tabla 41), generamos una curva COR para conocer el valor óptimo de corte que nos discrimine a aquellas gestantes diabéticas pregestacionales con un riesgo superior de tener un feto con peso al nacimiento > 4.000 gr (Figura 43 y tabla 42).

Tabla 41. Distribución por peso al nacimiento > 4.000 gr

Peso al nacimiento > 4.000 gr	n
Sí	75
No	281
<i>Perdidos</i>	<i>69</i>

Figura 43. Curva COR (HbA1c vs. peso al nacimiento > 4.000 gr) **Tabla 42.** AUC (HbA1c vs. peso al nacimiento > 4.000 gr)

Área bajo la curva (AUC)	Desv. Error	p-valor	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0,633	0,035	<0,001	0,564	0,702

El poder de discriminación del modelo es del **63,3%**

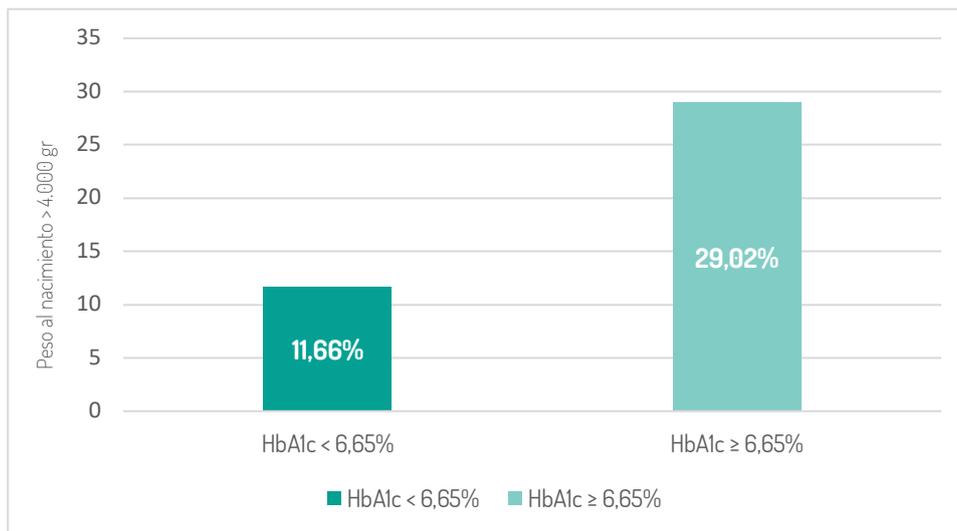
El punto de corte óptimo de HbA1c en primera visita para definir qué pacientes tienen un mayor riesgo de feto con peso al nacimiento > 4.000 gr es **6,65%** (S:74,7%, E:51,2%) (Tabla 43 y figura 44).

Tabla 43. Valoración del potencial de discriminación de HbA1c en primera visita en corte 6,65% para la aparición de peso al nacimiento > 4.000 gr

	Peso < 4.000 gr	Peso > 4.000 gr	Total
HbA1c en primera visita < 6,65%	144 (88,3%)	19 (11,7%)	163
HbA1c en primera visita ≥ 6,65%	137 (71,0%)	56 (29,0%)	193
Total	281	75	356

p<0,001. OR 3,10 (IC 95% 1,75-5,48)

Figura 44. Valoración del potencial de discriminación de HbA1c en primera visita en corte 6,65% para la aparición de peso al nacimiento > 4.000 gr



Factores predictivos de morbilidad perinatal compuesta

Se incluyeron aquellos factores con significación estadística de forma individual (Tabla 44):

- HTA pregestacional
- PAPP-A (MoMc)
- TSH
- HbA1c en primera visita

Tabla 44. Factores predictivos de morbilidad perinatal compuesta. Análisis univariante y multivariante

	Regresión univariante		Regresión multivariante	
	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	p valor
HTA pregestacional				
No	Referencia		Referencia	
Si	2,07 (1,09-3,92)	0,025	2,77 (1,08-7,09)	0,034

PAPP-A (MoMc)	2,30 (1,35-3,91)	0,002	2,49 (1,35-4,59)	0,003
TSH	0,85 (0,73-0,99)	0,038	0,89 (0,73-1,09)	0,268
HbA1c en primera visita	0,84 (0,69-1,02)	0,080	0,94 (0,71-1,25)	0,670

Tanto la presencia de HTA pregestacional (OR 2,77, IC 95% 1,08-7,09) como el valor de PAPP-A (MoMc) (OR 2,49, IC 95% 1,35-4,59) se erigen como los factores en primer trimestre predictivos de morbilidad perinatal compuesta.

5.2.2. ELABORAR UNA CALCULADORA DE RIESGO DE CESÁREA EN GESTANTES CON DIABETES PREGESTACIONAL A PARTIR DE PARÁMETROS DETERMINADOS EN PRIMER TRIMESTRE

Mediante el presente estudio, hemos elaborado una calculadora obstétrica para cuantificar la probabilidad de cesárea a partir de parámetros seleccionados en primer trimestre estadísticamente relacionados y con capacidad predictiva de cesárea.

Para ello, partiendo del apartado anterior, en el cual seleccionamos los factores en primer trimestre relacionados con cesárea, realizamos un análisis de regresión logística a modo “*likelihood ratio* (LR) hacia adelante” sobre aquellos factores con mayor poder estadístico y significación.

La bondad del modelo fue evaluada mediante R cuadrado de Cox-Snell y Nagelkerke para determinar la variabilidad del parámetro “cesárea” explicada por el modelo, y se elaboró una tabla de cuantificación para determinar en qué medida nos clasifica correctamente a las pacientes.

A raíz de los valores obtenidos en relación a los coeficientes de las variables (que nos indican el propio efecto de la variable sobre el riesgo de cesárea), construimos finalmente la calculadora de cesárea, empleando la siguiente fórmula:

$$P(Y=1) = \frac{1}{1 + \exp(-\beta_0 - \beta_1 X_1 - \dots - \beta_n X_n)}$$

Generamos posteriormente una base de datos mediante Microsoft Excel, la cual se encuentra disponible en

<https://drive.google.com/file/d/12xXPa-avmqevWPN99ACZeyUFjSjhN0ql/view?usp=sharing>

(para el acceso necesita contraseña que ha de solicitar a la doctoranda), y mediante el algoritmo establecido, pudimos obtener el cálculo de riesgo definitivo para cada gestante.

5.2.2.1. Análisis multivariante

Se empleó un análisis de regresión logística binaria multivariante a modo “LR hacia adelante”,

Se incluyeron aquellos factores con significación estadística de forma individual:

- Talla
- Peso
- IMC
- Hábito tabáquico
- Parto previo
- Cesárea previa
- HTA pregestacional
- fβhCG (MoMc)

- TSH
- Clasificación de White
- Dosis de insulina en primera visita
- HbA1c en primera visita

A partir de estos valores, se genera un modelo final en seis pasos, obteniendo como variables con significación estadística: parto previo, cesárea previa, HTA pregestacional y dosis de insulina en primera visita.

Resumen del modelo

- R cuadrado de Cox y Snell: 0,389
- R cuadrado de Nagelkerke: 0,521

El modelo explica entre el 38,9% y el 52,1% de la variabilidad de la variable cesárea.

Tabla 45. Tabla de clasificación del modelo

Observado		Pronosticado		Porcentaje correcto
		Cesárea No	Cesárea Sí	
Cesárea	No	50	24	67,6
	Sí	10	83	89,2
Porcentaje global				79,6

El modelo nos clasifica correctamente al 79,6% de las pacientes.

Tabla 46. Variables incluidas en el modelo

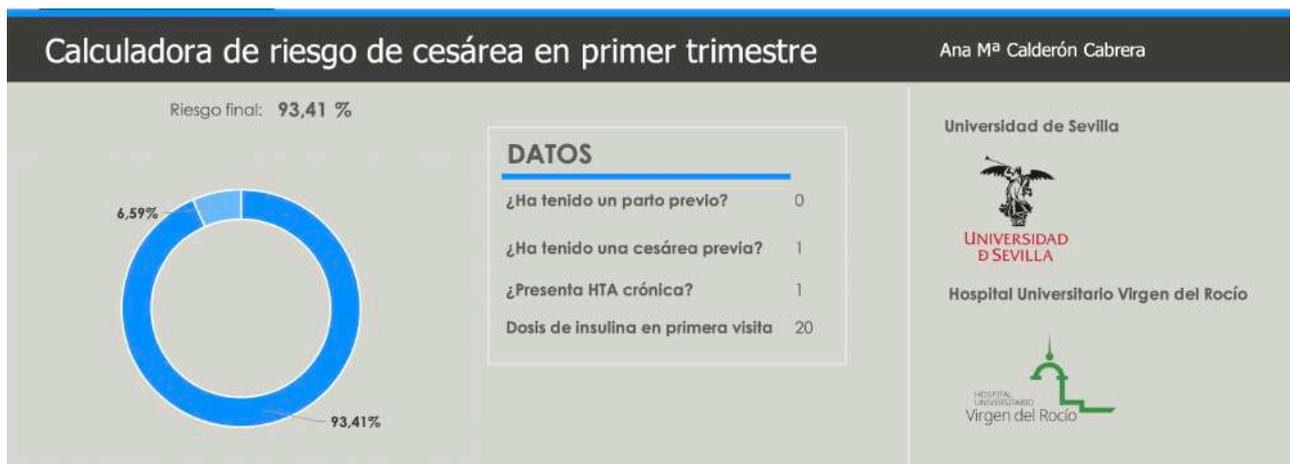
	B	Ds	Wald	gl	p-valor	OR	IC 95%	
							Inferior	Superior
Parto previo	2,784	0,476	34,189	1	<0,001	0,07	0,03	0,18
Cesárea previa	-2,049	0,636	10,369	1	0,001	9,50	2,49	36,18
HTA pregestacional	-2,453	0,850	8,328	1	0,008	5,64	1,57	20,29
Dosis de insulina en primera visita	0,024	0,012	4,038	1	0,044	1,02	1,01	1,05
Constante	1,371	1,057	1,682	1	0,195	3,940		

La variable de mayor impacto en la probabilidad de cesárea es la existencia de una cesárea previa (OR 9,5, IC 95% 2,49-36,18, $p=0,001$).

A raíz de estos valores, generamos la fórmula: $(1/(1+EXP[-1,371-2,784*\text{parto previo}+2,049*\text{cesárea previa}+2,453*\text{HTA pregestacional}-0,024*\text{dosis de insulina en primera visita}]))*100$

Esa fórmula se empleó en la base de datos generada, a fin de elaborar la calculadora definitiva (Figura 45).

Figura 45. Calculadora de riesgo de cesárea: ejemplo [disponible en <https://drive.google.com/file/d/12xXPavmqevwPN99ACZeyUFjSjhN0ql/view?usp=sharing>]



5.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

5.3.1. DETERMINAR LA TASA DE DETECCIÓN PRENATAL DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA Y SU RELACIÓN CON EL CONTROL METABÓLICO MATERNO

El presente estudio tiene como objetivo determinar la incidencia postnatal de MH en neonatos nacidos de madres con DMPG. Con ello, pretendimos establecer la tasa de detección prenatal, y determinar los factores ligados a su aparición, a fin de identificar aquellas gestantes con un riesgo superior de tener un feto con MH y optimizar el seguimiento ecocardiográfico fetal.

Para ello, hemos revisado retrospectivamente la historia clínica de los neonatos nacidos de madres diabéticas pregestacionales durante el periodo de estudio, los cuales fueron sometidos de forma rutinaria a ecocardiografía de control postnatal, y se seleccionaron para el estudio aquellos con diagnóstico de MH al nacimiento, obstructiva o no. Se definió la MH como la presencia de hipertrofia septal o ventricular izquierda [grosor del tabique en diástole o grosor de la pared posterior ventricular izquierda en diástole ≥ 2 DS por encima de la media (Z-score $\geq 1,96$; corregido por edad, sexo y tamaño corporal)].

Posteriormente se procedió a examinar la historia clínica de las gestantes con hijos diagnosticados de MH, para establecer la tasa de diagnóstico prenatal, y revisar aquellos parámetros maternos (biométricos, analíticos y diabetológicos) que pudiesen guardar relación con su aparición.

El análisis estadístico consistió en comparar mediante test de contraste de hipótesis (descritos en el apartado “Material y métodos” y apartado 5.2.1) los diferentes parámetros en estudio con la presencia de MH, estableciendo p-valor y OR en cada caso. Identificados los factores predictivos en primer trimestre, se procedió a generar una curva COR para determinar el punto de corte óptimo para la predicción de MH, y establecer el rendimiento global de la prueba.

5.3.1.1. Prevalencia de miocardiopatía hipertrófica y tasa de detección

Desarrollaron MH 19 neonatos de las 329 estudiados (5,77% del total). De las 19 pacientes, se realizó diagnóstico prenatal en una gestante (5,26%) en semana 35 de gestación.

5.3.1.2. Relación entre la presencia de miocardiopatía hipertrófica al nacimiento y mal control metabólico

No se encontró una relación significativa entre los diferentes parámetros biométricos maternos estudiados y el desarrollo de MH fetal. No obstante, pudimos observar una relación estadísticamente significativa con la HbA1c en los diferentes controles pregestacionales, gestacionales y post-gestacionales, no así con su incremento durante la gestación (ya se objetivó una disminución) (Tabla 47).

La planificación de la gestación también se relacionó con la aparición de MH, encontrando una mayor planificación en aquellas gestaciones en las que no apareció MH (27,1% vs. 5,26%, $p=0,035$).

Los fetos con MH tuvieron un peso medio y percentil significativamente mayor al nacimiento, encontrando un mayor porcentaje de fetos con peso > 4.000 gr y > 4.500 gr. La edad gestacional al nacimiento fue 8 días menor.

Tabla 47. Comparación de parámetros maternos, diabetológicos y obstétricos en gestantes diabéticas con y sin diagnóstico prenatal de MH

	Miocardiopatía hipertrófica (n=19) (media / DS) (n, %)	Sin miocardiopatía hipertrófica (n=329) (media / DS) (n, %)	p-valor	OR (IC 95%)
Parámetros biométricos				
Peso al inicio de la gestación (kg)	70 ± 13,21	72 ± 16,26	0,526	-
Peso al final de la gestación (kg)	85 ± 1,05	84 ± 15,71	0,689	-
IMC al inicio de la gestación (kg/m ²)	26,6 ± 5,24	27,6 ± 6,33	0,615	-
IMC al final de la gestación (kg/m ²)	32,5 ± 5,48	32,4 ± 6,05	0,721	-
Parámetros analíticos				
HbA1c previa a la gestación (%)	8,2 ± 1,00	7,3 ± 1,32	0,003	-
HbA1c en primera visita (%)	7,6 ± 0,92	6,9 ± 1,12	0,001	-
HbA1c en última visita (%)	6,9 ± 1,03	6,20-70 ± 0,78	0,003	-
Incremento de HbA1c (%)	-0,74 ± 0,78	-0,73 ± 1,03	0,677	-
HbA1c postparto (%)	7,5 ± 0,60	6,6 ± 1,13	0,008	-
Parámetros diabetológicos				
Planificación del embarazo	5,26% (1/19)	27,1% (84/310)	0,035	0,15 (0,02-1,14)
Clasificación de White			0,602	-
Dosis de insulina al inicio de la gestación (Ud)	42 ± 15,08	42 ± 21,53	0,783	-
Dosis de insulina al final de la gestación (Ud)	69 ± 28,91	67 ± 32,17	0,425	-
Incremento total de insulina (Ud)	29 ± 24,78	28 ± 23,97	0,961	-
Datos obstétricos				
Peso al nacimiento (gr)	3.893 ± 1.005,97	3.389 ± 650,95	0,001	-
Percentil de peso	88 ± 29,51	73 ± 31,15	0,001	-
Peso > 4.000 gr	66,7% (12/18)	21,7% (55/253)	<0,001	9,20 (3,31-25,58)
Peso > 4.500 gr	33,3% (6/18)	1,6% (5/308)	<0,001	30,3 (8,10-13,38)
Edad gestacional al nacimiento (semanas)	36 ⁺⁵ ± 2,11	37 ⁺⁶ ± 1,66	0,001	-
Parto < 37 semanas	38,9% (7/18)	19,9% (61/307)	0,054	2,57 (0,96-6,89)

5.3.1.3. Comprobación del rendimiento global de la HbA1c en primera visita para la predicción de miocardiopatía hipertrófica

A partir de estos datos (Tabla 48), generamos una curva COR para conocer el valor óptimo de corte que nos discrimine a aquellas gestantes diabéticas pregestacionales con un riesgo superior de tener un feto con MH (Figura 46 y tabla 49).

Tabla 48. Distribución por presencia de MH

MH	n
Sí	19
No	303
<i>Perdidos</i>	103

Figura 46. Curva COR (HbA1c en primera visita vs. MH)

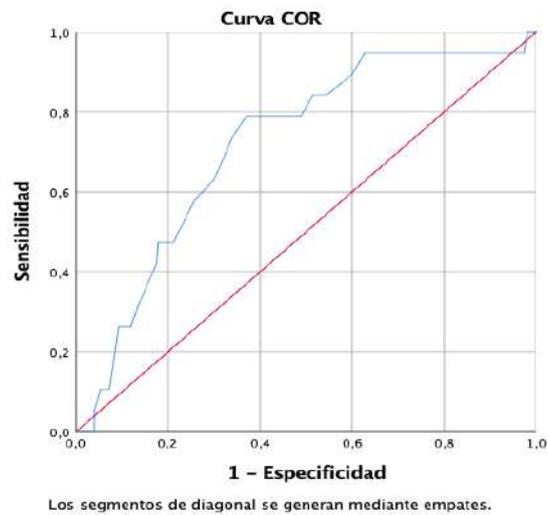


Tabla 49. AUC (HbA1c en primera visita vs. MH)

Área bajo la curva	DS	p-valor	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,718	0,056	0,001	0,608	0,828

AUC con un buen poder discriminativo (**72%**), cuyo intervalo de confianza no contiene a 0,5.

Tabla 50. Coordenadas de la curva (HbA1c en primera visita vs. MH)

Positivo si es mayor o igual que (%):	Sensibilidad	1 - Especificidad	Índice de Youden
3,800	1,000	1,000	0
4,850	1,000	0,997	0,003
5,000	1,000	0,987	0,013
5,200	1,000	0,983	0,017
5,350	1,000	0,980	0,02
5,450	0,947	0,974	-0,027
5,550	0,947	0,944	0,003
5,650	0,947	0,908	0,039
5,750	0,947	0,888	0,059
5,850	0,947	0,848	0,099
5,950	0,947	0,822	0,125
6,050	0,947	0,769	0,178
6,150	0,947	0,743	0,204
6,250	0,947	0,703	0,244

6,350	0,947	0,663	0,284
6,450	0,947	0,627	0,32
6,550	0,895	0,601	0,294
6,650	0,842	0,545	0,297
6,750	0,842	0,515	0,327
6,850	0,789	0,488	0,301
6,950	0,789	0,426	0,363
7,050	0,789	0,399	0,39
7,150	0,789	0,370	0,419
7,250	0,737	0,340	0,397
7,350	0,632	0,300	0,332
7,450	0,579	0,257	0,322
7,550	0,526	0,234	0,292
7,650	0,474	0,211	0,263
7,750	0,474	0,178	0,296
7,850	0,421	0,175	0,246
7,950	0,368	0,155	0,213
8,050	0,316	0,135	0,181
8,150	0,263	0,119	0,144
8,250	0,263	0,109	0,154
8,350	0,263	0,092	0,171
8,450	0,211	0,086	0,125
8,550	0,105	0,073	0,032
8,650	0,105	0,069	0,036
8,750	0,105	0,063	0,042
8,850	0,105	0,056	0,049
8,950	0,105	0,053	0,052
9,050	0,053	0,040	0,013
9,150	0	0,040	-0,04
9,300	0	0,036	-0,036
9,550	0	0,033	-0,033
9,750	0	0,030	-0,03
9,900	0	0,026	-0,026
10,100	0	0,023	-0,023
10,300	0	0,020	-0,02
10,450	0	0,017	-0,017
10,600	0	0,013	-0,013
10,850	0	0,010	-0,01
11,100	0	0,003	-0,003
12,200	0	0	0

El valor **7,15%** es el de mejor poder discriminativo para predecir la posibilidad de MH, con una sensibilidad del 78,9% y especificidad del 63%. Esto corresponde al 38,9% de las gestantes (n=160), aproximadamente 23 pacientes por año.

Para optimizar recursos, el primer valor con una especificidad superior al 90% es **8,35%** (S: 26,3%, E: 90,8%). Esto corresponde al 11,2% de las gestantes (n=46), aproximadamente 7 pacientes por año.

5.3.2. EVALUAR EL IMPACTO DE LA PLANIFICACIÓN DEL EMBARAZO EN LOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES

Mediante el presente estudio se pretendió cuantificar el impacto de la planificación del embarazo en los resultados obstétricos y perinatales en las gestantes con DMPG.

Para ello, hemos construido un estudio de cohortes retrospectivo sobre las pacientes incluidas en la cohorte principal a estudio. Se excluyeron gestaciones gemelares del estudio al no ser comparables los resultados obstétricos y perinatales con las gestaciones únicas, debido al riesgo intrínseco que imprime la gemelaridad.

El análisis estadístico consistió en comparar mediante test de contraste de hipótesis (descritos en el apartado “Material y métodos” y apartado 5.2.1) los diferentes parámetros en estudio con la planificación del embarazo, estableciendo p-valor y OR en cada caso.

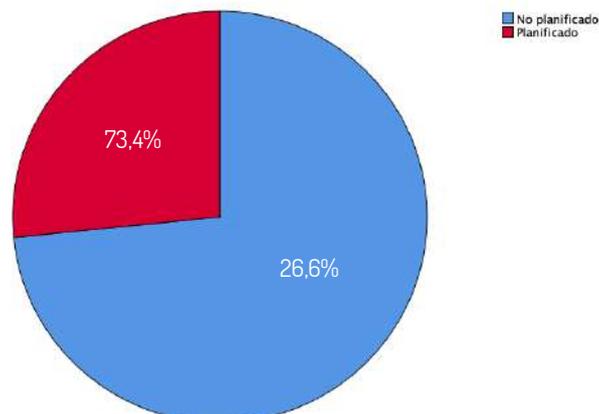
5.3.2.1. Definiciones

- *Morbilidad perinatal compuesta*: se define ante la aparición de una o varias de las siguientes: prematuridad (<37 semanas), Apgar a los 5 minutos < 7, parálisis cerebral, parálisis braquial, fractura de clavícula, hipoglucemia neonatal, ictericia neonatal, poliglobulia neonatal, morbilidad respiratoria (SDR y/o displasia broncopulmonar), EN, HIV, septicemia.
- *Planificación del embarazo*: cualquier atención previa al embarazo que tenga como objetivo la promoción de la salud, el adecuado control glucémico y la detección y tratamiento de las complicaciones derivadas de la DM en mujeres con DMPG.

5.3.2.2. Comparación de características demográficas, obstétricas y diabetológicas

Cumplieron criterios de inclusión en el estudio 425 pacientes, de las cuales el 26,6 % (n=113) tuvo una gestación planificada, y el 73,4% (n=312) tuvo un embarazo no planificado (Figura 47).

Figura 47. Planificación del embarazo



La planificación de la gestación conllevó un peso materno al inicio de la gestación inferior, así como el IMC y el porcentaje de pacientes fumadoras (Tabla 51). Además, hubo diferencias significativas en cuanto a la clasificación de White y la presencia de alteración tiroidea. Encontramos además una mayor tasa de gestantes nulíparas en la cohorte de pacientes con gestación planificada (83,2% vs. 63,8%, $p < 0,001$).

Tabla 51. Comparación de características demográficas, obstétricas y diabetológicas en relación a la planificación del embarazo

Características	Embarazo planificado (n=113) (media / DS) (n, %)	Embarazo no planificado (n=312) (media / DS) (n, %)	p-valor	OR (IC 95%)
Edad (años)	34 ± 4,45	32 ± 5,46	0,073	-
Peso (kg)	69,1 ± 14,69	73,5 ± 16,86	0,016	-
Peso al final del embarazo (kg)	81,06 ± 15,86	84,2 ± 16,46	0,128	-
Talla (cm)	163 ± 6,04	162 ± 6,02	0,073	-
IMC al inicio del embarazo (kg/m ²)	26,0 ± 5,48	28,1 ± 6,65	0,004	-
IMC al final del embarazo (kg/m ²)	30,6 ± 6,03	32,2 ± 6,43	0,024	-
Etnia			0,253	-
Blanca	111 (98,2%)	291 (93,3%)	-	-
Negra	1 (0,9%)	10 (3,2%)	-	-
Magrebí	1 (0,9%)	9 (2,9%)	-	-
Asiática	0	2 (0,6%)	-	-
Fumadora	13 (11,5%)	71 (22,8%)	0,010	0,44 (0,23-0,83)
TRA	15 (13,3%)	6 (1,9%)	<0,001	7,81 (2,95-20,7)
Nulípara	94 (83,2%)	199 (63,8%)	<0,001	0,36 (0,21-0,61)
Cesárea previa	25 (22,1%)	85 (27,2%)	0,29	0,76 (0,46-1,26)
Tipo de DM			<0,001	-
DM tipo 1	104 (92,0%)	202 (64,7%)	-	-
DM tipo 2	7 (6,2%)	101 (32,4%)	-	-
DM tipo MODY	1 (0,9%)	7 (2,2%)	-	-
DM tipo LADA	1 (0,9%)	2 (0,6%)	-	-
Clasificación de White			0,045	-
Clase A	0	0	-	-
Clase B	33 (29,2)	134 (42,9)	-	-
Clase C	24 (21,2)	73 (23,4)	-	-
Clase D	38 (33,6)	76 (24,4)	-	-
Clase F	3 (2,7)	9 (2,9)	-	-
Clase R	9 (8,0)	3 (1,0)	-	-
Clase F-R	6 (5,3)	6 (1,9)	-	-
Clase H	0	1 (0,3)	-	-
Clase T	0	0	-	-
Alteración tiroidea	53 (46,9%)	93 (29,8%)	0,001	2,08 (1,34-3,24)
Hipotiroidismo clínico	39 (34,5%)	65 (20,8%)	-	-
Hipotiroidismo subclínico	11 (9,7%)	25 (8,0%)	-	-
Hipertiroidismo	1 (0,9%)	1 (0,3%)	-	-
Enfermedad de Graves	2 (1,8%)	2 (0,6%)	-	-
HTA pregestacional	14 (12,4%)	41 (13,1%)	0,838	0,94 (0,49-1,79)

Respecto a los parámetros diabetológicos, encontramos una estrecha relación entre la planificación del embarazo y la HbA1c en los diferentes momentos de la gestación analizados, tanto en gestantes con DMPG en general (todos los tipos), como en gestantes con DMPG tipo 1 en particular (Tabla 52). En términos generales, no encontramos una clara relación entre la planificación de la gestación y la dosis de insulina o la fructosamina determinada en diferentes momentos de la gestación.

Tabla 52. Comparación de parámetros diabetológicos en gestantes con DMPG y planificación de la gestación

	DMPG (todos los tipos)			p-valor	OR (IC 95%)	DMPG tipo 1		
	Embarazo planificado (media / DS)	Embarazo no planificado (media / DS)				Embarazo planificado (media / DS)	Embarazo no planificado (media / DS)	p-valor
Insulina								
<i>Dosis de insulina en primera visita</i>	43 ± 19,40	42 ± 21,44	0,980	-	43 ± 18,90	47 ± 19,64	0,098	-
<i>Dosis de insulina en última visita</i>	72 ± 33,55	63 ± 31,00	0,017	-	70,34 ± 28,97	68,52 ± 27,81	0,711	-
<i>Incremento de insulina</i>	30 ± 25,92	25 ± 23,58	0,081	-	28,49 ± 21,10	22,94 ± 22,92	0,049	-
<i>Combinaciones de insulina en última visita</i>	100%	97,2%	0,206	*	80/80 (100%)	184/18	>0,99	*
HbA1c (%)								
<i>HbA1c pregestacional</i>	6,66 ± 0,57	7,61 ± 1,51	<0,001	-	6,67 ± 0,57	7,88 ± 1,43	<0,001	-
<i>HbA1c primera visita</i>	6,39 ± 0,60	7,24 ± 1,32	<0,001	-	6,42 ± 0,59	7,51 ± 1,19	<0,001	-
<i>HbA1c última visita</i>	6,09 ± 0,65	6,47 ± 1,18	0,006	-	6,11 ± 0,65	6,65 ± 1,17	<0,001	-
<i>Incremento HbA1c</i>	-0,30 ± 0,57	-0,74 ± 1,07	<0,001	-	-0,31 ± 0,56	-0,86 ± 0,99	<0,001	-
Fructosamina								
<i>Fructosamina pregestacional</i>	268,40 ± 33,71	294,09 ± 71,93	0,293	-	268,44 ± 35,76	306,22 ± 72,55	0,155	-
<i>Fructosamina primera visita</i>	275,33 ± 61,64	279,57 ± 68,32	0,792	-	281,89 ± 60,13	313,00 ± 63,21	0,064	-
<i>Fructosamina última visita</i>	218,95 ± 35,17	223,48 ± 49,51	0,855	-	221,45 ± 34,34	237,08 ± 52,19	0,017	-
<i>Incremento fructosamina</i>	-45,93 ± 45,16	-43,05 ± 47,30	0,381	-	-46,43 ± 45,21	-52,98 ± 49,29	0,454	-

Los resultados obstétricos no difirieron significativamente en relación a la planificación de la gestación, aunque el mejor control pregestacional y gestacional se tradujo en un menor porcentaje de fetos con peso al nacimiento superior a 4.000 gr (18,1% vs. 22,1%) y 4.500 gr (3,0% vs. 4,2%), siendo estas diferencias de nuevo más acentuadas en diabéticas tipo 1 (19,6% vs. 26,0% y 3,3% vs. 4,1% respectivamente) (diferencias no estadísticamente significativas).

Paradójicamente, en las gestantes con una gestación planificada encontramos una mayor tasa de desgarro de esfínter anal (17,5% vs. 4,13%) (Tabla 53).

Tabla 53. Resultados obstétricos en relación a la planificación de la gestación

	DMPG (todos los tipos)				DMPG tipo 1			
	Embarazo planificado (media / DS) (n, %)	Embarazo no planificado (media / DS) (n, %)	p valor	OR (IC 95%)	Embarazo planificado (media / DS) (n, %)	Embarazo no planificado (media / DS) (n, %)	p valor	OR (IC 95%)
EG al nacimiento (semanas)	37 ⁺⁶ ± 1,76	37 ⁺⁴ ± 1,80	0,296	-	37 ⁺⁶ ± 1,84	37 ⁺⁴ ± 1,66	0,117	-
<i>Parto < 37 semanas</i>	<i>20/100 (20,0%)</i>	<i>59/263 (22,4%)</i>	<i>0,616</i>	<i>0,86 (0,49-1,53)</i>	<i>19/91 (20,9%)</i>	<i>40/170 (23,5%)</i>	<i>0,626</i>	<i>0,86 (0,46-1,59)</i>
<i>Parto < 35 semanas</i>	<i>4/100 (4,0%)</i>	<i>24/263 (9,1%)</i>	<i>0,102</i>	<i>0,42 (0,14-1,23)</i>	<i>4/91 (4,4%)</i>	<i>14/170 (8,2%)</i>	<i>0,243</i>	<i>0,51 (0,16-1,619)</i>
<i>Parto < 32 semanas</i>	<i>1/100 (1,0%)</i>	<i>7/273 (2,7%)</i>	<i>0,335</i>	<i>0,37 (0,05-3,04)</i>	<i>1/91 (1,1%)</i>	<i>4/170 (2,4%)</i>	<i>0,481</i>	<i>0,46 (0,05-4,19)</i>
Peso al nacimiento (gr)	3473 ± 702,81	3398 ± 702,09	0,174	-	3495 ± 712,15	3477 ± 674,73	0,584	-
<i>Peso > 4.000 gr</i>	<i>19/101 (18,8%)</i>	<i>58/262 (22,1%)</i>	<i>0,487</i>	<i>0,82 (0,46-1,45)</i>	<i>18/92 (19,6%)</i>	<i>44/169 (26,0%)</i>	<i>0,241</i>	<i>0,69 (0,37-1,28)</i>
<i>Peso > 4.500 gr</i>	<i>3/101 (3,0%)</i>	<i>11/262 (4,2%)</i>	<i>0,586</i>	<i>0,70 (0,19-2,56)</i>	<i>3/92 (3,3%)</i>	<i>7/169 (4,1%)</i>	<i>0,723</i>	<i>0,78 (0,20-3,09)</i>
<i>Percentil de peso > 90</i>	<i>44/94 (46,8%)</i>	<i>137/270 (50,7%)</i>	<i>0,511</i>	<i>0,85 (0,53-1,37)</i>	<i>49/90 (54,4%)</i>	<i>76/93 (8,2%)</i>	<i>0,928</i>	<i>0,98 (0,58-1,63)</i>
<i>Percentil de peso < 10</i>	<i>9/94 (9,6%)</i>	<i>18/270 (6,7%)</i>	<i>0,354</i>	<i>1,48 (0,64-3,42)</i>	<i>4/90 (4,4%)</i>	<i>10/169 (5,9%)</i>	<i>0,618</i>	<i>0,74 (0,23-2,43)</i>
Preeclampsia	7/102 (6,9%)	32/290 (10,2%)	0,224	0,61 (0,27-1,36)	7/93 (7,5%)	17/177 (9,6%)	0,569	0,77 (0,31-1,92)
MFIU	1/104 (1,0%)	4/275 (1,5%)	0,721	0,67 (0,07-6,07)	1/93 (1,1%)	1/177 (0,6%)	0,642	1,91 (0,12-30,94)
Inducción del parto	62/88 (70,5%)	129/215 (60,0%)	0,087	1,59 (0,93-2,71)	55/79 (69,6%)	79/142 (55,6%)	0,041	1,83 (1,02-3,72)
Cesárea	61/101 (60,4%)	149/265 (56,2%)	0,471	1,19 (0,74-1,89)	56/92 (60,9%)	100/171 (58,5%)	0,707	1,10 (0,66-1,85)
<i>Cesárea programada</i>	<i>47/58 (81,0%)</i>	<i>95/145 (65,5%)</i>	<i>0,029</i>	<i>2,25 (1,07-4,72)</i>	<i>11/53 (20,8%)</i>	<i>29/97 (29,9%)</i>	<i>0,226</i>	<i>1,63 (0,74-3,60)</i>
DH	1/40 (2,5%)	3/116 (2,6%)	0,976	0,97 (0,10-9,56)	1/36 (2,8%)	1/71 (1,4%)	0,621	2,00 (0,12-32,93)
<i>Parálisis braquial</i>	<i>1/89 (1,1%)</i>	<i>4/244 (1,6%)</i>	<i>0,732</i>	<i>0,68 (0,08-6,18)</i>	<i>0/76</i>	<i>2/156 (1,3%)</i>	<i>0,322</i>	<i>*</i>

<i>Fractura de clavícula</i>	1/89 (1,1%)	2/244 (0,8%)	0,795	1,38 (1,12-15,35)	1/76 (1,3%)	1/156 (0,6%)	0,602	2,07 (0,13-33,50)
Desgarro esfinter anal	7/40 (17,5%)	5/116 (4,31%)	0,007	4,71 (1,40-15,82)	6/36 (16,7%)	4/71 (5,6%)	0,064	3,35 (0,88-12,75)
Hemorragia postparto	2/92 (2,2%)	3/255 (1,2%)	0,491	1,87 (0,31-11,35)	2/83 (2,4%)	3/165 (1,8%)	0,755	1,33 (0,22-8,14)
Reingreso materno	1/92 (1,1%)	7/256 (2,7%)	0,366	0,39 (0,05-3,22)	1/83 (1,2%)	6/166 (3,6%)	0,278	0,33 (0,04-2,75)
Éxitus materno	0/113	2/312 (0,6%)	>0,99	*	0/104	2/202 (1,0%)	0,550	*

En relación a la morbilidad compuesta, la planificación del embarazo no tuvo impacto en términos generales, aunque su influencia fue notable en las diabéticas tipo 1, con un descenso de la morbilidad del 11,8% relacionado con la planificación del mismo. Además, en diabéticas tipo 1, se evidenció un descenso en la tasa de cardiopatías congénitas relacionado con la planificación del embarazo (6,6% vs. 15,3%, $p=0,059$).

En relación al resto de eventos en estudio, su baja prevalencia ocasionó que no existiese potencia estadística suficiente de forma individual para poner de manifiesto las posibles diferencias relacionadas con la planificación de la gestación (Tabla 54).

Tabla 54. Resultados perinatales en relación a la planificación de la gestación

Características	DMPG (todos los tipos)				DMPG tipo 1			
	Embarazo planificado (media / DS) (n, %)	Embarazo no planificado (media / DS) (n, %)	p-valor	OR (IC 95%)	Embarazo planificado (media / DS) (n, %)	Embarazo no planificado (media / DS) (n, %)	p-valor	OR (IC 95%)
Morbilidad neonatal								
Apgar 5 minutos < 7	1/90 (1,1%)	6/245 (2,4%)	0,448	0,45 (0,05-3,77)	1/155 (0,6%)	2/80 (2,5%)	0,230	3,95 (0,35-44,22)
Asfixia perinatal	2/89 (2,2%)	5/244 (2,0%)	0,911	1,10 (0,21-5,77)	1/76 (1,3%)	4/156 (2,6%)	0,539	0,51 (0,06-4,61)
Ingreso en UCIn	27/90 (30,0%)	54/245 (22,0%)	0,132	1,52 (0,88-2,61)	19/76 (25,0%)	36/158 (22,8%)	0,708	1,13 (0,60-2,14)
<i>Días de estancia en UCIn</i>	<i>11,41 ± 12,19</i>	<i>13,92 ± 15,09</i>	<i>0,258</i>	-	<i>6,6 ± 6,80</i>	<i>11,4 ± 9,62</i>	<i>0,003</i>	-
Hipoglucemia neonatal	16/89 (18,0%)	33/244 (13,5%)	0,310	1,40 (0,73-2,69)	13/76 (17,1%)	23/156 (14,7%)	0,641	1,19 (0,57-2,51)

Ictericia neonatal	36/89 (40,4%)	95/244 (38,9%)	0.802	1.07 (0.65-1.75)	25/76 (32,9%)	67/156 (42,9%)	0.142	0.65 (0.37-1.16)
<i>Fototerapia</i>	<i>14/89 (15,7%)</i>	<i>41/244 (16,8%)</i>	<i>0.815</i>	<i>0.92 (0.48-1.79)</i>	<i>9/76 (11,8%)</i>	<i>32/156 (20,5%)</i>	<i>0.104</i>	<i>0.52 (0.24-1.16)</i>
SDR	10/89 (11,2%)	22/244 (9,0%)	0.543	1.28 (0.58-2.82)	4/76 (5,3%)	17/156 (10,9%)	0.160	0.45 (0.15-1.40)
Displasia broncopulmonar	0/89	1/244 (0,4%)	>0.99	*	0/76	0/156	-	*
HIV	0/89	2/244 (0,8%)	>0.99	*	0/76	1/156 (0,6%)	0.484	0.99 (0.98-1.01)
Septicemia	2/89 (2,2%)	4/244 (1,6%)	0.712	1.38 (0.25-7.66)	0/76	1/156 (0,6%)	0.484	0.99 (0.98-1.01)
EN	0/89	0/244	-	-	0/76	0/156	-	*
Parálisis cerebral	0/89	0/244	-	-	0/76	0/156	-	-
Éxito del recién nacido	0/89	1/245 (0,4%)	>0.99	*	1/77 (1,3%)	0/157	0.152	*
Morbilidad compuesta	45/89 (50,6%)	108/244 (44,3%)	0.307	1.29 (0.79-2.09)	29/76 (38,2%)	78/156 (50,0%)	0.089	0.62 (0.35-1.08)
Otras alteraciones analíticas								
Hipocalcemia neonatal	3/89 (3,4%)	4/244 (1,6%)	0.330	2.09 (0.46-9.54)	0/76	3/156 (1,9%)	0.553	*
Poliglobulia neonatal	2/89 (2,2%)	3/244 (1,2%)	0.499	1.85 (0.30-11.24)	2/76 (2,6%)	3/156 (1,9%)	0.727	1.38 (0.23-8.43)
Anomalías congénitas								
Malformación congénita	13/89 (14,6%)	34/244 (13,9%)	0.876	1.06 (0.53-2.11)	8/76 (10,5%)	25/157 (15,9%)	0.181	0.57 (0.24-1.31)
<i>Cardiopatía</i>	<i>10/89 (11,2%)</i>	<i>29/244 (11,9%)</i>	<i>0.870</i>	<i>0.94 (0.44-2.01)</i>	<i>5/76 (6,6%)</i>	<i>24/157 (15,3%)</i>	<i>0.059</i>	<i>0.39 (0.14-1.07)</i>
<i>Patología pulmonar</i>	<i>1/89 (1,1%)</i>	<i>0/244</i>	<i>0.267</i>	<i>*</i>	<i>0/76</i>	<i>1/157 (0,6%)</i>	<i>>0.99</i>	<i>*</i>
<i>Patología neurológica</i>	<i>1/89 (1,1%)</i>	<i>2/244 (0,8%)</i>	<i>0.795</i>	<i>1.38 (0.12-15.35)</i>	<i>0/76</i>	<i>1/157 (0,6%)</i>	<i>>0.99</i>	<i>*</i>
<i>Patología nefrourológica</i>	<i>2/89 (2,2%)</i>	<i>4/244 (1,6%)</i>	<i>0.712</i>	<i>1.38 (0.25-7.66)</i>	<i>2/76 (2,6%)</i>	<i>2/157 (1,3%)</i>	<i>0.454</i>	<i>2.10 (0.29-15.16)</i>
<i>AUU</i>	<i>0/89</i>	<i>4/244 (1,6%)</i>	<i>0.577</i>	<i>*</i>	<i>0/76</i>	<i>1/157 (0,6%)</i>	<i>>0.99</i>	<i>*</i>

5.3.3. VALORAR LA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN RELACIÓN A HbA1c PREGESTACIONAL, HbA1c EN PRIMER TRIMESTRE, CLASIFICACIÓN DE WHITE Y DOSIS DE INSULINA EN PRIMERA VISITA DEL EMBARAZO

El objetivo de este estudio consistió en determinar el poder predictivo de parámetros diabetológicos al inicio del embarazo en la aparición de anomalías congénitas en el feto, a fin de identificar a aquellas gestantes con un mayor riesgo de teratogenia ligada a la enfermedad materna, y, en caso de ser posible, optimizar dichos parámetros para disminuir la tasa de anomalías.

Para ello, identificamos a los recién nacidos que fueron diagnosticados postnatalmente de una anomalía congénita a cualquier nivel, y calculamos la tasa global de anomalías congénitas en nuestra población.

Posteriormente, realizamos un análisis comparativo entre los parámetros pregestacionales y en primer trimestre a estudio (HbA1c pregestacional, HbA1c en primer trimestre, clasificación de White y dosis de insulina en primera visita de embarazo) y las anomalías congénitas identificadas, a fin de determinar qué parámetros pudieran tener un potencial predictivo de las mismas.

Para comparar variables cualitativas y cuantitativas, se empleó el test T de Student y el test de Mann-Whitney (para variables cuantitativas de distribución paramétrica y no paramétrica, respectivamente). Las variables categóricas se compararon mediante el test Chi-Cuadrado de Pearson y el test de Fisher.

Por último, sobre los parámetros con una relación estadísticamente significativa, realizamos curvas de rendimiento diagnóstico (curvas COR), a fin de determinar la potencia en cuanto a capacidad predictiva para la anomalía congénita en cuestión, y establecer el punto de corte que nos ofrece una mayor sensibilidad para una mayor especificidad.

5.3.3.1. Prevalencia de anomalías congénitas

En nuestra muestra, encontramos un 14,3% de malformaciones congénitas, siendo la más frecuente las cardiopatías congénitas (11,9% de los casos, 83% del total de las anomalías) (Tabla 55). Dentro de las cardiopatías congénitas, la más frecuente fue la MH (45,4%, dos de los casos asociados a CIV), seguido por CIV (32,2%).

El 2,4% de malformaciones restantes (17% del total de anomalías) correspondieron a patología neurológica, nefrourológica, pulmonar, hernia diafragmática congénita y AUU.

Tabla 55. Malformaciones congénitas

	n (%)
Malformación congénita	53 (14,3)
Cardiopatía	44 (11,9)
MH	18 (40,9)
MH + CIV	2 (4,5)

<i>CIV</i>	10 (27,7)
<i>CIA</i>	5 (11,4)
<i>Estenosis pulmonar</i>	2 (4,5)
<i>Foramen oval permeable</i>	1 (2,3)
<i>Dominancia de cavidades izquierdas</i>	1 (2,3)
<i>Displasia valvular aórtica</i>	1 (2,3)
<i>Canal AV</i>	1 (2,3)
<i>Aorta bicúspide</i>	1 (2,3)
<i>CIA + estenosis pulmonar</i>	1 (2,3)
<i>CIV + foramen oval permeable</i>	1 (2,3)
Patología pulmonar	2 (0,5)
Hernia diafragmática	1 (0,3)
Patología neurológica	3 (0,8)
Patología nefrourológica	6 (1,6)
AUU	5 (1,4)

5.3.3.2. Estudio comparativo

Se realizó un estudio comparativo sobre los parámetros de primer trimestre a estudio en relación con la aparición de las anomalías congénitas citadas en el apartado previo, de forma global, y agrupadas por aparatos y sistemas (Tabla 56).

Tabla 56. Análisis comparativo de parámetros diabéticos pregestacionales y en primer trimestre y anomalías congénitas

	Malformación congénita	Cardiopatía congénita	Patología pulmonar	Patología neurológica	Patología nefrourológica	Arteria umbilical única
HbA1c pregestacional	p=0,006	p=0,010	p=0,628	-	p=0,334	p=0,615
HbA1c primer trimestre	p=0,086	p=0,035	p=0,758	p=0,904	p=0,017	p=0,713
Clasificación de White	p=0,793	p=0,951	p=0,733	p=0,027	p=0,106	p=0,835
Dosis de insulina	p=0,818	p=0,979	p=0,784	-	p=0,246	p=0,300

La dosis de insulina no guardó relación estadísticamente significativa con ninguna de las malformaciones a estudio. Por otro lado, la clasificación de White se relacionó con la aparición de patología neurológica, y la HbA1c en primer trimestre con la aparición de patología cardíaca y nefrourológica (Figuras 48 y 49).

La HbA1c pregestacional guardó relación estadísticamente significativa con la aparición de malformaciones congénitas en general, y cardiopatías congénitas en particular (Figuras 50 y 51).

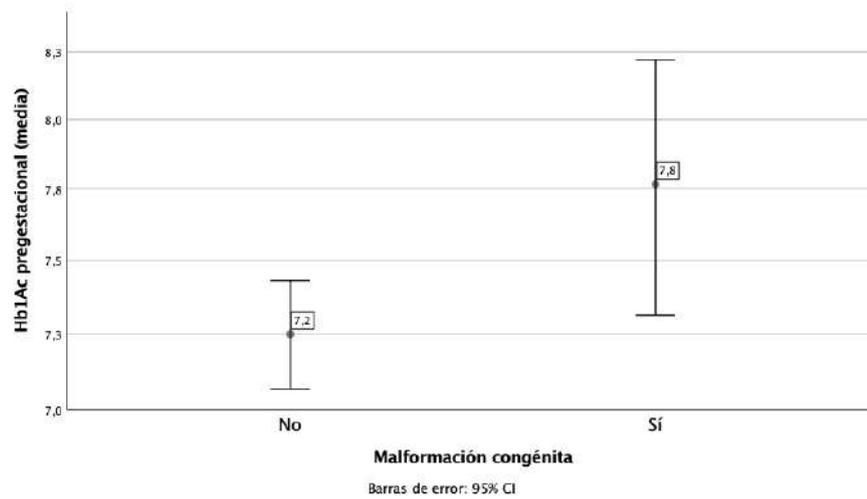
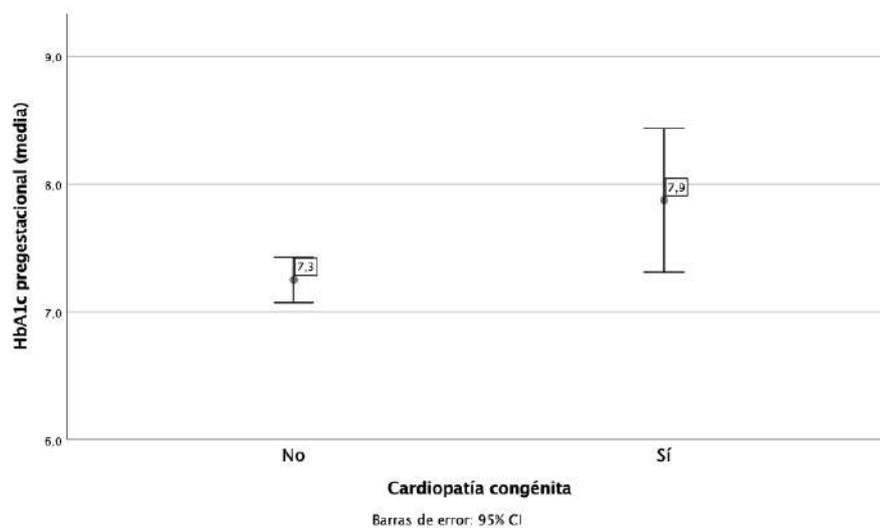
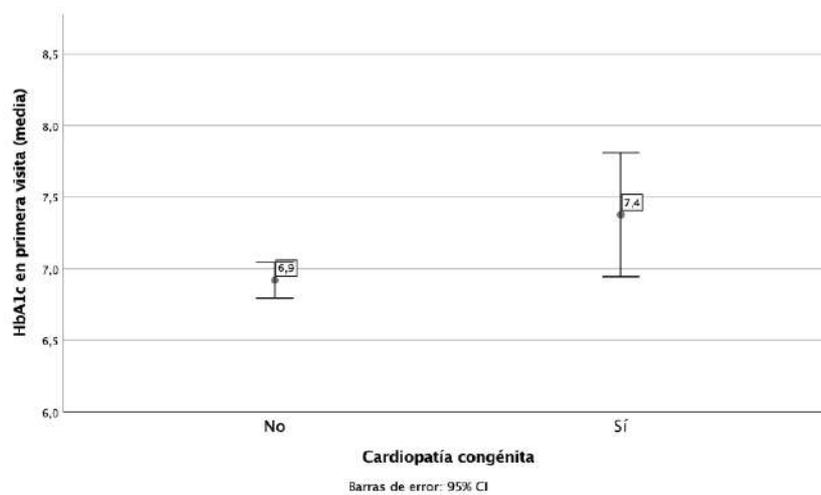
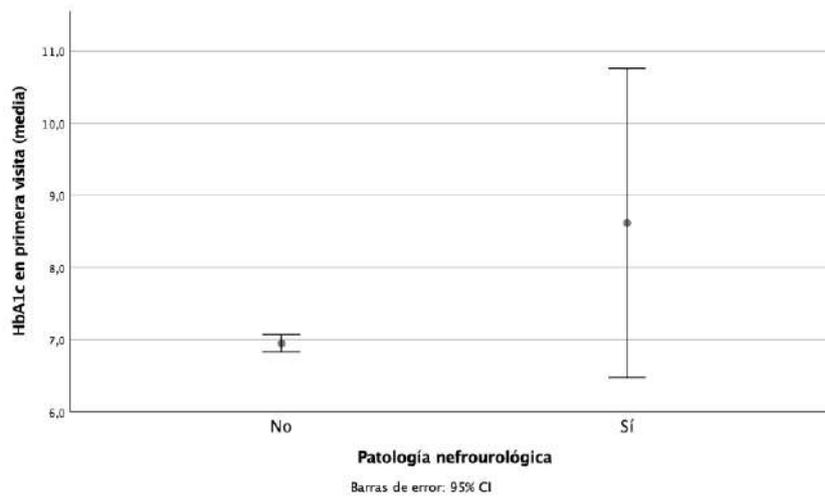
Figura 48. Malformación congénita en relación a HbA1c pregestacional**Figura 49.** Cardiopatía congénita en relación a HbA1c pregestacional**Figura 50.** Cardiopatía congénita en relación a HbA1c en primer trimestre

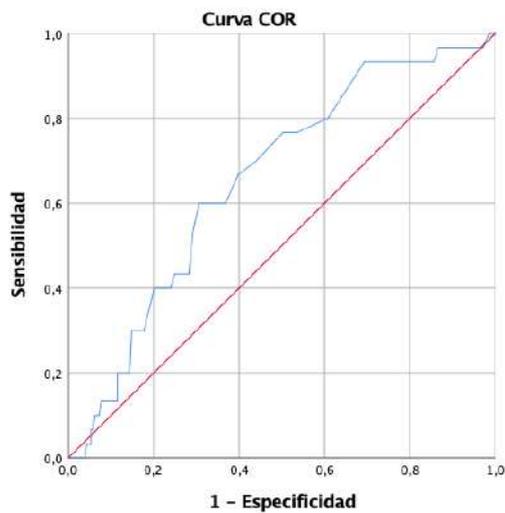
Figura 51. Patología nefrourológica en relación a HbA1c en primer trimestre



5.3.3.3. Comprobación del rendimiento global de la HbA1c pregestacional para la predicción de anomalías congénitas

A partir de estos datos generamos una curva COR para conocer el valor óptimo de corte que nos discrimine a aquellas gestantes diabéticas pregestacionales con un riesgo superior de tener un feto con anomalías congénitas en relación a la HbA1c pregestacional (Figura 52 y Tabla 57).

Figura 52. Curva COR (HbA1c pregestacional vs. anomalías congénitas) **Tabla 57.** AUC (HbA1c pregestacional vs. anomalías congénitas)



AUC	Desviación estándar	p-valor	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,656	0,049	0,006	0,560	0,753

AUC con un buen poder discriminativo (**65,6%**), cuyo intervalo de confianza no contiene a 0,5.

Tabla 58. Coordenadas de la curva (HbA1c pregestacional vs. anomalías congénitas)

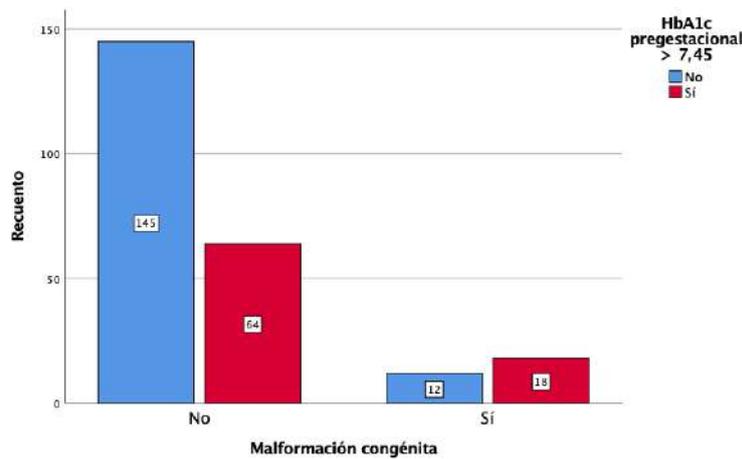
Positivo si es mayor o igual que [%]	Sensibilidad	1 - Especificidad	Youden
3,900	1,000	1,000	0
5,100	1,000	0,995	0,005
5,350	1,000	0,990	0,01
5,450	1,000	0,986	0,014
5,550	0,967	0,971	-0,004
5,650	0,967	0,947	0,02
5,750	0,967	0,938	0,029
5,850	0,967	0,914	0,053
5,950	0,967	0,900	0,067
6,050	0,967	0,866	0,101
6,150	0,933	0,856	0,077
6,250	0,933	0,828	0,105
6,350	0,933	0,794	0,139
6,450	0,933	0,727	0,206
6,550	0,933	0,694	0,239
6,650	0,867	0,651	0,216
6,750	0,800	0,608	0,192
6,850	0,767	0,536	0,231
6,950	0,767	0,502	0,265
7,050	0,700	0,440	0,26
7,150	0,667	0,397	0,27
7,250	0,600	0,368	0,232
7,350	0,600	0,330	0,27
7,450	0,600	0,306	0,294
7,550	0,533	0,292	0,241
7,650	0,433	0,282	0,151
7,750	0,433	0,249	0,184
7,850	0,400	0,239	0,161
7,950	0,400	0,201	0,199
8,050	0,300	0,177	0,123
8,150	0,300	0,163	0,137
8,250	0,300	0,148	0,152
8,350	0,200	0,144	0,056
8,450	0,200	0,134	0,066
8,550	0,200	0,120	0,08
8,650	0,200	0,115	0,085
8,750	0,133	0,115	0,018
8,850	0,133	0,096	0,037
9,000	0,133	0,091	0,042
9,150	0,133	0,086	0,047
9,350	0,133	0,077	0,056
9,650	0,100	0,072	0,028
9,850	0,100	0,067	0,033
9,950	0,100	0,062	0,038
10,100	0,067	0,057	0,01
10,250	0,067	0,053	0,014
10,400	0,033	0,053	-0,02
10,650	0,033	0,043	-0,01
10,850	0	0,038	-0,038
10,950	0	0,033	-0,033
11,050	0	0,024	-0,024
11,150	0	0,019	-0,019
11,400	0	0,014	-0,014
11,900	0	0,010	-0,01

12,350	0	0,005	-0,005
13,500	0	0	0

HbA1c pregestacional: el valor **7,45%** es el de mejor poder discriminativo para predecir la posibilidad de malformación congénita, con una sensibilidad del 60,0% y especificidad del 69,4%.

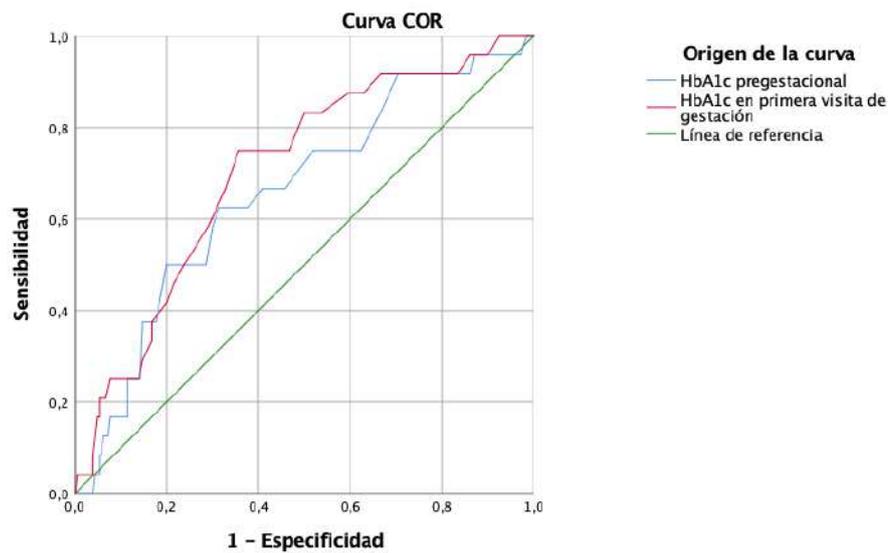
Realizando test de Chi-cuadrado para comprobar la relación entre malformación congénita y pacientes con HbA1c pregestacional superior e inferior a 7,45%, encontramos un p valor de 0,002, OR 3,40 (IC 95% 1,55-7,47) (Figura 53).

Figura 53. Prevalencia de anomalías congénitas en relación al corte de HbA1c pregestacional establecido (7,45)



5.3.3.4. Comprobación del rendimiento global de la HbA1c pregestacional y en primer trimestre para la predicción de cardiopatías congénitas

A partir de estos datos generamos una curva COR para conocer el valor óptimo de corte que nos discrimine a aquellas gestantes diabéticas pregestacionales con un riesgo superior de tener un feto con cardiopatías congénitas en relación a la HbA1c pregestacional y en primer trimestre de la gestación (Figura 54 y Tabla 59).

Figura 54. Curva COR (HbA1c pregestacional vs. anomalías congénitas)**Tabla 59.** AUC (HbA1c pregestacional vs. anomalías congénitas)

Variables de resultado de prueba	AUC	Desviación estándar	p-valor	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
HbA1c pregestacional	0,657	0,059	0,012	0,542	0,773
HbA1c en primera visita	0,704	0,054	0,001	0,599	0,809

La HbA1c pregestacional presenta un AUC con un buen poder discriminativo **(65,7%)**, cuyo intervalo de confianza no contiene a 0,5.

La HbA1c en primer trimestre presenta un AUC con un poder discriminativo superior aún **(70,4%)**, cuyo intervalo de confianza no contiene a 0,5.

Tabla 60. Coordenadas de la curva (HbA1c pregestacional y en primer trimestre vs. cardiopatías congénitas)

Variables de resultado de prueba:	Positivo si es mayor o igual que (%)	Sensibilidad	1 - Especificidad	Youden
HbA1c pregestacional	3,900	1,000	1,000	0
	5,100	1,000	0,995	0,005
	5,350	1,000	0,990	0,01
	5,450	1,000	0,986	0,014
	5,550	0,958	0,971	-0,013
	5,650	0,958	0,948	0,01
	5,750	0,958	0,938	0,02
	5,850	0,958	0,914	0,044
	5,950	0,958	0,900	0,058
	6,050	0,958	0,871	0,087
	6,150	0,917	0,862	0,055
	6,250	0,917	0,838	0,079

DIABETES PREGESTACIONAL: ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE PARÁMETROS ANALÍTICOS, CLÍNICOS Y ECOGRÁFICOS EN LOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES

	6,350	0,917	0,805	0,112
	6,450	0,917	0,738	0,179
	6,550	0,917	0,705	0,212
	6,650	0,833	0,667	0,166
	6,750	0,750	0,624	0,126
	6,850	0,750	0,552	0,198
	6,950	0,750	0,519	0,231
	7,050	0,667	0,457	0,21
	7,150	0,667	0,410	0,257
	7,250	0,625	0,376	0,249
	7,350	0,625	0,338	0,287
	7,450	0,625	0,314	0,311
	7,550	0,583	0,300	0,283
	7,650	0,500	0,286	0,214
	7,750	0,500	0,252	0,248
	7,850	0,500	0,238	0,262
	7,950	0,500	0,200	0,3
	8,050	0,375	0,176	0,199
	8,150	0,375	0,162	0,213
	8,250	0,375	0,148	0,227
	8,350	0,250	0,143	0,107
	8,450	0,250	0,133	0,117
	8,550	0,250	0,119	0,131
	8,650	0,250	0,114	0,136
	8,750	0,167	0,114	0,053
	8,850	0,167	0,095	0,072
	9,000	0,167	0,090	0,077
	9,150	0,167	0,086	0,081
	9,350	0,167	0,076	0,091
	9,650	0,125	0,071	0,054
	9,850	0,125	0,067	0,058
	9,950	0,125	0,062	0,063
	10,100	0,083	0,057	0,026
	10,250	0,083	0,052	0,031
	10,400	0,042	0,052	-0,01
	10,650	0,042	0,043	-0,001
	10,850	0	0,038	-0,038
	10,950	0	0,033	-0,033
	11,050	0	0,024	-0,024
	11,150	0	0,019	-0,019
	11,400	0	0,014	-0,014
	11,900	0	0,010	-0,01
	12,350	0	0,005	-0,005
	13,500	0	0	0
HbA1c en primera visita	3,900	1,000	1,000	0
	5,000	1,000	0,986	0,014
	5,200	1,000	0,981	0,019
	5,350	1,000	0,976	0,024
	5,450	1,000	0,971	0,029
	5,550	1,000	0,948	0,052

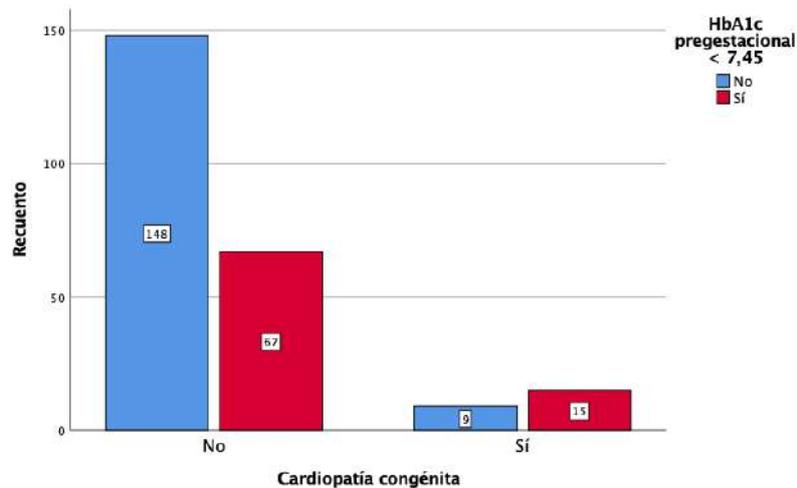
	5,650	1,000	0,924	0,076
	5,750	0,958	0,900	0,058
	5,850	0,958	0,862	0,096
	5,950	0,917	0,833	0,084
	6,050	0,917	0,771	0,146
	6,150	0,917	0,752	0,165
	6,250	0,917	0,700	0,217
	6,350	0,917	0,667	0,25
	6,450	0,875	0,629	0,246
	6,550	0,875	0,595	0,28
	6,650	0,833	0,538	0,295
	6,750	0,833	0,500	0,333
	6,850	0,750	0,467	0,283
	6,950	0,750	0,405	0,345
	7,050	0,750	0,390	0,36
	7,150	0,750	0,357	0,393
	7,250	0,667	0,329	0,338
	7,350	0,583	0,290	0,293
	7,450	0,500	0,238	0,262
	7,550	0,458	0,214	0,244
	7,650	0,417	0,200	0,217
	7,750	0,375	0,167	0,208
	7,850	0,333	0,167	0,166
	7,950	0,292	0,148	0,144
	8,050	0,250	0,138	0,112
	8,150	0,250	0,114	0,136
	8,250	0,250	0,105	0,145
	8,350	0,250	0,086	0,164
	8,450	0,250	0,076	0,174
	8,550	0,208	0,067	0,141
	8,650	0,208	0,062	0,146
	8,750	0,208	0,052	0,156
	8,850	0,167	0,052	0,115
	8,950	0,167	0,048	0,119
	9,050	0,083	0,038	0,045
	9,150	0,042	0,038	0,004
	9,300	0,042	0,033	0,009
	9,550	0,042	0,029	0,013
	9,850	0,042	0,024	0,018
	10,100	0,042	0,019	0,023
	10,350	0,042	0,014	0,028
	10,600	0,042	0,010	0,032
	10,850	0,042	0,005	0,037
	12,000	0	0	0

HbA1c pregestacional: el valor **7,45%** es el de mejor poder discriminativo para predecir la posibilidad de cardiopatía, con una sensibilidad del 62,5% y especificidad del 68,6%.

HbA1c en primer trimestre: el valor **7,15%** es el de mejor poder discriminativo para predecir la posibilidad de cardiopatía, con una sensibilidad del 75,0% y especificidad del 64,3%.

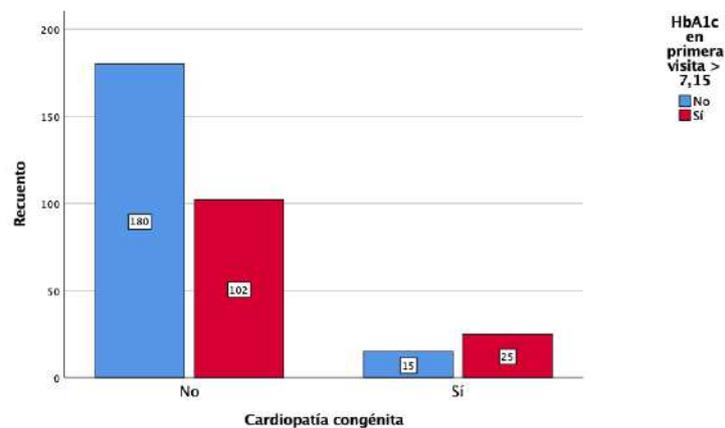
Realizando test de Chi-cuadrado para comprobar la relación entre cardiopatía congénita y pacientes con HbA1c pregestacional superior e inferior a 7,45%, encontramos un p valor de 0,002, OR 3,68 (IC 95% 1,53-8,84) (Figura 55).

Figura 55. Prevalencia de cardiopatías congénitas en relación al corte de HbA1c pregestacional establecido (7,45%)



Realizando test de Chi-cuadrado para comprobar la relación entre cardiopatía congénita y pacientes con HbA1c en primer trimestre superior e inferior a 7,15%, encontramos un p valor de 0,001, OR 2,94 (IC 95% 1,48-5,83) (Figura 56).

Figura 56. Prevalencia de cardiopatías congénitas en relación al corte de HbA1c en primer trimestre establecido (7,15%)



5.3.3.5. Comprobación del rendimiento global de la HbA1c en primer trimestre para la predicción de patología nefrourológica

A partir de los datos anteriores generamos una curva COR para conocer el valor óptimo de corte que nos discrimine a aquellas gestantes diabéticas pregestacionales con un riesgo superior de tener un feto con patología nefrourológica congénita en relación a la HbA1c en primer trimestre de la gestación (Figura 57 y Tabla 61).

Figura 57. Curva COR (HbA1c en 1er trimestre vs. patología nefrourológica)

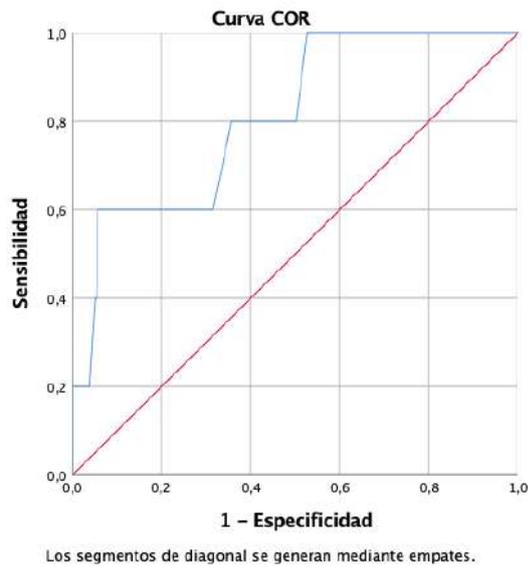


Tabla 61. AUC (HbA1c en 1er trimestre vs. patología nefrourológica)

AUC	DS	p-valor	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,810	0,091	0,017	0,632	0,988

AUC con un gran poder discriminativo (**81,0%**), cuyo intervalo de confianza no contiene a 0,5.

Tabla 62. Coordenadas de la curva (HbA1c en 1er trimestre vs. patología nefrourológica)

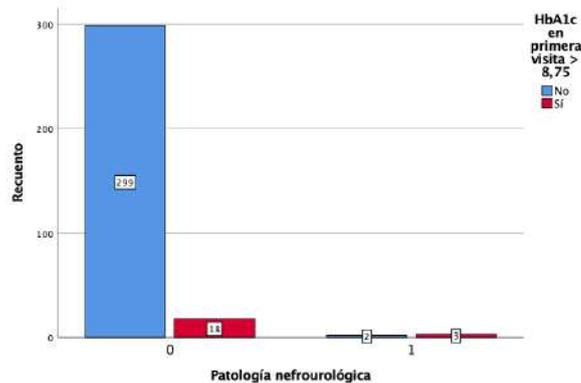
Positivo si es mayor o igual que (%)	Sensibilidad	1 - Especificidad	Youden
3,800	1,000	1,000	0
4,850	1,000	0,997	0,003
5,000	1,000	0,987	0,013
5,200	1,000	0,984	0,016
5,350	1,000	0,981	0,019
5,450	1,000	0,972	0,028
5,550	1,000	0,943	0,057
5,650	1,000	0,909	0,091
5,750	1,000	0,890	0,11
5,850	1,000	0,852	0,148
5,950	1,000	0,826	0,174
6,050	1,000	0,776	0,224
6,150	1,000	0,751	0,249
6,250	1,000	0,713	0,287
6,350	1,000	0,675	0,325
6,450	1,000	0,640	0,36
6,550	1,000	0,612	0,388
6,650	1,000	0,555	0,445
6,750	1,000	0,527	0,473
6,850	0,800	0,502	0,298
6,950	0,800	0,442	0,358

7,050	0,800	0,416	0,384
7,150	0,800	0,388	0,412
7,250	0,800	0,356	0,444
7,350	0,600	0,315	0,285
7,450	0,600	0,271	0,329
7,550	0,600	0,246	0,354
7,650	0,600	0,221	0,379
7,750	0,600	0,189	0,411
7,850	0,600	0,183	0,417
7,950	0,600	0,161	0,439
8,050	0,600	0,139	0,461
8,150	0,600	0,120	0,48
8,250	0,600	0,110	0,49
8,350	0,600	0,095	0,505
8,450	0,600	0,085	0,515
8,550	0,600	0,066	0,534
8,650	0,600	0,063	0,537
8,750	0,600	0,057	0,543
8,850	0,400	0,054	0,346
8,950	0,400	0,050	0,35
9,050	0,200	0,038	0,162
9,150	0,200	0,035	0,165
9,300	0,200	0,032	0,168
9,550	0,200	0,028	0,172
9,750	0,200	0,025	0,175
9,900	0,200	0,022	0,178
10,100	0,200	0,019	0,181
10,300	0,200	0,016	0,184
10,450	0,200	0,013	0,187
10,600	0,200	0,009	0,191
10,850	0,200	0,006	0,194
11,100	0,200	0	0,2
12,200	0	0	0

HbA1c en primer trimestre: el valor **8,75%** es el de mejor poder discriminativo para predecir la posibilidad de patología nefrourológica, con una sensibilidad del 60,0% y especificidad del 94,3%.

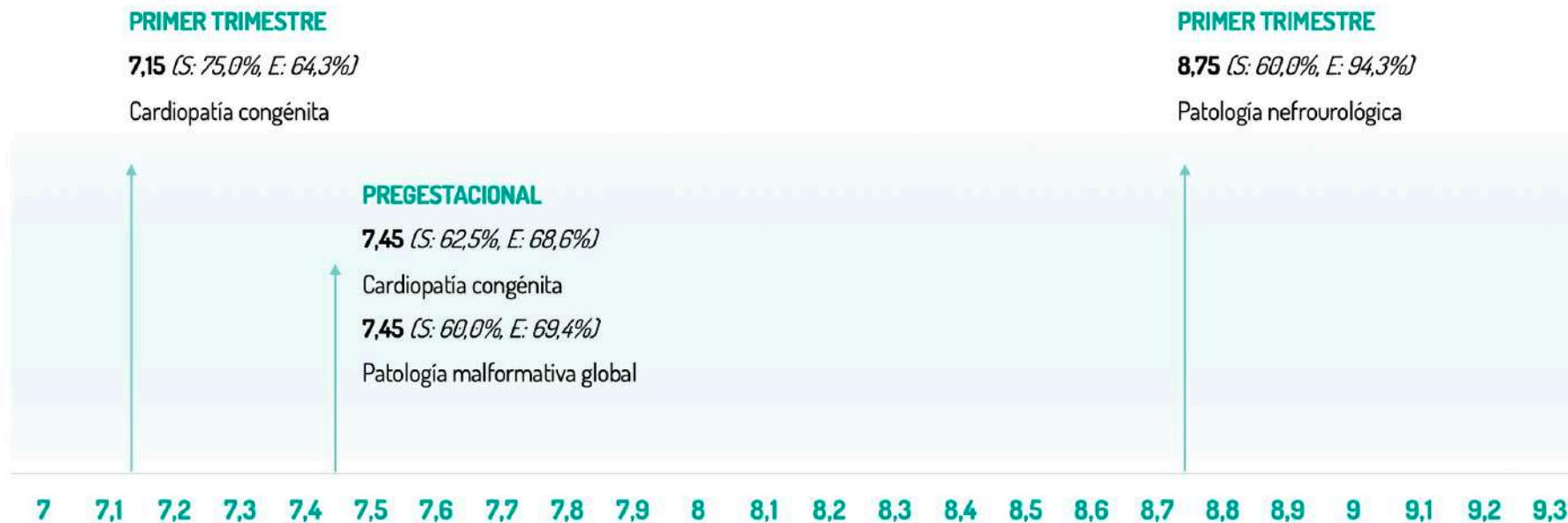
Realizando test de Chi-cuadrado para comprobar la relación entre patología nefrourológica y pacientes con HbA1c en primer trimestre superior e inferior a 8,75%, encontramos un p-valor <0,001, OR 24,92 (Figura 58).

Figura 58. Prevalencia de patología nefrourológica congénitas en relación al corte de HbA1c en primer trimestre establecido (8,75%)



5.3.3.6. Representación global de resultados

Figura 59. Representación global de los puntos de corte establecidos para la predicción de anomalías congénitas



6. DISCUSIÓN

6.1. INTRODUCCIÓN

La DM es una enfermedad crónica que a largo plazo produce un impacto a nivel de la micro y macrovascularización materna, imprimiendo una importante carga de enfermedad al embarazo. En gestantes diabéticas encontramos cifras superiores de aborto, parto pretérmino, macrosomía, anomalías congénitas y cesárea respecto a las gestantes no diabéticas (Rosenberg et al. 2005, Shefali et al. 2006, Cormier et al. 2010, Wahabi et al. 2012, Cnattingius, Lindam, Persson 2017, Mackin et al. 2018, Stogianni et al. 2019).

Actualmente, 60 millones de mujeres en edad reproductiva (18-44 años) en todo el mundo tienen DM, y se ha estimado que este número se duplicará para el 2030 (Gabbay-Benziv et al. 2015). La DMPG supone por tanto un problema de salud individual, pero debido a su elevada prevalencia (que ha aumentado un 44% en las últimas dos décadas), se erige además como una cuestión de salud pública (Lawrence et al. 2008, Mackin et al. 2018).

Los riesgos potenciales ligados a la enfermedad nos obligan a mantener un control adecuado tanto antes como durante la gestación, monitorizando de forma estrecha el estatus glucémico. Este seguimiento, aunque estandarizado, no se adapta a las características individuales de cada paciente, obviando parámetros antropométricos, analíticos o diabetológicos que permitan optimizar los controles y el tipo de atención. Además, como se desarrollará a lo largo de la discusión, el efecto de la planificación de la gestación es dudoso, y su impacto a nivel de morbi-mortalidad es cuestionable.

Por otro lado, los diagnósticos y modelos de tratamiento actuales avanzan hacia una medicina personalizada y de precisión, mediante la cual, empleando diferentes parámetros *a priori*, podemos orientar a la paciente hacia un tipo concreto de tratamiento o seguimiento teniendo en cuenta sus propias particularidades. La heterogeneidad subyacente a muchos procesos de enfermedad sugiere que las estrategias para tratar, seguir o prevenir una enfermedad deben ser adaptadas a las características bioquímicas y fisiológicas de la paciente, teniendo en cuenta además aspectos como la exposición ambiental o el perfil de comportamiento (Goetz y Schork, 2018).

Partiendo de estas premisas hemos pretendido individualizar el seguimiento y aumentar el potencial predictivo de complicaciones desde el inicio del embarazo, estableciendo los parámetros en primer trimestre predictores de resultados adversos obstétricos y perinatales, a fin de determinar su poder predictivo y puntos de corte óptimos para los eventos definitivos de morbilidad. Además, en el afán de personalizar el seguimiento, hemos considerado realizar una calculadora de riesgo de cesárea en primer trimestre en estas gestantes, para determinar qué pacientes se beneficiarán de un seguimiento y atención más estrechos, y por tanto poder optimizar las posibilidades de corregir el devenir obstétrico.

Esta personalización no sólo permitirá incidir en las gestantes con más riesgo de eventos perinatales, sino también determinar la necesidad de citas adicionales para la detección de diferentes anomalías congénitas, más frecuentes en gestantes con DMPG (Suhonen, Hiilesmaa y Teramo 2000, McElduff et al. 2005). Esto permitirá establecer finalmente el punto de corte óptimo a partir del cual podríamos obtener una mayor rentabilidad a la hora de ofrecer ecografías detalladas, sobre todo en eventos muy prevalentes como la MH fetal.

6.2. ESTABLECER LOS PARÁMETROS AL INICIO DEL EMBARAZO QUE PERMITEN PREDECIR RESULTADOS ADVERSOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES. CATEGORIZACIÓN DE ESTOS PARÁMETROS SEGÚN SU POTENCIAL PREDICTIVO

6.2.1. HALLAZGOS PRINCIPALES

Se estudió la influencia de 24 parámetros al inicio del embarazo en la aparición de 16 eventos definitorios de morbi-mortalidad en gestantes con DMPG. Se establece posteriormente una clasificación de los factores pronósticos ordenados en relación a su potencial predictivo de resultados adversos (alto, medio o bajo).

La HbA1c en primera visita del embarazo y la HTA pregestacional (o de perfil crónico) se erigen como los principales factores predictivos de resultados adversos, encontrándose relación significativa con 7 de los 16 eventos en estudio.

Analizando cada una de las complicaciones de forma individual, y teniendo en cuenta los resultados de los test de contraste de hipótesis previos, realizamos análisis de regresión logística para determinar el poder pronóstico de los mismos. La realización de cesárea es el evento obstétrico que mejor relación encuentra con parámetros en primer trimestre, siendo la presencia de parto previo, HTA pregestacional y cesárea previa los factores con mayor influencia en la aparición de la misma.

La HbA1c en primera visita es el elemento que mejor relación presenta con un peso > 4.000 gr al nacimiento (OR 1,93, IC 95% 1,22-3,05). Realizamos una curva COR para testar este impacto y conocer el valor óptimo de corte que nos discrimine a aquellas gestantes con DMPG con un riesgo superior de tener un feto con peso al nacimiento > 4.000 gr. Se obtuvo un AUC de 0,633 ($p < 0,001$), siendo el valor 6,65% el punto de corte óptimo de HbA1c (S:74,7%, E:51,2%).

La HTA pregestacional se relaciona con la aparición de parto < 37 semanas [*Odds Ratio* ajustado (ORa) 2,77, IC 95% 1,30-5,88, $p=0,008$], PEG (ORa 13,22; IC 95% 1,39-125,40; $p=0,025$), cesárea (ORa 4,76; IC 95% 1,03-22,09; $p=0,046$) y morbilidad perinatal compuesta (ORa 2,77; IC 95% 1,08-7,09; $p=0,034$). Por tanto, la asociación de HTA pregestacional a DMPG nos selecciona a un perfil de pacientes con un riesgo *a priori* incrementado de PEG, parto pretérmino y cesárea, multiplicándose por 2,8 el riesgo de obtener un resultado adverso.

El potencial predictivo de la clasificación de White es bajo, ya que el potencial predictivo de complicaciones es derivado de algunos de los parámetros que incluye (como las complicaciones microvasculares o la HTA pregestacional) y no de la clasificación en sí. Por ello, recomendamos el empleo de otras clasificaciones más simples y universalmente aceptadas, como la clasificación de la ADA (ADA 2020).

La PAPP-A es el parámetro ligado al cribado de primer trimestre que mayor influencia recibe por la propia enfermedad, y que mayor potencial presenta en la predicción de complicaciones en gestantes con DMPG, esencialmente en relación a la aparición de morbilidad perinatal compuesta.

La edad materna únicamente se relacionó con la presencia de feto GEG ($p < 0,001$), siendo el único parámetro en primer trimestre que soporta un modelo multivariante (OR 0,94; IC95% 0,89-0,99; $p = 0,024$).

6.2.2. HBA1C COMO PREDICTOR DE RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES ADVERSOS

6.2.2.1. Control metabólico materno y morbilidad

La influencia del control metabólico en los resultados perinatales en gestantes diabéticas supone un motivo de investigación recurrente en la última década. La mayoría de estos estudios apuntan a una relación estrecha entre el control metabólico materno y la aparición de eventos de morbilidad materna y morbi-mortalidad perinatal. No obstante, la definición de control metabólico materno es dispar, al igual que los eventos definitorios de morbilidad neonatal. En nuestro estudio, hemos querido definir el control metabólico en base a la HbA1c, ya que consideramos a este parámetro un reflejo objetivo del estatus metabólico materno a medio plazo, y por tanto no relacionado con eventos agudos (como los eventos de hiperglucemia, empleados por otros autores en la definición del control metabólico). Además, éste es un parámetro universalmente aceptado tanto dentro como fuera de la gestación para la caracterización del control metabólico.

Otros autores como García-Patterson exploran el control metabólico desde una perspectiva más amplia, definiéndolo a partir de los controles de glucemia maternos, HbA1c y dosis de insulina en los tres trimestres (García-Patterson et al. 2020). En nuestro estudio no incluimos los controles de glucemia maternos, ya que deberíamos partir de la premisa de que las pacientes realizan todos los controles de forma adecuada y a la misma hora, y que cumplen adecuadamente la dieta prescrita. Por tanto, aunque es un parámetro de especial interés en el ajuste de dosis de insulina durante la gestación, no consideramos que fuese adecuado para definir el control metabólico materno a medio-largo plazo.

A diferencia de lo establecido por otras investigaciones, que otorgan importancia a parámetros bioquímicos adicionales como fructosamina o albúmina glicada para la predicción de feto GEG (estudiado únicamente sobre diabéticas gestacionales) (Mendes et al. 2019), en nuestro estudio no encontramos un valor añadido de fructosamina ($p = 0,137$).

A pesar de que existen estudios que encuentran una relación independiente entre el tipo de insulina basal y variables metabólicas o resultados neonatales (Chico et al. 2016), nosotros no empleamos dicho parámetro en la definición de control metabólico, debido a la gran homogeneidad en el manejo de nuestras gestantes, que impide apreciar diferencias en cuanto al empleo de insulinas basales.

6.2.2.2. Influencia y rentabilidad de la determinación de HbA1c

En esta línea, Davidson et al. publican en 2020 dos estudios enfocados a determinar la influencia negativa del incremento de HbA1c respecto a la medida pregestacional en los resultados obstétricos (Davidson et al. 2020a), y la posible influencia positiva de un descenso en la misma (Davidson et al. 2020b). En su primer estudio (Davidson et al. 2020a), realizado sobre una cohorte de 31.225 gestantes con DMPG extraída de una base de datos nacional canadiense, concluyen que aquellas gestantes con HbA1c preconcepcional elevada tienen más riesgo de morbi-mortalidad materna en el embarazo o en el postparto, incluidas aquellas gestantes sin DMPG conocida. Este estudio presenta ciertas limitaciones, ya que no disponen de información acerca de IMC, creatinina sérica o medicación hipoglucemiante en muchas de las pacientes. Posteriormente, realizan un estudio de cohortes retrospectivo sobre 3.459 gestantes con DMPG, analizando la influencia de una disminución neta de HbA1c entre la visita preconcepcional y la primera visita en la disminución de riesgos materno-fetales (Davidson et al. 2020b). Por cada 0,5% de disminución de HbA1c desde la medida pregestacional (en gestantes con HbA1c > 6,4%), se redujo el riesgo de anomalía congénita [riesgo relativo ajustado (RRa) 0.94; IC 95% 0.89-0.98], parto prematuro (RRa 0.89; IC 95% 0.86-0.91) y morbi-mortalidad materna (RRa 0.90; IC 95% 0.84-0.96). Los autores concluyen que las mujeres con DMPG que logran una reducción de la HbA1c pueden tener mejores resultados perinatales y maternos.

Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, los autores no realizan un análisis multivariante posterior, ni una selección previa de parámetros posiblemente relacionados con estos eventos definitorios de morbilidad, a fin de evitar sesgos y sacar a relucir los posibles factores de confusión. Además, consideramos importante definir el punto de corte de la HbA1c, ya sea pregestacional o gestacional, en base al parámetro desenlace en el estudio, no pudiendo emplear un punto de corte genérico universalmente establecido para definir un buen control, (como establecen Holmes et al. 2011 o Miaillhe et al. 2013 en sus estudios) o definirlo de forma azarosa o subjetiva (como realizan Rowan et al. 2016 en gestantes con DM gestacional) sin tener en cuenta las consecuencias de superar ese dintel o uno superior o inferior en la aparición de las complicaciones objeto de estudio. En este caso, los autores establecen el corte para determinar como “elevada” la HbA1c en 6,4%, sin explorar a raíz de los datos obtenidos en su estudio el punto de corte óptimo mediante curvas COR para la predicción de estas complicaciones analizadas.

6.2.2.3. Predicción de complicaciones mediante HbA1c

El poder predictivo de la HbA1c ha sido estudiado en gestantes con DMPG tipo 1, relacionándolo estrechamente con la presencia de parto pretérmino (RRa 2,83) (Ludvigsson et al. 2019) (asociación que no ha podido ser establecida en nuestro estudio, $p=0,099$).

Sin embargo, la capacidad predictiva de la HbA1c no es exclusiva de las mujeres con DMPG tipo 1, sino que puede ser extrapolable también a las gestantes con DMPG tipo 2. En un estudio retrospectivo realizado sobre 1.838 gestantes con DMPG tipo 2, encuentran una asociación entre las cifras de HbA1c

en primer trimestre y un mayor riesgo de obtener un feto GEG (OR 1,17), aparición de preeclampsia (OR 1,26), hipoglucemia neonatal (OR 1,32) e ingreso en UCI (OR 1,33) (Bashir et al. 2019).

Estos resultados van en consonancia con los encontrados en nuestro estudio, en el que establecemos una relación estadísticamente significativa entre HbA1c en primera visita y peso al nacimiento > 4.000 gr ($p < 0,001$), feto GEG ($p = 0,002$), ingreso en UCI ($p = 0,01$) y morbilidad perinatal compuesta ($p = 0,044$). En base a los parámetros biométricos al nacimiento, generamos un modelo de regresión multivariante incluyendo todos los parámetros con asociación estadística con el peso al nacimiento > 4.000 gr (cesárea anterior, duración de la DM, HbA1c pregestacional y en primera visita y dosis de insulina en primera visita), siendo la HbA1c en primera visita el único factor que presentó una relación pronóstica con su aparición, con una OR 1,93 (IC95% 1,22-3,05).

Otro ejemplo lo encontramos en el estudio recientemente publicado por Xodo et al. en 2021. Los autores realizan un análisis retrospectivo a 20 años ($n = 94$) a fin de determinar la correlación entre el control glucémico (valor de HbA1c) y los resultados obstétricos adversos (morbilidad compuesta) en mujeres con DMPG. Aquí encontramos nuevamente una distribución de las pacientes en dos cohortes en relación al nivel de HbA1c pregestacional, estableciendo el corte en 7,0%, sin justificar adecuadamente dicho corte (Xodo et al. 2021). A pesar de ello, las conclusiones del estudio son similares al nuestro, sugiriendo que comenzar el embarazo con un mal control glucémico podría predecir un manejo más complejo de la diabetes en los siguientes trimestres (HbA1c $> 7,0\%$: ORa 2,95; IC95% 1,6-7,48 para la aparición de eventos definidos en morbilidad compuesta).

Creemos además que no sólo es interesante establecer la relación entre HbA1c en primera visita y parámetros biométricos fetales, excluyendo adecuadamente factores de confusión mediante modelos multivariantes, sino también testar este parámetro y establecer la capacidad predictiva en términos de sensibilidad y especificidad para un corte dado, como cualquier test de screening; ya que los puntos de corte universalmente aceptados se relacionan con la aparición de complicaciones microvasculares relacionadas con la DMPG, pero no con las complicaciones obstétricas propiamente dichas, y consideramos que no es posible la extrapolación directa del dintel. Por ello, a partir de estos datos generamos una curva COR para conocer el valor óptimo de corte que nos discrimine a aquellas gestantes diabéticas pregestacionales con un riesgo superior de tener un feto con peso al nacimiento > 4.000 gr, siendo el valor 6,65% el punto de corte óptimo de HbA1c en primera visita para definir qué pacientes tienen un mayor riesgo de feto con peso al nacimiento > 4.000 gr (S:74,7%, E:51,2%). Por encima de 6,65, encontramos un 29,02% de neonatos con peso > 4.000 gr en nuestra muestra, mientras que por debajo de ese valor el porcentaje disminuye al 11,66%.

Aunque será motivo de un estudio más detallado en apartados posteriores, al igual que otros autores (Suhonen, Hiilesmaa y Teramo 2000) encontramos una asociación entre HbA1c pregestacional y el riesgo de aparición de anomalías congénitas ($p = 0,006$), así como de cardiopatías congénitas en particular ($p = 0,06$).

6.2.2.4. Otras aproximaciones

Aunque nuestro estudio se centra en la determinación de parámetros en primer trimestre predictores de morbilidad, dando importancia a la HbA1c pregestacional y en primera visita, otros autores encuentran una relación entre el IMC y la HbA1c en segunda mitad de embarazo con la posibilidad de parto pretérmino (<37 semanas), pH de arteria umbilical <7.15, puntuación de Apgar al minuto <7, macrosomía, ingreso en UCI neonatal e hipoglucemia neonatal (Klemetti et al. 2012). Aunque sea lógica y predecible la conclusión, estos resultados evidencian que un mal control glucémico durante la gestación puede asociarse a resultados adversos obstétricos y perinatales. Por tanto, esta puede ser una aproximación diferente a tener en cuenta en futuras investigaciones.

Creemos necesario también destacar una revisión sistemática y metaanálisis realizada en 2018 sobre estudios observacionales que aborda el poder predictor de la HbA1c respecto a la aparición de preeclampsia (Cavero-Redondo et al. 2018). Los autores incluyen finalmente cinco estudios, encontrando un incremento del riesgo de preeclampsia por cada aumento de HbA1c del 1% (OR 1,38; IC95% 1.26-1.52; $I^2=0.0\%$). De forma similar pero con un enfoque diferente, Holmes et al. 2011 establecen un descenso del riesgo de preeclampsia por cada disminución de HbA1c del 1%, siendo diferente el corte de HbA1c en cada edad gestacional (pregestacional ORa 0,88; primera visita ORa 0,75; 26 semanas ORa 0,57; 34 semanas ORa 0,47) (Holmes et al. 2011). A partir de estos estudios y otras aproximaciones previas (Todorova et al. 2007), podemos concluir que un control glucémico adecuado en estas pacientes antes y durante el embarazo podría reducir la incidencia de preeclampsia.

Aunque en el presente desarrollo nos hemos centrado en la predicción de eventos perinatales, teniendo en cuenta la alta prevalencia de preeclampsia en este tipo de pacientes (cifrada en nuestro caso en un 9,3%), consideramos que es una línea de investigación interesante a explorar en sucesivos estudios.

6.2.3. HTA PREGESTACIONAL COMO PREDICTOR DE RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES ADVERSOS

La HTA pregestacional, así como los estados hipertensivos del embarazo, ejercen una impronta negativa en la gestación, encontrando peores resultados a nivel materno, obstétrico y perinatal a corto y largo plazo (Browne et al. 2015, Kajdy et al. 2021, Greenberg et al. 2021). Su asociación a otros factores de riesgo, como la DMG o DMPG, puede multiplicar el efecto negativo que ejerce de forma independiente la HTA pregestacional en eventos como el parto médicamente inducido, la morbilidad perinatal o la existencia de parto pretérmino (Anyaegebunam, Scarpelli y Mikhail 1995, Yanit et al. 2012, Berger et al. 2020).

En un estudio de cohortes retrospectivo realizado sobre 433.430 mujeres y publicado en 2021 se evidencia cómo los resultados cardiovasculares maternos, incluida la mortalidad (HR 2,21),

aumentaron en los primeros 5 años después del parto en mujeres con EHE, HTA pregestacional o HTA pregestacional con EHE sobreañadido (Malek et al. 2021).

Centrándonos en la HTA pregestacional, recientemente ha sido publicado un metaanálisis donde se pone de manifiesto que la hipertensión crónica se asocia con mayor riesgo de preeclampsia (ORa 5,43), cesárea (ORa 1,87), mortalidad materna (ORa 4,80), parto prematuro (ORa 2,23), muerte fetal (ORa 2,32) y PEG (ORa 1,96), aunque la revisión fue realizada sobre estudios realizados en población general, y no selectivamente en gestantes con DMPG (Al Khalaf et al. 2021).

Otra aproximación al tema la realiza el grupo de Oppermann, quienes realizan un estudio retrospectivo para determinar los factores de riesgo relacionados con la aparición de preeclampsia en gestantes con DMPG. En este modelo la HTA pregestacional se comportó como un factor de riesgo independiente (RRa 1,98; IC95% 1,27–3,08; $p=0,002$) además de la TAS > 124 mmHg al inicio de la gestación (RRa 1,68; índice de Youden: S 47% y E 72%) (Oppermann et al. 2020).

Las gestantes con DMPG e HTA pregestacional desarrollan preeclampsia con mayor frecuencia (28% vs 9%; $p=0,005$), tienen un mayor porcentaje de nacidos PEG (16% vs 4%; $p=0,009$), menos GEG menos GEG (6% vs 40%; $p=0,008$), menor peso al nacimiento (2.919±717 gr vs 3.439±574 gr; $p<0,001$) (Vestgaard et al. 2019).

En nuestro estudio, la HTA pregestacional se erige como uno de los dos factores con un potencial predictivo alto de complicaciones en primer trimestre en gestantes con DMPG (junto a la determinación de HbA1c en primera visita). Este factor se relaciona con siete eventos de morbilidad:

- Prematuridad: edad gestacional al parto < 32 semanas ($p=0,045$), edad gestacional al parto < 35 semanas ($p=0,003$), edad gestacional al parto < 37 semanas ($p<0,001$),
- Parámetros antropométricos fetales: PEG ($p<0,001$), GEG ($p=0,048$),
- Cesárea ($p=0,004$)
- Morbilidad perinatal compuesta ($p=0,023$).

Aplicando modelos multivariante y ajustando por factores de confusión, obtenemos los siguientes resultados:

- Parto < 37 semanas: ORa 2,77; IC95% 1,30–5,88; $p=0,008$
- PEG: ORa 13,22; IC95% 1,39–125,40; $p=0,025$
- Cesárea: ORa 4,76; IC95% 1,03–22,09; $p=0,046$
- Morbilidad perinatal compuesta: ORa 2,77; IC95% 1,08–7,09; $p=0,034$

Por tanto, podemos concluir que la asociación de HTA pregestacional nos selecciona un perfil de pacientes con un riesgo *a priori* incrementado de PEG, parto pretérmino y cesárea, multiplicándose por 2,8 el riesgo de obtener un resultado adverso en términos de morbilidad perinatal compuesta, por lo que requerirán un control más estrecho cuando asocien dicha comorbilidad. Además, las modificaciones en el estilo de vida pueden tener un impacto mayor en las gestantes con DMPG asociada a HTA pregestacional, enfatizando la importancia de la planificación de la gestación en este subgrupo.

Estos resultados van en línea con los expuestos previamente en poblaciones de gestantes no diabéticas (Broekhuijsen et al. 2015, Maducolil et al. 2020, Morgan et al. 2020, Al Khalaf et al. 2021).

6.2.4. OTROS PREDICTORES DE RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES ADVERSOS

6.2.4.1. Tipo de DMPG

Recientemente, el grupo de Stogianni realiza un estudio comparativo entre gestantes con DMPG tipo 1, 2 y mujeres sin DMPG, encontrando un aumento de la prevalencia de nacidos GEG en las gestantes con DM tipo 1 frente a DMPG tipo 2 (60% vs. 27%) (Stogianni et al. 2019).

Además, los resultados obstétricos y perinatales en mujeres con DMPG tipo 1 y tipo 2 son diferentes y ocurren con diferentes niveles de glucemia. Encontramos un estudio de casos y controles publicado en el año 2015 realizado sobre 983 mujeres (323 diabéticas y 660 controles sanos) en el que las mujeres con DM tipo 2 presentaban un mayor IMC, edad y paridad, con una duración más corta de la diabetes y un mejor control glucémico. Las pacientes con DM tipo 1 tuvieron una tasa superior de preeclampsia, cesárea urgente, morbilidad materna, hipoglucemia neonatal, ingreso en UCI y resultados neonatales adversos (Owens et al. 2015). Estos resultados son similares a los publicados el año previo por el grupo de Mitrovic (Mitrovic et al. 2014) Esto debe tenerse en cuenta al planificar y controlar el embarazo y al asesorar a las pacientes.

Nosotros en nuestro estudio hemos querido analizar parámetros diabetológicos (duración de la DM, planificación de la gestación, clasificación de White, etc.) de la cohorte principal, sin establecer el tipo de DMPG *per se* como un parámetro definitorio de morbilidad. Esta decisión fue tomada teniendo en cuenta las posibles interacciones entre estos parámetros y el tipo de diabetes, ya que son lo suficientemente diferentes en ambos grupos como para definir dos subtipos diferentes de gestantes diabéticas. Además, la heterogeneidad intragrupo dentro de cada tipo de DMPG hace que no sean entidades comparables, y por tanto sea más rentable desplegar y analizar individualmente cada una de sus características con potencial valor predictivo.

6.2.4.2. Etnia

Se ha evaluado en la literatura la prevalencia de los diferentes tipos de DM en relación al origen étnico de la paciente, encontrándose disparidades raciales en su incidencia, aunque estos resultados pueden tener relación con la diferente prevalencia de obesidad entre las diferentes etnias en las poblaciones en estudio (mayor frecuencia de DMPG tipo 2 en mujeres hispanas y afroamericanas) (Peng et al. 2017).

Esto ha derivado en evaluar además el posible impacto de la etnia como factor independiente relacionado con el pronóstico fetal. Un estudio de cohortes prospectivo publicado en 2005 dota de valor pronóstico a la etnia respecto al resto de parámetros analizados, teniendo peores resultados las gestantes asiáticas que las caucásicas (Verheijen et al. 2005).

En nuestro estudio, la etnia no tuvo relación con ninguno de los eventos definatorios de morbilidad perinatal analizados, no considerándose por tanto como un factor pronóstico independiente para ninguno de ellos. La gran homogeneidad de las gestantes incluidas en nuestro estudio puede haber contribuido a no poner de manifiesto las posibles diferencias en este sentido. Por otro lado, esta homogeneidad dota al estudio de una gran validez interna, siendo los resultados extrapolables únicamente a poblaciones similares a la nuestra. Además, consideramos que es poco plausible que el origen étnico *per se* pueda considerarse como un factor independiente, sino más bien el entorno socio-económico, educativo, cultural e incluso alimenticio ligado a diferentes poblaciones, y por tanto pueden beneficiarse de intervenciones específicas para mejorar los resultados a otros niveles (James-Todd et al. 2014).

6.2.4.3. Clasificación de White

El potencial predictor de resultados de la clasificación de White ha sido objeto de múltiples publicaciones en las últimas dos décadas. En 2016 se publica un estudio de cohortes retrospectivo de base poblacional en el que analizan la relación entre la clasificación de White y eventos obstétricos y perinatales adversos sobre una población de 1.094 gestantes con DMPG tipo 1 (Klemetti et al. 2016). En este estudio, objetivan cómo de la clase B a la F de White aumentaron los valores de HbA1c pregestacional y en primer trimestre, así como los valores de TAS y TAD en cualquier trimestre y la tasa de preeclampsia. Los partos vaginales disminuyeron y aumentó la tasa global de cesáreas y de parto < 37 semanas. Disminuyó la tasa de GEG (de 36.5% en clase B a 19.4% en clase F; $p=0,003$), disminuyendo también el peso medio al nacimiento (de 3.875 gr en la clase B a 2.975 gr en la clase F; $p<0,001$). Finalmente, a pesar de estos resultados, los autores son conscientes de los potenciales factores de confusión que pueden interferir, y del gran efecto predictivo de otros parámetros como la HbA1c. Por ello, afirman que su utilidad como predictor de resultados perinatales adversos es limitada cuando están disponibles parámetros como la HbA1c en primer trimestre, la TA y la existencia de complicaciones microvasculares, factores identificados en nuestro estudio como los principales predictores de eventos adversos.

Destacamos también un estudio de cohortes retrospectivo realizado entre 2008 y 2013 sobre 475 pacientes con DMPG tipo 1 y gestaciones únicas en Birmingham (Bennett et al. 2015). Aquí la clasificación de White de 1980 se asoció con PEG, GEG, macrosomía, parto pretérmino, preeclampsia y cesárea ($p \leq 0.01$) (White 1980). Según las conclusiones del estudio la hipertensión es un factor pronóstico importante y tiene un efecto significativo sobre los resultados adversos. Esto valida la revisión de 1980 de la clasificación de White, que eleva a las mujeres con clase B e hipertensión crónica a una clase D, y va en consonancia con los resultados de nuestro estudio, que otorgan un potencial efecto predictivo a la presencia de HTA de perfil crónico.

El grupo de Birmingham concluye en base al estudio anterior que la clasificación de White todavía proporciona información simple y útil para asesorar a las mujeres sobre los riesgos y el pronóstico del embarazo en base a la información disponible antes del embarazo o en la primera visita prenatal.

Esto contrasta con las conclusiones extraídas de una revisión de la literatura publicada el año previo (Sacks y Metzger 2013), en consonancia con lo establecido ya en 1994 por un boletín de la ACOG, donde establecen que sería más útil emplear una clasificación basada en la presencia o ausencia de buen control metabólico materno y en la presencia o ausencia de vasculopatía diabética materna. En esta publicación recomiendan la adopción y el empleo de los criterios y definiciones establecidos por la ADA, para mejorar la comunicación verbal y escrita en el entorno clínico, mejorar la atención al paciente y facilitar la recopilación y comparación de datos más precisos. Otros autores, en la misma línea, recomiendan emplear el sistema de clasificación del National Diabetes Data Group (NDDG), ya que no consideran a la clasificación de White un buen predictor de resultados, sino más bien a la presencia de complicaciones microvasculares, al igual que lo hacía el grupo de Klemetti (Cormier et al. 2010, Klemetti et al. 2016).

En nuestro análisis, la clasificación de White presentó relación con la presencia de parto < 37 semanas ($p=0,037$), feto GEG ($p=0,026$), cesárea ($p=0,013$), ingreso en UCI ($p=0,005$) e hipoglucemia neonatal ($p=0,020$). Sin embargo, a pesar de esta relación de forma individual, no encontramos un potencial predictivo significativo al aplicar modelos multivariante para la predicción de parto < 37 semanas ($p=0,465$), cesárea ($p=0,110$) o feto GEG ($p=0,202$).

Por tanto, podemos concluir que, a pesar de que la clasificación de White es muy completa y acoge diferentes eventos de morbilidad, su potencial predictivo final es bajo, ya que la predicción de complicaciones es derivada de algunos de los parámetros que incluye (como las complicaciones microvasculares o la HTA pregestacional) y no de la clasificación en sí. Por ello, recomendamos el empleo de otras clasificaciones más simples y universalmente aceptadas, como la clasificación de la ADA (ADA 2020).

6.2.4.4. Parámetros derivados del cribado combinado de primer trimestre (TN, PAPP-A, β hCG)

Existe un efecto de la DMPG en los parámetros bioquímicos del cribado combinado de primer trimestre, lo cual nos obliga a aplicar un factor corrector en los MoMs de dichos factores para compensar el efecto ejercido por la enfermedad (Gurram et al. 2014), siendo especialmente relevante en gestantes con DMPG tipo 2 (Savidou et al. 2012).

Además, este efecto es más importante en la PAPP-A que en otros marcadores (Savidou et al. 2012). En gestantes con DMPG existe una reducción de entre el 15% (Spencer et al. 2010) y el 25% (Savidou et al. 2012) de MoMs de PAPP-A en relación a las gestantes no diabéticas. Esto nos permite por tanto identificar uno de los marcadores diana que puede tener relación con la enfermedad, y por ende con la predicción de complicaciones.

Respecto a los parámetros ecográficos (TN), la DMPG no parece tener influencia en su magnitud (Bartha et al. 2003), y por tanto no parece necesario ajustar los MoMs en relación con la presencia o no de la enfermedad. A su vez, esta información hace poco plausible que la TN presente finalmente un alto valor predictor de complicaciones ligado a la propia enfermedad en gestantes con DMPG.

En nuestro estudio fue puesto a prueba el valor predictor de dichos parámetros (bioquímicos y ecográficos) en la aparición de eventos de morbilidad en gestantes con DMPG.

Sobre la muestra inicial, 340 pacientes (74,56%) realizaron cribado de aneuploidías. En relación a estos parámetros, el que mayor relación presenta con eventos de morbilidad en nuestra cohorte fue la PAPP-A, asignándole un potencial predictivo medio, guardando relación con seis eventos de morbilidad (PEG $p=0,04$, ingreso en UCI $p<0,001$, hipoglucemia $p=0,02$, ictericia $p=0,004$, morbilidad compuesta $p=0,001$ y cardiopatía $p=0,01$). Aplicando análisis multivariante, la PAPP-A se erige como uno de los dos parámetros predictivos de morbilidad perinatal compuesta ($p=0,003$) junto a HTA pregestacional. No obstante, en modelos multivariante, la PAPP-A pierde significación respecto a la predicción de PEG ($p=0,144$). En nuestro estudio además, TN y β hCG presentan un potencial predictivo bajo, guardando relación con 0 y 1 evento definitorio de morbilidad respectivamente, sin soportar modelos multivariante.

Por tanto, a tenor de los resultados de nuestro estudio, podemos decir que PAPP-A es el parámetro ligado al cribado de primer trimestre que mayor influencia recibe por la propia enfermedad, y que mayor potencial presenta en la predicción de complicaciones en gestantes con DMPG (potencial predictivo medio), esencialmente en relación a la aparición de morbilidad perinatal compuesta.

6.2.4.5. Parámetros antropométricos maternos

La influencia de los parámetros antropométricos maternos (peso, IMC y su aumento durante la gestación) en la presencia de complicaciones en gestantes con DMG y DMPG ha sido evaluada por diferentes grupos (Roman et al. 2011, González-Ballano et al. 2019, Bashir et al. 2019). En la mayoría de los estudios, los autores concluyen una relación estrecha y positiva entre dichos parámetros y la presencia de eventos de morbi-mortalidad materna y fetal.

En el estudio ya comentado del grupo de Bashir et al., el IMC pregestacional se asoció con un mayor riesgo de GEG (OR 1,04), macrosomía (OR 1,06) y cesárea (OR 1,05), estableciendo la obesidad materna como uno de los principales determinantes de los resultados obstétricos en mujeres con DMPG tipo 2 (Bashir et al. 2019). La influencia del peso ha sido motivo de estudio también en gestantes con DMPG tipo 1; el grupo sueco de Cnattingius realiza un estudio retrospectivo de base poblacional sobre 5.941 gestantes con DMPG tipo 1 y 711 tipo 2, evidenciando peores puntuaciones de Apgar (OR 2,67 y 1,25 respectivamente) y complicaciones relacionadas con asfixia perinatal en estas gestantes respecto a las gestantes no diabéticas, concluyendo además que el sobrepeso y la obesidad fueron factores determinantes en estos casos (Cnattingius, Lindam, Persson 2017). El mismo grupo previamente atribuyó un mayor riesgo de preeclampsia a gestantes con DMPG tipo 1 y sobrepeso/obesidad (Persson et al. 2016).

Nuestro estudio nos permite concluir que talla e IMC son factores con un potencial predictivo medio (relación con cesárea y parto < 37 semanas), mientras que el peso es un factor con un potencial predictivo bajo (relación únicamente con la presencia de cesárea). Finalmente, la talla mantiene su

potencial predictivo aplicando modelos multivariante para parto < 37 semanas (ORa 1,06; IC95% 1,01-1,11; $p=0,036$) y el peso lo mantiene para la predicción de cesárea (ORa 0,96; IC95% 0,93-0,99; $p=0,036$).

Por tanto, a diferencia de otros estudios, nosotros concluimos que los parámetros antropométricos no guardaron relación pronóstica con los eventos de morbilidad perinatal ni la presencia de anomalías congénitas; sin embargo, el peso y la talla materna se encuentran ligados a la aparición de cesárea y parto < 37 semanas respectivamente.

6.2.4.6. Paridad y edad materna

El efecto de la paridad ha sido estudiado en diferentes escenarios, tanto en gestantes con patología obstétrica como en población general, estableciéndose una posible relación entre la nuliparidad y eventos como el SDR en recién nacidos a término (hasta un 80% superior) (Espinoza et al. 2016).

En nuestro estudio, la presencia de un parto previo tuvo relación únicamente con la aparición de cesárea ($p<0,001$), encontrándose un gran impacto al emplear modelos multivariante (ORa 0,08; IC95% 0,03-0,22; $p<0,001$). Este dato es de especial importancia, como se verá posteriormente, a la hora de realizar un cálculo de riesgo de cesárea en primer trimestre.

La presencia de cesárea previa se relacionó con peso al nacimiento > 4.000 gr ($p<0,001$) y 4.500 gr ($p<0,001$), feto GEG ($p=0,042$) y cesárea ($p<0,001$). Aplicando modelos multivariante se erige como un factor predictivo crítico para cesárea (ORa 6,16; IC95% 1,55-24,49; $p=0,010$), pero no para recién nacido GEG ($p=0,160$) ni peso al nacimiento > 4.000 gr ($p=0,095$). Por tanto, podemos deducir que las gestantes con cesárea previa presentan otros factores añadidos que son los que resultan finalmente en un riesgo mayor de GEG o peso > 4.000 gr al nacimiento.

El impacto del efecto de la edad materna se ha sugerido en estudios realizados sobre población general, evidenciando un mayor riesgo para el desarrollo de DMG, hipertensión gestacional, preeclampsia, PEG, parto prematuro tardío espontáneo y cesárea, con importantes implicaciones clínicas (Kahveci et al. 2018).

En nuestro estudio, la edad únicamente se relacionó con la presencia de recién nacido GEG ($p<0,001$), siendo el único parámetro en primer trimestre que soporta un modelo multivariante (OR 0,94; IC95% 0,89-0,99; $p=0,024$).

Nuestros resultados contrastan con los establecidos recientemente por el grupo de Walker. En su estudio, comparan resultados maternos y neonatales entre dos cohortes de pacientes: menores de 20 años y mayores de 35 años. Concluyen, al igual que nosotros, que las pacientes de menor edad tienen una mayor tasa de feto GEG (ORa 1,60) (Walker, Waites y Caughey 2020). Creemos que estas diferencias pueden deberse a características intrínsecas a la población de estudio, ya que, en nuestro medio, las gestantes más jóvenes pueden presentar una menor implicación y menos conciencia de enfermedad. De hecho, aplicando el coeficiente de correlación de Pearson vemos como a mayor edad encontramos una menor HbA1c en primera visita ($r=-0,109$, $p=0,027$).

6.2.4.7. Empleo de técnicas de reproducción asistida

Estudios previos han concluido que los embarazos logrados mediante FIV presentan un mayor riesgo de complicaciones antes, durante y después del parto (Ballesta-Castillejos et al. 2019). Esta hipótesis ha sido testada también en gestantes con DMG, encontrando un mayor riesgo de resultados adversos obstétricos y perinatales (Kouhkan et al. 2018), incluso de niveles de glucemia más elevados en primer trimestre (Szymanska et al. 2011).

En nuestro estudio, encontramos relación únicamente entre la concepción mediante TRA y Apgar a los 5 minutos < 7 ($p < 0,001$). Este fue el único factor relacionado con un Apgar a los 5 minutos < 7 , por lo que no pudo testarse mediante modelos multivariante. Sin embargo, creemos que esta correlación no implica causalidad, y puede ser un sesgo derivado del problema de múltiples comparaciones, aumentando la probabilidad de cometer un error de tipo I.

6.3. ELABORAR UNA CALCULADORA DE RIESGO DE CESÁREA EN GESTANTES CON DIABETES PREGESTACIONAL A PARTIR DE PARÁMETROS DETERMINADOS EN PRIMER TRIMESTRE

6.3.1. HALLAZGOS PRINCIPALES

A partir de los parámetros identificados en primer trimestre con potencial relación con la aparición de cesárea en gestantes con DMPG en el objetivo previo, hemos realizado un análisis de regresión logística binaria para generar un modelo que explique la variabilidad en la variable desenlace (cesárea) y permita generar un modelo matemático que nos informe del riesgo individualizado para cada paciente.

Se genera un modelo en seis pasos, obteniendo como variables con significación estadística: parto previo, cesárea previa, HTA pregestacional y dosis de insulina en primera visita. El modelo explica entre el 38,9% y el 52,1% de la variabilidad de la variable cesárea, clasificando adecuadamente al 79,6% de las pacientes.

En el modelo finalmente incluimos las variables: parto previo (ORa 0,07; IC95% 0,03-0,18; $p < 0,001$), cesárea previa (ORa 9,50; IC95% 2,49-36,18; $p = 0,001$), HTA pregestacional (ORa 5,64; IC95% 1,57-20,29; $p = 0,008$), dosis de insulina en primera visita (ORa 1,02; IC95% 1,01-1,05; $p = 0,044$).

El impacto es estimado mediante el valor B, siendo el orden final el siguiente: parto previo (2,784), HTA pregestacional (-2,453), cesárea previa (-2,049) y dosis de insulina (0,024).

A raíz de estos valores se genera la calculadora de riesgo definitiva, disponible en <https://drive.google.com/file/d/12xXPa-avmqevWPN99ACZeyUFjSjhN0ql/view?usp=sharing> (ha de solicitar a la autora de la tesis doctoral la contraseña para el acceso). La calculadora será susceptible de evaluación y valoración de su impacto en futuros estudios.

6.3.2. CALCULADORAS MÉDICAS: IMPORTANCIA EN LA PREDICCIÓN DE EVENTOS EN OBSTETRICIA

Existe una necesidad de predecir diversos eventos obstétricos con un impacto negativo en la salud de la madre y el feto, a fin de poder aplicar y optimizar políticas preventivas que redunden finalmente en una reducción de la morbi-mortalidad global.

Esta necesidad se ha abordado desde múltiples perspectivas en Obstetricia, generando calculadoras que permiten seleccionar a una población de pacientes de mayor riesgo, las cuales se beneficiarían en mayor medida de una estrategia sanitaria más activa.

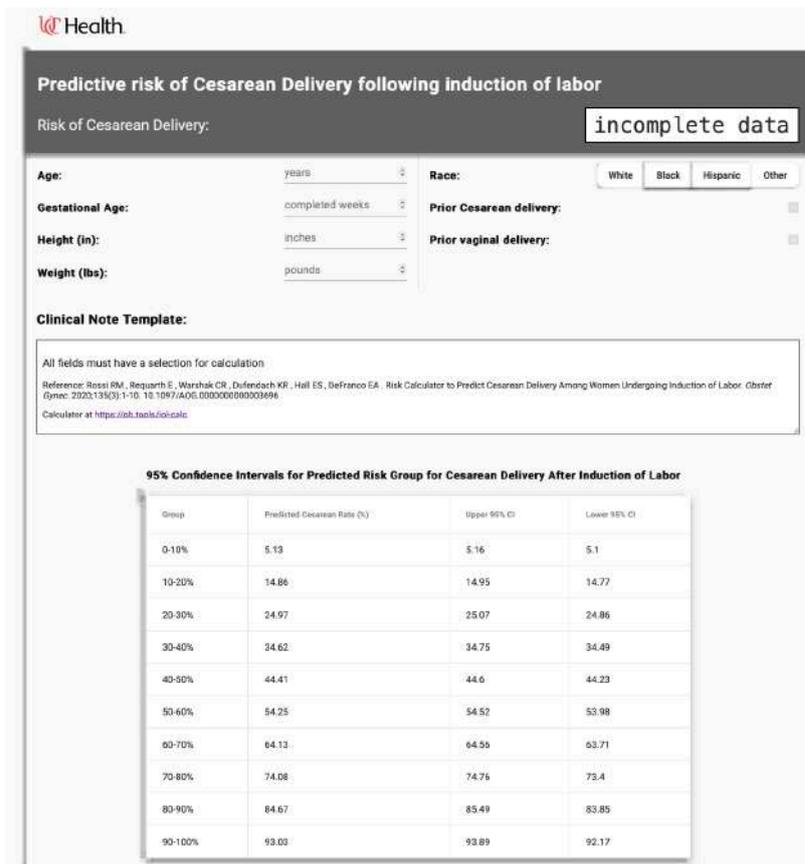
Las calculadoras permiten predecir ciertas variables desenlace claves (habitualmente éxito de parto vaginal o riesgo de cesárea) a partir de elementos establecidos en primer o tercer trimestre con demostrada relación con dichos eventos. Otras aproximaciones permiten establecer el riesgo del

embarazo a partir de ciertas condiciones *a priori*, como la calculadora generada por el High Risk Pregnancy Center (disponible en: <https://hrpregnancy.com/risk-calculator/>).

6.3.3. CALCULADORAS OBSTÉTRICAS PARA LA PREDICCIÓN DEL RIESGO DE CESÁREA

Dada la elevada probabilidad de culminar la gestación mediante cesárea en ciertos subgrupos de gestantes, como aquellas con cesárea previa, DMPG o DMG (Dharan et al. 2010, Cundy et al. 2013, Regan et al. 2015, Boriboonhirunsarn y Waiyanikorn 2016), es crítico identificar aquellos parámetros que permiten predecir la cesárea y cuantificar el riesgo desde etapas precoces de la gestación, a fin de poder incidir en estas gestantes y optimizar la posibilidad de conseguir un parto vaginal. En el año 2020, Rossi et al. realizan un estudio de cohortes de base poblacional para desarrollar y validar una calculadora de riesgo de cesárea en mujeres con inducción del parto. Incluyen 19.844.580 gestaciones únicas en EEUU que se sometieron a inducción del parto entre las semanas 32 y 42 de gestación. Se estableció un modelo de 7 variables antenatales (parto previo, cesárea previa, peso materno en el momento del parto, talla materna, edad materna, raza, edad gestacional en el momento de la inducción) que alcanzó un AUC de 0.787. Esta calculadora de riesgo, que se encuentra en <https://ob.tools/iol-calc>, y puede ser utilizada, además de la puntuación de Bishop, para asesorar a las mujeres que se someten a una inducción del trabajo de parto y asignar los recursos adecuados para las mujeres con alto riesgo de cesárea (Figura 60) (Rossi et al. 2020).

Figura 60. Calculadora de riesgo de cesárea tras inducción del parto. Rossi et al. 2020



Levine et al. realizan un estudio secundario de un ensayo clínico aleatorizado donde desarrollan y validan sobre 491 mujeres un modelo predictivo para predecir el parto por cesárea en gestantes con inducción del parto y cérvix desfavorable y crear una calculadora online para ayudar al asesoramiento de las pacientes en un Hospital de Pensilvania (Filadelfia). En el análisis multivariante se encontró asociación significativa entre cesárea y nuliparidad, edad gestacional ≥ 40 semanas, IMC en el momento del parto, puntuación de Bishop modificada y talla materna. Se crearon un nomograma y una calculadora y con un AUC en la cohorte de validación externa de 0.73 (Figura 61). Se puede encontrar en: <http://www.uphs.upenn.edu/obgyn/labor-induction-calculator/> (Levine et al. 2018).

Figura 61. Calculadora de riesgo de cesárea tras inducción del parto. Levine et al. 2018

Penn Medicine

Labor Induction Calculator

Important Information Regarding this Calculator:
 This calculator is intended for use among women undergoing a full term (≥ 37 weeks) induction of labor with an unfavorable cervix (modified Bishop score ≤ 6 and cervical dilation ≤ 2 cm), singleton gestation, intact membranes, and no prior history of cesarean delivery. The calculator has not been evaluated for use in other populations.

* All fields need to be selected in order to calculate probability of cesarean delivery.

Select maternal height (inches):
 < 62" (< 5'2") 62" - 63.9" (5'2" - 5'3.8") 64" - 65.9" (5'4" - 5'5.9") $\geq 66"$ ($\geq 5'6"$)

Select BMI (kg/m²) at delivery category:
 < 25.0 25.0 - 29.9 30.0 - 34.9 35.0 - 39.9 ≥ 40.0

Is the patient nulliparous?
 Yes No

Is the gestational age at induction ≥ 40 weeks?
 Yes No

Modified Bishop Score prior to induction

Dilation: < 1 cm 1 - 2.5 cm

Effacement/length: 0 - 30% / ≥ 3 cm 40 - 50% / 2 cm 60 - 70% / 1 cm $\geq 80\%$ / < 1 cm

Station: -3 -2 -1, 0 +1, +2

Calculated modified Bishop Score:

Probability of cesarean delivery:

Esta perspectiva es especialmente relevante en gestantes con DMPG, donde la tasa de cesáreas a nivel nacional e internacional es especialmente elevada. En un estudio retrospectivo realizado sobre 459 gestantes con DMPG tipo 1 en un hospital de tercer nivel en Polonia (Wender-Ozegowska et al. 2020) estimaron una tasa de cesárea del 88%; no obstante, concluyen que el control glucémico y de TA estrictos desde el principio del embarazo mejoran los resultados perinatales en mujeres con DMPG tipo 1 de larga duración. Un estudio multicéntrico publicado en Australia en 2005 muestra una tasa de cesárea del 63% en gestantes con DMPG (McElduff et al. 2005).

En el año 2020 se publica un análisis secundario de un estudio prospectivo danés en el que se investigan los posibles factores predictivos de cesárea emergente (en primer y tercer trimestre) sobre 204 mujeres con DMPG, debido a que la cesárea emergente se asocia con un incremento del

riesgo de complicaciones maternas y neonatales. Al igual que en nuestro estudio, la nuliparidad (ORa 5,6), la presencia de un trastorno hipertensivo del embarazo (ORa 2,8) y la existencia de cesárea previa (ORa 6,7) se asociaron de forma independiente con la realización de una cesárea emergente (Fischer et al. 2020).

Una vez establecidos los factores predictores de cesárea, sería posible ir un paso más allá, realizando puntuaciones de riesgo o calculadoras de riesgo de cesárea. Phaloprakarn y Tangjitgamol (2020) realizan un estudio retrospectivo para desarrollar y validar una puntuación de riesgo para predecir el parto por cesárea en mujeres con DMG, validado sobre 448 mujeres con DMG con parto en un Hospital de Tailandia. La puntuación de riesgo se desarrolló utilizando las variables nuliparidad, aumento de peso gestacional excesivo y uso de insulina. En el estudio de Phaloprakarn se clasificó a las gestantes según la puntuación obtenida en riesgo bajo (0 puntos), riesgo intermedio (1-3 puntos) y riesgo alto (≥ 4 puntos), asociándose directamente con las tasas de cesárea primaria: 14.7%, 38.2% y 62.3%, respectivamente ($p < 0,001$). En nuestro caso, en relación al modelo generado a través del análisis multivariante realizado, también se incluyó la dosis de insulina en primera visita para el cálculo de riesgo de cesárea.

6.3.4. NUESTRO DESARROLLO: CALCULADORA OBSTÉTRICA PARA LA PREDICCIÓN DEL RIESGO DE CESÁREA EN GESTANTES CON DM PREGESTACIONAL A PARTIR DE PARÁMETROS OBTENIDOS EN PRIMER TRIMESTRE

En la mayoría de los estudios que investigan los factores predictivos de cesárea en entornos de diversa índole, la cesárea previa se erige como el principal contribuyente a la tasa global de cesárea. Un estudio australiano realizado en 2018 sobre 1.007.843 gestantes [6.030 (0.6%) DMPG], la cesárea previa demostró ser el factor de riesgo con mayor impacto en la tasa global de cesárea, apareciendo ésta en mayor medida en gestantes con DMPG (Zeki et al. 2018). En nuestro caso, la cesárea previa también supone el principal factor de riesgo, multiplicándose x 9,5 la probabilidad de culminar en cesárea el embarazo en caso de tener una cesárea previa (ORa 9,50; IC95% 2,49-36,18). Además, el efecto de la paridad se pone de manifiesto poniendo en valor el efecto de tener al menos un parto previo, siendo el principal factor protector (ORa 0,07; IC95% 0,03-0,18).

Dada la gran impronta que supone la HTA pregestacional en la morbilidad global, algunos autores proponen que la HTA pregestacional debe combinarse con otras características maternas y con la historia obstétrica cuando se calcule el riesgo ajustado individualizado para los resultados adversos del embarazo (Panaitescu et al. 2017a, Panaitescu et al. 2017b). Nosotros hemos podido observar cómo la HTA pregestacional supone un importante factor de riesgo para la aparición de cesárea (ORa 5,64; IC95% 1,57-20,29), ligado no sólo a la propia enfermedad, sino al contexto que supone tener DMPG e HTA pregestacional, con múltiples comorbilidades asociadas, una edad gestacional inferior al parto y empleo de fármacos antihipertensivos con un posible efecto deletéreo.

La dosis de insulina en primera visita pone de manifiesto el estatus diabético de la paciente y el control de la enfermedad al inicio del embarazo. Paradójicamente, aquellas con una dosis mayor de insulina han planificado mejor el embarazo, y tienen una enfermedad mejor controlada.

Podemos explotar la calculadora poniendo varios ejemplos:

- *Gestante con DMPG que presenta un parto previo, sin HTA, controlada con una dosis de insulina de 10 U: riesgo final → **1,22%***
- *Misma gestante, pero con HTA pregestacional: riesgo final → **12,54%***
- *Gestante con DMPG, una cesárea anterior, HTA pregestacional y dosis de insulina de 30 U: riesgo final → **91,77%***

6.4. DETERMINAR LA TASA DE DETECCIÓN PRENATAL DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA Y SU RELACIÓN CON EL CONTROL METABÓLICO MATERNO

6.4.1. HALLAZGOS PRINCIPALES

Mediante el presente estudio pretendimos establecer la prevalencia de MH en nuestra población, su correlación con el control metabólico materno (definido por la determinación de HbA1c en diferentes momentos de la gestación) y otros parámetros materno-fetales, y la posibilidad de optimizar el diagnóstico prenatal de la entidad, bajo la premisa de realizar una ecocardiografía funcional fetal adicional al subgrupo de gestantes con DMPG y mayor riesgo de MH derivado de un peor control metabólico.

A pesar de suponer un importante problema de salud (ya que afecta a más del 5% de los HMD), en nuestra población, la MH está infradiagnosticada durante la gestación, con una tasa de diagnóstico prenatal del 5,26%.

Por tanto, podemos concluir que resulta necesaria una ecocardiografía fetal adicional para diagnosticar el 94,74% de los fetos con MH sin diagnóstico prenatal mediante el control convencional, siendo recomendable realizarla entre las 28 y 32 semanas, principalmente a las pacientes con mal control metabólico, tal y como recomienda el GEDE (GEDE 2020). Demostrada la fuerte relación estadística entre el control metabólico (definido por la determinación de HbA1c) y la aparición de MH [HbA1c en primera visita de la gestación: 7,6% vs. 6,9% ($p=0,001$)], podemos seleccionar una cohorte de gestantes a las que practicar dicho control adicional si no fuese posible realizar el mismo a la totalidad de gestantes diabéticas en poblaciones de alta prevalencia. Tomando como referencia la determinación de HbA1c en primer trimestre, un valor superior a 7,15% presenta una S 78,9% y E del 63% para la aparición de MH, lo cual corresponde aproximadamente a 23 pacientes por año. Teniendo en cuenta nuestra muestra, empleando este valor de corte para seleccionar a las pacientes de mayor riesgo, el diagnóstico podría aumentar potencialmente del 5,26% al 78,95%, realizando la ecografía exclusivamente al 38,9% de las gestantes.

En nuestro estudio, en relación a su vínculo demostrado con el control metabólico materno, una adecuada planificación de la gestación redundó en una menor incidencia de la entidad (27,1% vs. 5,26%, $p=0,035$). Además, el mal control metabólico acarrea diferentes problemas de salud en el feto que se correlacionan y potencian entre sí. Así, los HMD con MH presentan un mayor peso al nacimiento, con tasas muy superiores de peso al nacimiento > 4.000 gr (66,7% vs. 21,7%, $p<0,001$) y > 4.500 gr (33,3% vs. 1,6%, $p<0,001$), denotando un proceso de organomegalia generalizado que culmina en unas tasas superiores de macrosomía y MH (Facio-Fernández 2010).

6.4.2. PREVALENCIA DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA Y TASA DE DETECCIÓN. ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO Y RENTABILIDAD DE EXAMEN ADICIONAL

6.4.2.1. Prevalencia y tasa de detección

La MH del recién nacido se define como un incremento anormal del espesor del músculo cardíaco fetal en ausencia de situaciones que aumenten la presión (hipertensión, valvulopatía, enfermedad sistémica), derivado de una alteración crónica de la histología y composición del miocardio. Debido a que en un porcentaje importante de casos el cuadro resulta asintomático u oligosintomático al nacimiento, su incidencia y prevalencia en la población general y en gestantes diabéticas no está bien definida (Ornoy et al. 2021). Aunque los datos epidemiológicos pueden variar en función de las características de la población en la que se estudie y del contexto geográfico y socioeconómico, la incidencia de MH varía entre el 44% en gestantes diabéticas (incluyendo casos asintomáticos) (Díaz-Duran 2014, Paauw et al. 2020) y un 13% si incluimos únicamente los casos que presentan una expresividad clínica (Paauw et al. 2020). Hemos de tener en cuenta también que existe una alta heterogeneidad en el diagnóstico, ya que algunos autores consideran MH sólo a eventos con disfunción cardíaca, y al disgregarlos el porcentaje de MH disminuye notablemente (Gonzalez et al. 2014).

La causa de la MH es identificable en aproximadamente el 50% de los casos, esencialmente ligada a cuadros de hiperinsulinismo fetal derivado de la DM materna (y al estrés oxidativo asociado al mismo) (Asoglu et al. 2018, Ornoy et al. 2021), aunque en menor medida podemos encontrar casos asociados a síndromes malformativos con resistencia a la insulina o hiperinsulinismo congénito (Huang et al. 2013, Stegeman et al. 2021). Los casos de MH ligados a hiperinsulinismo presentan menor grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y mayor afectación focal del tabique interventricular (Dervisoglu, Kosecik y Kumbasar 2018, Depla et al. 2021), con un pronóstico favorable respecto a los casos de MH no hiperinsulinémica (Stegeman et al. 2021), siendo la MH generalmente transitoria (Zielinsky et al. 1997, Rijpert et al. 2011, Blais et al. 2018).

Por tanto, dada la estrecha relación entre DMPG materna, hiperinsulinismo fetal y MH del recién nacido, en primer lugar resulta importante identificar la prevalencia de la MH en gestantes con DMPG en nuestra población, para posteriormente determinar los factores maternos ligados a su aparición. Esto permitiría optimizar el seguimiento de dichas gestantes, aumentando paralelamente la tasa de detección prenatal.

En nuestro estudio 19 neonatos desarrollaron MH de los 329 estudiados (5,77%), realizándose el diagnóstico tanto en neonatos sintomáticos como en asintomáticos, ya que en nuestro servicio se realiza ecocardiografía de rutina a HMD. De los 19 casos sólo se realizó diagnóstico prenatal en uno de ellos (5,26%) en semana 35 de gestación. Por tanto, el 94,74% de los niños con MH al nacimiento no recibieron un diagnóstico prenatal, privándoseles de la continuidad asistencial al nacimiento tan importante en los neonatos afectados de cardiopatías congénitas (Chiappa 2007).

Por todo lo anterior, proponemos la realización de un estudio ecocardiográfico prenatal adicional en gestantes con DMPG.

6.4.2.2. Estudio ecocardiográfico y rentabilidad de examen adicional

Aunque el momento óptimo para la realización de esta ecografía no está bien establecido, parece sensato practicarlo entre las 28 y 32 semanas de gestación, ya que el músculo cardiaco ha tenido una impregnación previa suficiente a la hiperinsulinemia y al consecuente estrés oxidativo para que sean evidentes los cambios en vida fetal. La realización de una ecocardiografía estructurada durante estas semanas permite diagnosticar hasta el 96,4% de todos los fetos con hipertrofia miocárdica (Ayerza-Casas et al. 2014). El grupo de Peixoto realiza un estudio sobre 59 hijos de madres diabéticas comparados con 120 controles entre las 29 y 31 semanas de gestación. En este estudio, el índice de rendimiento miocárdico del ventrículo izquierdo mostró una asociación significativa con resultados neonatales adversos (muerte fetal, muerte neonatal, puntuación de Apgar a los 5 minutos <7, ingreso en UCI, macrosomía, dificultad respiratoria, hiperglobulinemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, sepsis e hipoglucemia) ($p < 0,001$) (Peixoto et al. 2020).

La ecocardiografía debe incluir la valoración de la biometría y geometría cardiaca [sobre todo el septo interventricular (> 2 DS)], que es la región cardiaca que más se afecta en el tercer trimestre (Depla et al. 2021)], la deformación miocárdica y la función ventricular cardiaca [índice de rendimiento miocárdico modificado (MPI) $> 0,43$ (Peixoto et al. 2020)], así como la determinación de eventos como la insuficiencia tricuspídea, pudiendo demostrar además la presencia de un ventrículo izquierdo más corto y estrecho (Patey, Carvalho y Thilaganathan 2019). Aunque su uso no ha sido aún validado, algunos autores abogan por completar el estudio mediante el empleo de doppler tisular y espectral (Bayoumy, Habib y Abdelmageed 2020).

6.4.3. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA AL NACIMIENTO Y MAL CONTROL METABÓLICO

La hiperinsulinemia crónica y los eventos hipóxicos útero-placentarios derivados de la DMPG pueden tener un efecto deletéreo sobre el feto, siendo el corazón fetal uno de los órganos diana (Lin et al. 2017). El entorno intrauterino relativamente hiperglucémico da lugar a una disminución de la precarga del ventrículo izquierdo y un aumento de la postcarga del derecho (Patey, Carvalho y Thilaganathan 2019).

Este impacto a nivel histológico encuentra su traducción en la alteración de parámetros ecocardiográficos fetales (Russell et al. 2008). Topcuoglu et al. compararon 41 hijos de madres diabéticas con 51 controles, objetivando un aumento significativo del grosor del tabique interventricular en la diástole, el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole y la masa del ventrículo izquierdo en hijos de madres diabéticas (Topcuoglu et al. 2015).

La MH es un hallazgo relativamente común en los recién nacidos de madres diabéticas, independientemente de la existencia de un buen control glucémico (Rizzo, Arduini y Romanini 1991, Weiner et al. 1999, Jaeggi, Fouron y Proulx 2001, Wong, Wong y Cheung 2007, Russell et al. 2008, García-Flores et al. 2011, Garg et al. 2014). No obstante, su íntima relación con la hiperinsulinemia hace

que un mal control glucémico pueda maximizar este efecto y elevar la incidencia de defectos congénitos cardiacos en general, y de MH en particular. Como ejemplo, el grupo de El-Ganzoury encontró una correlación entre un mal control glucémico materno ($HbA1c \geq 7,0\%$) y aumento del grosor del tabique interventricular (El-Ganzoury et al. 2012), así como el grupo de Hernández Del Río encontró una $HbA1c$ media en el último control de embarazo superior en madres con hijos con MH (9,5% vs. 7,3%) (Hernández-Del Río, Magaña-Cárdenas y Hernández-Flores 2013).

En nuestro caso pudimos observar una relación estadísticamente significativa entre MH y la $HbA1c$ en los diferentes controles pregestacionales, gestacionales y postparto:

- $HbA1c$ previa a la gestación: 8,2% vs. 7,3% ($p=0,003$)
- $HbA1c$ en primera visita de la gestación: 7,6% vs. 6,9% ($p=0,001$)
- $HbA1c$ en última visita de la gestación: 6,9% vs. 6,2% ($p=0,003$)
- $HbA1c$ postparto: 7,5% vs. 6,6% ($p=0,008$)

Estos datos nos permiten ligar el control metabólico (definido por la determinación de $HbA1c$ en diferentes momentos de la gestación) a la aparición de MH, y por tanto nos permiten emplear su determinación en primer trimestre como test de cribado para determinar el punto de corte que nos define un riesgo mayor de tener un hijo con MH ligado al control metabólico en ese momento del embarazo, para así determinar la rentabilidad de realizar el control ecocardiográfico adicional a una cohorte seleccionada de gestantes.

6.4.4. COMPROBACIÓN DEL RENDIMIENTO GLOBAL DE LA HBA1C EN PRIMERA VISITA PARA LA PREDICCIÓN DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Aunque la MH puede ocurrir en cualquier gestante con DMPG y DMG, incluso con un buen control de la enfermedad (Pauliks 2015), la mayoría de casos acontece en gestantes con un mal control glucémico. Sin embargo, la definición de "mal control glucémico" es altamente variable entre los grupos, y en la mayoría de los casos no atiende a factores relacionados con el estudio sino a dinteles derivados de estudios previos en poblaciones no gestantes.

El grupo de Gonzalez concluyó que la MH ocurre en el 22% de los embarazos de madres con DMPG, con una mayor incidencia para aquellas gestantes con $HbA1c > 7\%$ que para aquellas con $HbA1c < 5,9$ en el tercer trimestre (Gonzalez et al. 2014). Los autores por tanto establecen la relación entre MH y control metabólico, pero no determinan la exactitud diagnóstica del mismo en términos de capacidad discriminativa y punto de corte de mayor S y E.

Partiendo de esta clásica deficiencia que arrastran los estudios previos, y asumiendo que en poblaciones como la nuestra, con una elevada incidencia de DMPG, resulta poco eficiente realizar una ecocardiografía funcional (con un tiempo aproximado de exploración de 45 a 60 min) al 100% de gestantes con DMPG, generamos una curva COR para conocer el valor óptimo de corte de $HbA1c$ en primera visita que nos discrimine a aquellas gestantes diabéticas pregestacionales con un riesgo superior de tener un feto con MH.

Obtuvimos un AUC con un buen poder discriminativo (72%), siendo el valor 7,15% el de mejor poder para predecir la posibilidad de MH, con una sensibilidad del 78,9% y especificidad del 63%. Esto corresponde al 38,9% de las gestantes (n=160), aproximadamente 23 pacientes por año. Sólo 4 de las 19 pacientes con hijos diagnosticados de MH tuvieron valores de HbA1c en primera visita inferiores a 7,15% (6,8, 6,6, 6,5 y 5,4), por lo que potencialmente el diagnóstico prenatal podría haber aumentado del al 5,26% al 78,95%

Para optimizar recursos en áreas de alta prevalencia, el primer valor con una especificidad superior al 90% es 8,35% (S: 26,3%, E: 90,8%). Esto corresponde al 11,2% de las gestantes (n=46), aproximadamente 7 pacientes por año. Aquí, teniendo en cuenta nuestros datos, habríamos diagnosticado potencialmente a 5 de las 19 pacientes, aumentando el diagnóstico potencial del 5,26% al 26,32%.

6.4.5. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA AL NACIMIENTO Y OTROS PARÁMETROS

6.4.5.1. Planificación del embarazo

La planificación del embarazo permite mejorar el control glucémico. Además, un buen control glucémico ha demostrado disminuir la gravedad de la disfunción cardiaca, como así lo apoya la correlación existente entre un control glucémico deficiente y un ratio E/A más bajo o un MPI más alto (Rizzo et al. 1995, Russell et al. 2008, Turan et al. 2011, Gonzalez et al. 2014, Sanhal et al. 2017). En nuestro estudio la planificación de la gestación también se relacionó con la aparición de MH, encontrando una mayor planificación en aquellas gestaciones en las que no apareció dicha entidad (27,1% vs. 5,26%, p=0,035).

6.4.5.2. Parámetros antropométricos al nacimiento

Los fetos con MH tuvieron un peso medio (3.893 g vs. 3.389 g, p=0,001) y percentil (88 vs. 73, p=0,001) significativamente mayor al nacimiento, encontrando un mayor porcentaje de fetos con peso > 4.000 gr (66,7% vs. 21,7%, p<0,001) y > 4.500 gr (33,3% vs. 1,6%, p<0,001). Este porcentaje, aunque elevado, es inferior al identificado en otros estudios, en el que el 100% de los neonatos con MH tuvieron un peso al nacimiento superior a 4.000 gr (Hernández-Del Río, Magaña-Cárdenas y Hernández-Flores 2013). Por tanto, al igual que otros autores previamente (Facio-Fernández 2010), podemos concluir que la MH forma parte del proceso de organomegalia que experimentan estos fetos.

Hemos de tener en cuenta que esta diferencia de peso al nacimiento fue a pesar de que la edad gestacional al nacimiento fue 8 días menor en las gestantes con feto con MH (36⁺⁵ semanas vs. 37⁺⁶ semanas, p=0,001).

6.5. EVALUAR EL IMPACTO DE LA PLANIFICACIÓN DEL EMBARAZO EN LOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES

6.5.1. HALLAZGOS PRINCIPALES

Con el presente estudio pretendimos cuantificar la tasa de planificación del embarazo en gestantes con DMPG y su impacto en los resultados obstétricos y perinatales en estas gestantes.

Del total de pacientes, sólo el 26,59% planificó la gestación, cifra muy inferior a la reportada recientemente por otros grupos, por lo que existe un amplio margen de mejora. En este sentido, dentro de nuestra población podemos definir un subgrupo de pacientes que planifican en menor medida la gestación: gestantes con DMPG tipo 2, multiparas, fumadoras y con concepción natural del embarazo. Además estas pacientes presentan un peor estatus de enfermedad en la clasificación de White, siendo el grupo D el más frecuente. No encontramos diferencias en relación a etnia, talla, edad, presencia de HTA crónica o cesárea previa.

Esta información permite establecer un perfil de paciente que se beneficiará en mayor medida de políticas de salud pública, y de interacción entre los diferentes profesionales sanitarios para aumentar la tasa de planificación.

En nuestro estudio, la planificación del embarazo consigue un mejor control glucémico, obteniendo mejores cifras de HbA1c desde el periodo preconcepcional hasta el final del embarazo, con un incremento de HbA1c menor. Este mejor control glucémico en las gestantes con embarazo planificado se traduce además en un menor peso materno al inicio del embarazo e IMC al inicio y al final del mismo.

El mejor control glucémico encuentra un leve impacto a nivel antropométrico, traducándose en un menor porcentaje de fetos con peso al nacimiento superior a 4.000 gr (18,1% vs. 22,1%) y 4.500 gr (3,0% vs. 4,2%), siendo estas diferencias más acentuadas en diabéticas tipo 1. Además, en gestantes con DMPG tipo 1 podemos observar un descenso en la tasa de morbilidad compuesta del 11,8% (38,2% vs. 50,0%) y en la aparición de anomalías congénitas (10,5% vs. 15,9%), siendo estas gestantes las que presentan mayores tasas de anomalías congénitas y morbilidad del total de las diabéticas.

Por otro lado, no encontramos efecto significativo en otros eventos de morbilidad ni sobre otros resultados maternos o la tasa de cesárea.

Por lo tanto, a tenor de nuestros resultados podemos decir que la planificación del embarazo consigue un mejor control glucémico en estas gestantes en cualquier momento de la gestación, pero, a pesar de ello, su impacto en términos de morbilidad y resultados perinatales es muy discreto.

6.5.2. DIFERENCIAS DEMOGRÁFICAS Y DIABETOLÓGICAS EN RELACIÓN A LA PLANIFICACIÓN DEL EMBARAZO

A pesar de la importancia que se le otorga desde hace años a la planificación del embarazo (Jaffiol et al. 2000, Pearson et al. 2007), muchas gestantes con DMPG a día de hoy siguen sin realizar un control pregestacional adecuado (Lipscombe et al. 2011, Jazdarehee et al. 2021). Dependiendo de la población con la que trabajemos, es posible que este control se realice mediante el establecimiento de una o varias visitas, o bien mediante mensajes intercalados entre otras actuaciones en poblaciones de bajos recursos. Esto resalta la importancia de establecer un perfil de paciente con DMPG con menor tendencia a la planificación del embarazo, permitiendo focalizar el esfuerzo en este subgrupo, concienciando sobre la importancia del control pregestacional y aumentando la tasa de planificación; esta información permitirá además ofrecer una atención adaptada y personalizada (Holmes et al. 2017, Irmí et al. 2020).

En nuestro estudio, el 26,59% de las gestantes realizaron planificación del embarazo, porcentaje considerablemente inferior al reportado por otros autores, que llegan hasta el 61-66% (Kekäläinen et al. 2016, Wotherspoon et al. 2017). Las gestantes con DMPG tipo 1 planificaron la gestación en mayor medida respecto a las tipo 2 (33,99% vs. 6,48%). Esta dificultad para llegar a las gestantes con DMPG tipo 2 ya ha sido reportada por otros autores (Holmes et al. 2017). Las gestantes con DMPG tipo 1 fueron las principales contribuyentes al grupo de gestación planificada, suponiendo el 92% del total, respecto al 6,2% correspondiente a las gestantes con DMPG tipo 2.

Encontramos un porcentaje significativamente superior de nulíparas en aquellas que planificaron su embarazo (83,3% vs. 63,8%, $p < 0,001$, OR 0,36 IC 95% 0,21-0,61), comparable a lo establecido recientemente por el grupo de Mourou (82% vs. 57%, $p = 0,02$) (Mourou et al. 2021). Esto nos orienta a pensar que las gestantes que se encuentran en su primera gestación están más concienciadas y tienen más claro el objetivo de conseguir un mejor control de la enfermedad. El porcentaje de mujeres con gestación planificada que se sometieron a TRA también fue superior (13,3% vs. 1,9%, $p < 0,001$, OR 7,81, IC 95% 2,95-20,7).

Las gestantes que no planifican la gestación presentan otros hábitos que denotan un mal control, como un mayor porcentaje de gestantes fumadoras (22,8% vs. 11,5%; OR 0,44 IC95% 0,23-0,83; $p = 0,010$). Este aspecto es de especial interés, ya que el tabaquismo durante el embarazo en mujeres con DMPG multiplica el riesgo de parto prematuro y de anomalías congénitas, especialmente los defectos del tabique auricular, posiblemente ligado al efecto negativo del tabaquismo sobre el control glucémico (Borsari et al. 2018).

Las gestantes que planifican el embarazo presentan diferencias significativas en cuanto a la clasificación de White, siendo el grupo más frecuente en las gestantes con embarazo planificado el D (33,6%), y en las gestantes con embarazo no planificado el B (42,9%).

Existen otros factores que no han sido tenidos en cuenta en nuestro estudio, pero que podrían concretar aún más este perfil de paciente de mayor o menor planificación de gestación. Así, factores laborales, personales o ligados a la experiencia o habilidad del personal sanitario pueden tener un

impacto en el compromiso respecto a la planificación (McCorry et al. 2012, Earle et al. 2017, Carrasco-Falcón et al. 2018).

6.5.3. IMPACTO DE LA PLANIFICACIÓN DEL EMBARAZO EN EL CONTROL GLUCÉMICO

Mediante la planificación de la gestación se persigue que la gestante con DMPG presente un adecuado control de la enfermedad antes de la concepción, con la intención de que esto se traduzca en un mejor control de la enfermedad al inicio del embarazo, ya que es el momento en el que puede aparecer una mayor embriotoxicidad ligada a la hiperglucemia con efectos teratógenos. Estudios recientes han demostrado que la planificación del embarazo reduce significativamente la cifra de HbA1c en primer trimestre, logrando con mayor frecuencia aquellas pacientes que planifican el embarazo la HbA1c objetivo (Żurawska-Kliś et al. 2021). Un reciente metaanálisis ha cifrado en un 1,27% el descenso promedio de HbA1c en primer trimestre ligado a la planificación del embarazo (IC95% 1,33-1,22; 4.927 mujeres; 24 estudios, evidencia moderada) (Wahabi et al. 2020).

Sin embargo, puede que este mejor control al inicio del embarazo no se traduzca en diferencias en sucesivos controles, y que el efecto de la planificación se diluya durante la gestación. En un estudio de cohortes retrospectivo sobre 290 mujeres con DMPG tipo 1, el cuidado pregestacional (38% de las gestantes) se asoció con un mejor control glucémico al comienzo del embarazo, aunque el cuidado pregestacional no logró tener un impacto en el control glucémico al final del embarazo ni reducir el riesgo de macrosomía y preeclampsia (Temple et al. 2006). Esta dilución del efecto de la planificación ha sido también reportada sobre gestantes con DMPG tipo 2 (Cyganek et al. 2011).

Por el contrario, otros autores demuestran que el descenso de HbA1c es constante en los tres trimestres de la gestación (Ražna et al. 1999, Cyganek et al. 2010, Wender-Ozegowska et al. 2010, Mourou et al. 2021). En un estudio retrospectivo realizado sobre 145 gestantes con DMPG atendidas entre los años 2000 y 2012, los niveles de HbA1c fueron significativamente más bajos antes y durante todo el embarazo ($p < 0,001$) (Kekäläinen et al. 2016). Al igual que en estos, en nuestro estudio, la planificación del embarazo en la gestante con DMPG consigue un mejor control glucémico, obteniendo mejores cifras de HbA1c tanto antes del embarazo (6,66% vs. 7,61%, $p < 0,001$), como en primera (6,39% vs. 7,24%, $p < 0,001$) y última visitas (6,09% vs. 6,47%, $p = 0,006$), con un incremento de HbA1c menor (-0,30 vs. -0,74, $p < 0,001$). Este mejor control glucémico se ve acentuado en las diabéticas tipo 1, donde el impacto de la planificación del embarazo es mayor.

Este mejor control glucémico en las gestantes con embarazo planificado se traduce además en un menor peso materno al inicio del embarazo (69,1 kg vs. 73,5 kg, $p = 0,016$), e IMC al inicio (26,0 kg/m² vs. 28,1 kg/m², $p = 0,004$) y al final del mismo (30,6 kg/m² vs. 32,2 kg/m², $p = 0,024$), relación que no ha sido evaluada en estudios previos.

Se evaluó la fructosamina como parámetro analítico adicional para la determinación del control glucémico, siendo el impacto de la planificación del embarazo menor a este nivel. Aun así, encontramos diferencias a favor de la planificación del embarazo, que alcanzan la significación

estadística en el grupo de diabéticas tipo 1 en el último control (221,45 $\mu\text{mol/l}$ vs. 237,08 $\mu\text{mol/l}$, $p=0,017$)

Por último, este mejor control glucémico se relaciona con una optimización en la dosis de insulina durante la gestación; las pacientes con embarazo planificado, al llevar un seguimiento más riguroso de su gestación, presentan un incremento mayor de insulina.

6.5.4. EFECTO DE LA PLANIFICACIÓN DEL EMBARAZO EN LOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES

Finalmente, con la planificación de la gestación no se pretende únicamente conseguir un mejor control glucémico, sino que dicho control se traduzca en una clara repercusión en la aparición de eventos de morbilidad materna o perinatal. El grupo de Mourou realiza un estudio retrospectivo sobre 107 gestantes con DMPG tipo 1 encontrando un menor riesgo de parto prematuro iatrogénico en las gestantes con un embarazo planificado (22% vs 50%; RR 0,44; IC95% 0,23-0,95; $p=0,01$), así como con una menor necesidad de ingreso en UCI (17% vs 36%; RR 0,47; IC95% 0,23-0,95; $p=0,04$) (Mourou et al. 2021).

En nuestro estudio, el mejor control pregestacional y su impacto a nivel glucémico se traduce en un discreto descenso en el porcentaje de fetos con peso al nacimiento superior a 4.000 gr (18,1% vs. 22,1%) y 4.500 gr (3,0% vs. 4,2%), siendo estas diferencias de nuevo más acentuadas en diabéticas tipo 1. Eventos como la distocia de hombros aparecieron con una baja frecuencia, por lo que el análisis no presenta potencia estadística para establecer diferencias entre los diferentes subgrupos.

Al igual que otros autores (Wahabi et al. 2020, Mourou et al. 2021), no encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto al impacto de la planificación del embarazo en eventos ligados a morbilidad materna ni la tasa de cesárea. Sin embargo, en gestantes con DMPG tipo 1 podemos observar un descenso en la tasa de morbilidad compuesta del 11,8% (50,0% vs. 38,2%) y en la aparición de anomalías congénitas (15,9% vs. 10,5%). Los resultados van en línea con los reportados por el grupo de Kekäläinen (2,5% vs 11,1%; $p<0,001$) (Kekäläinen et al. 2016) y el grupo de Wahabi en sus diferentes metaanálisis, en los que demostraron que el cuidado preconcepcional redujo el riesgo de malformaciones congénitas en un 71% (RR 0,29; IC95% 0,21-0,40; 25 estudios; 5.903 mujeres; evidencia alta). Además, a diferencia de nuestro estudio, demuestran una reducción del ingreso en UCI en un 25% ligado a la planificación, así como la mortalidad perinatal en un 54% (Wahabi et al. 2010, Wahabi et al. 2012, Wahabi et al. 2020).

Por tanto, aunque el efecto de la planificación del embarazo en nuestra población presenta un discreto impacto en términos antropométricos y de morbilidad, los resultados de la planificación en gestantes con DMPG tipo 1 presentan un interés adicional ligado a la reducción de anomalías congénitas y morbilidad compuesta, ya que las gestantes con DMPG tipo 1 presentan una tasa de anomalías congénitas y eventos de morbilidad perinatal significativamente superiores a las DMPG tipo 2 (Murphy et al. 2021, Arendt et al. 2021).

6.6. VALORAR LA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN RELACIÓN A HBA1C PREGESTACIONAL, HBA1C EN PRIMER TRIMESTRE, CLASIFICACIÓN DE WHITE Y DOSIS DE INSULINA EN PRIMERA VISITA DEL EMBARAZO

6.6.1. HALLAZGOS PRINCIPALES

Mediante este estudio pretendimos determinar el poder predictivo de parámetros diabetológicos al inicio del embarazo en la aparición de anomalías congénitas en el feto, identificando a aquellas gestantes con un mayor riesgo de teratogenia ligada a la enfermedad materna, y, en caso de ser posible, optimizar dichos parámetros para disminuir la tasa de anomalías congénitas ligadas a un mal control de la enfermedad.

Se identificaron 53 HMD con anomalías congénitas, suponiendo el 14,3% del total de embarazos incluidos en nuestro estudio. De éstos, el 83% correspondieron a cardiopatías congénitas (11,9% del total de casos), estando el 17% restante ligado a patología neurológica, nefrourológica, pulmonar, hernia diafragmática congénita y AUU. La cardiopatía más frecuente fue la MH (20/44, 45,5% del total de cardiopatías), seguida de CIV, CIA y estenosis pulmonar.

El nivel de HbA1c pregestacional se relacionó con la aparición de anomalías congénitas en general (7,8% vs. 7,2%, $p=0,006$) y cardiopatías congénitas en particular (7,9% vs. 7,3%, $p=0,010$), estando su determinación en primer trimestre ligada a la aparición de cardiopatías congénitas (7,4% vs. 6,9%, $p=0,035$) y patología nefrourológica (8,8% vs. 7,0% $p=0,017$). La clasificación de White se relacionó con la aparición de patología neurológica ($p=0,027$). Por último, la dosis de insulina en primera visita de la gestación no se relacionó con ninguna de las variables resultado.

A partir de estos datos generamos curvas COR para conocer el valor óptimo de corte para discriminar a aquellas gestantes diabéticas pregestacionales con un riesgo superior de tener un feto con:

- Anomalías congénitas en relación a HbA1c pregestacional (AUC 65,6%, $p=0,006$): el valor 7,45% es el de mejor poder discriminativo para predecir la posibilidad de malformación congénita (S 60,0% E 69,4%). Para ese corte encontramos una OR 3,40 (IC95% 1,55-7,47), $p=0,002$.
- Cardiopatías congénitas en relación a HbA1c pregestacional (AUC 65,7%, $p=0,012$): el valor 7,45% es el de mejor poder discriminativo para predecir la posibilidad de cardiopatía congénita (S 62,5% E 68,6%). Para ese corte encontramos una OR 3,68 (IC95% 1,53-8,84), $p=0,002$.
- Cardiopatías congénitas en relación a HbA1c en primera visita (AUC 70,4%, $p=0,001$): el valor 7,15% es el de mejor poder discriminativo para predecir la posibilidad de cardiopatía congénita (S 75,0% E 64,3%). Para ese corte encontramos una OR 2,94 (IC95% 1,48-5,83), $p=0,001$.

- o Patología nefrourológica en relación a HbA1c en primera visita (AUC 81,0%, $p=0,017$): el valor 8,75% es el de mejor poder discriminativo para predecir la posibilidad de anomalía nefrourológica (S 60% E 94,3%). Para ese corte encontramos una OR 24,92, $p<0,001$.

Estos resultados permiten determinar qué pacientes se beneficiarán de ecocardiografía y/o estudio anatómico precoz, y enfatizan la necesidad de alcanzar la normoglucesmia al inicio del embarazo.

6.6.2. RELACIÓN ENTRE CONTROL GLUCÉMICO PREGESTACIONAL Y AL INICIO DEL EMBARAZO Y APARICIÓN DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS

6.6.2.1. Incremento de riesgo de anomalías congénitas y su relación con el control glucémico

Según la literatura disponible, la DMPG puede aumentar la tasa de anomalías congénitas, con una especial incidencia de anomalías a nivel cardíaco, neurológico y músculo-esquelético (Yang et al. 2006, Ornoy et al. 2015, Wei et al. 2019, Wu et al. 2020, Ornoy et al. 2021), con un riesgo hasta 10 veces superior para determinadas anomalías congénitas como la agenesia de sacro o los síndromes de heterotaxia (Tinker et al. 2020).

Las gestantes con DMPG tienen un riesgo x2-9 de tener un hijo con anomalías congénitas respecto a la población no diabética, siendo el riesgo también superior respecto a las gestantes con DMG (Sharpe et al. 2005, Balsells et al. 2012). En nuestro estudio encontramos un 14,3% de anomalías congénitas a diferentes niveles, especialmente a nivel cardíaco, correspondiendo al 83% del total. Estas cifras son similares a las reportadas en otros estudios, con una prevalencia de defectos congénitos de 2,7%-18,6%, comparado con el 2-3% de la población general (Lemons, Vargas y Delaney 1981, Schaefer et al. 1997, Moore 1999, Temple et al. 2002, McElduff et al. 2005, Galindo et al. 2006, Eidem et al. 2010, Hernández-Del Río, Magaña-Cárdenas y Hernández-Flores 2013).

En estas gestantes encontramos, al igual que otros autores, una relación entre el control glucémico al inicio del embarazo y la presencia de malformaciones congénitas (Barbour 2014). Este riesgo es independiente del tipo de insulina empleado (Mathiesen et al. 2021).

La embriopatía fetal y su nexa con el control glucémico y los niveles de HbA1c en gestantes con DMPG ha sido objeto de estudio desde hace más de tres décadas (Greene et al. 1989). En un estudio prospectivo realizado en 1998 sobre 288 gestantes con DMPG llevado a cabo en el contexto del programa de diabetes en el embarazo de la Universidad de Yale, las mujeres con un mal control glucémico en primer trimestre presentaron un riesgo cuatro veces superior de anomalías congénitas (5,8% vs. 1,3%) (Reece et al. 1998). Estos resultados se han repetido en estudios posteriores (McElduff et al. 2005). A pesar de ello, los mecanismos subyacentes por los que la hiperglucesmia ejerce su efecto teratogénico no se comprenden aún completamente (Baker et al. 1990, Bitsanis et al. 2006, Ornoy, Rand y Bischoitz 2010, Ornoy et al. 2015), y pueden tener implicación transportadores de glucosa como GLUT2 que permitan una captación excesiva de glucosa (Loeken 2020) y alteraciones a nivel transcriptómico (Ornoy et al. 2015).

6.2.2.2. Predicción de anomalías congénitas en relación al control glucémico (valor de HbA1c)

El mal control glucémico puede objetivarse mediante la determinación de la HbA1c pregestacional y al inicio del embarazo, valor que mantiene su asociación con la aparición de anomalías congénitas tras ajustar por la clasificación de White, edad al debut, duración de la diabetes, paridad, tabaquismo y planificación del embarazo [4,2% (n=30) vs 1,2% (n=10); riesgo relativo (RR) 3,1; IC95% 1,6-6,2] (Suhonen, Hiilesmaa y Teramo 2000).

El dintel a partir del cual el riesgo de anomalías congénitas se ve incrementado ha sido estudiado en muy pocas ocasiones, estando el valor umbral en los casos en los que ha sido definido, o bien basado en estudios previos y no en la población diana (Galindo et al. 2006), o tan alto que nos permite discriminar una cohorte muy pequeña de gestantes, pero de muy alto riesgo. Como ejemplo podemos analizar un reciente estudio danés, que determinó este umbral en HbA1c pregestacional de 9,5% (Arendt et al. 2021). Este valor en nuestra muestra seleccionaría únicamente a 26 gestantes de mayor riesgo (8,3% del total de pacientes de las que disponemos de registro pregestacional). Además, hemos de tener en cuenta que incluso una HbA1c ligeramente elevada al inicio del embarazo conlleva un mayor riesgo de malformaciones fetales (Suhonen, Hiilesmaa y Teramo 2000).

En nuestro estudio, la HbA1c pregestacional guarda relación estadísticamente significativa con la aparición de malformaciones congénitas en general, y cardiopatías congénitas en particular. Este resultado es explicable desde el punto de vista embriopatogénico, ya que la diana para la aparición de anomalías congénitas es el desarrollo precoz (primeras seis semanas de vida). A esta edad gestacional el impacto del mal control diabetológico es mayor, reflejándose mediante el nivel de HbA1c pregestacional.

Teniendo en cuenta nuestros resultados, calculados mediante el índice de Youden a partir de los datos obtenidos al realizar una curva COR, las gestantes con una HbA1c pregestacional superior a 7,45% se beneficiarán de una exploración anatómica precoz, dado que el riesgo de anomalías congénitas es 3,4 veces superior en este subgrupo. Este dintel *a priori* resulta más realista que el que se exhibe en otros estudios, y permite seleccionar una cohorte más amplia, no sólo a aquellas con un control glucémico extraordinariamente malo, ya que esencialmente estamos realizando un screening y es deseable una prueba con una alta sensibilidad.

6.6.3. RELACIÓN ENTRE CONTROL GLUCÉMICO PREGESTACIONAL Y AL INICIO DEL EMBARAZO Y APARICIÓN DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

6.6.3.1. Incremento de riesgo de cardiopatías congénitas y su relación con el control glucémico

Se ha descrito que la diabetes materna aumenta el riesgo de hasta 24 tipos de cardiopatías congénitas (Wren, Birrell y Hawthorne 2003, Garne et al. 2012, Engineer et al. 2019, Sharma y Tiwari 2020, Tinker et al. 2020), no sólo a nivel estructural sino también a nivel funcional a cualquier edad gestacional. Ya en primer trimestre podemos encontrar una frecuencia cardiaca fetal superior en

gestantes con DMPG, lo que denota su impacto a nivel funcional incluso en ausencia de patología (Sirico et al. 2019). Al igual que en nuestro estudio, otros autores afirman que las malformaciones cardíacas estructurales más frecuentes son los defectos del tabique AV (Martínez-Frías 1994, Wren, Birrell y Hawthorne 2003, Correa et al. 2008, Corrigan, Brazil y McAuliffe 2009, Tinker et al. 2020).

El impacto de la DMPG en el corazón fetal ha de ser evaluado desde tres puntos de vista. Primero, el riesgo de cardiopatía congénita fetal aumenta notablemente; segundo, la miocardiopatía hipertrófica fetal puede ocurrir incluso con un buen control glucémico; en tercer lugar, hay estudios que han demostrado un deterioro de la función cardíaca en hijos de madres diabéticas, con y sin hipertrofia septal. Por añadidura, los HMD con PEG pueden tener una peor salud cardiovascular a largo plazo (Pauliks 2015).

En nuestra cohorte el 83% de los casos de anomalías congénitas estuvieron ligados a la presencia de cardiopatía congénita (11,9% del total de la muestra). Esta cifra es superior a la establecida por otros grupos, tanto a nivel absoluto (otros autores estiman su prevalencia en torno al 9%) (Tabib et al. 2013) como a nivel relativo (el peso de la cardiopatía congénita en el total de las malformaciones se sitúa en torno al 40% en otros estudios) (Engineer et al. 2019), aunque es posible que estos autores no tuvieran en cuenta la MH como anomalía estructural, sino más bien como una alteración funcional.

Por otro lado, del 11,9% de las gestantes que tuvieron un hijo con cardiopatía congénita, el 45,5% de los casos estuvo ligado a MH, no diagnosticable mediante ecocardiografía precoz, ni incluso mediante una ecografía morfológica dirigida en semana 20. Por ello, además de la ecografía adicional en semana 28-32 comentada y discutida en el objetivo previo, sería rentable la realización de una ecocardiografía precoz, para diagnosticar a este 5% de gestantes con DMPG cuyo feto presenta una cardiopatía congénita estructural. Esta actitud permitiría realizar una detección temprana de la enfermedad, tomar una decisión temprana sobre la interrupción del embarazo, realizar pruebas genéticas y aportar tranquilidad en caso de que la exploración sea normal (Asoglu et al. 2018).

6.2.3.2. Predicción de cardiopatías congénitas en relación al control glucémico (valor de HbA1c)

Por ello, nuestros esfuerzos han ido dirigidos, al igual que en objetivos previos, a determinar el punto de corte óptimo de HbA1c pregestacional y en primera visita para ofrecer una ecocardiografía precoz a estas gestantes, dada la conocida relación entre el control glucémico y la aparición de cardiopatías congénitas. Teniendo en cuenta nuestros resultados, en caso de que la gestante presente una HbA1c pregestacional superior a 7,45% o en primera visita superior a 7,15% sería preceptiva la realización de una ecocardiografía precoz, dado que el riesgo de cardiopatías congénitas es 3,64 y 2,98 veces superior, respectivamente, en estas cohortes de pacientes. El momento óptimo para la realización de la ecocardiografía precoz no está bien establecido. Aunque algunos autores lo sitúan entre las 13 y 14 semanas (Asoglu et al. 2018), pensamos que debido al perfil de paciente y la alta prevalencia de obesidad en este tipo de gestantes sería más eficiente demorar dicho estudio a la semana 16-17 de gestación.

6.6.4. RELACIÓN ENTRE CONTROL GLUCÉMICO PREGESTACIONAL Y AL INICIO DEL EMBARAZO Y APARICIÓN DE ANOMALÍAS NEUROLÓGICAS Y NEFROUROLÓGICAS

6.6.4.1. Incremento de riesgo de anomalías neurológicas y su relación con el control glucémico

El riesgo de anomalías neurológicas fetales también se ve incrementado en las gestantes con DMPG (Ornoy et al. 2015, Billionnet et al. 2017) con un aumento significativo del riesgo de defectos del tubo neural (ORa 1,57), anencefalia (ORa 1,90) y encefalocele (ORa 3,27) (Garne et al. 2012). La enfermedad no sólo produce un impacto a nivel estructural, sino también a nivel funcional y conductual, con una mayor incidencia de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno del espectro autista (TEA) (Ornoy et al. 2015, Ornoy et al. 2021). Nuestro estudio concluye que la clasificación de White se relaciona con la aparición de patología neurológica ($p=0,027$). Por tanto, en gestantes con peor clase de White, sobre todo a partir de la clase D, hemos de evaluar de forma más detallada la neuroanatomía fetal durante la exploración morfológica de la semana 20, y en los sucesivos controles.

En este sentido, una línea de investigación futura de especial interés consistiría en la evaluación del neurodesarrollo a medio y largo plazo, así como de las habilidades cognitivo-conductuales en hijos de madre diabética a fin de establecer un nexo con los diferentes parámetros evaluables durante la gestación.

6.6.4.2. Incremento de riesgo de anomalías nefrourológicas y su relación con el control glucémico

La relación entre la diabetes mellitus y la presencia de anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario (CAKUT) ha sido evaluada en un metaanálisis y revisión sistemática de 2020, que incluye 15 estudios de casos y controles y 11 estudios de cohortes (Parimi y Nitsch 2020). En este estudio, los hijos de madres con DMPG presentaron el doble de riesgo de CAKUT que los de las mujeres no diabéticas (RR 1,97; IC95% 1,52-2,54). Estos resultados resaltan la necesidad de realizar un examen nefrourológico exhaustivo a las gestantes con DMPG, pero de nuevo, es importante determinar qué cohorte de pacientes con DMPG presenta un riesgo superior, mediante qué parámetro podríamos cribarlo, y en qué momento de la gestación.

En relación a los resultados de nuestro estudio, las gestantes con HbA1c en primera visita superior a 8,75% se beneficiarán de una exploración nefrourológica precoz. Además, dado que gran parte de estas anomalías pueden tener una expresividad ecográfica tardía, y dado el incremento de riesgo (hasta 24 veces superior en estas gestantes), recomendamos que la exploración nefrourológica adicional tenga lugar a las 28-32 semanas, coincidiendo con el examen cardiaco recomendable en estas gestantes para despistaje de MH, como se estableció en el objetivo previo.

En hijos de madres diabéticas varones otros autores también han reportado una incidencia mayor de hipospadia (OR 2,33; IC95% 1,48-3,66) y criptorquidia (OR 1,92; IC95% 1,39-2,65) (Arendt et al. 2018), aunque en nuestro estudio no encontramos ningún caso con estos diagnósticos.

6.7. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Entre las fortalezas de nuestro estudio destacamos su realización sobre una población amplia de gestantes con DMPG con un seguimiento homogéneo en una consulta obstétrica específica de diabetes y embarazo. Su realización en un centro único aporta un grado superior de validez interna respecto a estudios multicéntricos basados en bases de datos nacionales, con la consecuente heterogeneidad de atención subyacente a este tipo de estudios y la falta de datos respecto a ciertas variables, aunque estos estudios pueden aportar una mayor diversidad étnica de la cual carece el nuestro.

Además se aborda la predicción de complicaciones y el papel de los diferentes parámetros pregestacionales y en primer trimestre desde una perspectiva amplia, obteniendo una visión global del potencial predictivo de los diferentes parámetros, y, en este caso, dotando de una importancia crítica a la determinación de HbA1c tanto a nivel pregestacional como en primera visita.

Esta es la primera aproximación publicada hasta el momento que aplica estos modelos predictivos a la realización de una calculadora de riesgo de cesárea en gestante diabética, lo cual le imprime de una importante aportación clínica, dada la especial incidencia de cesárea en este tipo de gestantes.

Mediante este estudio conseguimos sugerir un cambio en la práctica clínica, conociendo qué pacientes se beneficiarán de controles ecográficos adicionales. Esta estrategia se basa en seleccionar a las pacientes con mayor riesgo de anomalías congénitas y MH mediante la determinación de HbA1c pregestacional y en primera visita. De esta forma, las gestantes con peor control metabólico serían subsidiarias de controles adicionales sin necesidad de realizarlos al total de gestantes con DMPG.

Por último, la información obtenida de nuestro estudio permite establecer un perfil de paciente que se beneficiará en mayor medida de políticas de salud pública, y de interacción entre los diferentes profesionales sanitarios para aumentar la tasa de planificación.

El estudio presenta las limitaciones propias de un diseño retrospectivo. Dichas limitaciones fueron mitigadas mediante una definición extensa de morbilidad y su detalle en términos de morbilidad perinatal compuesta, que permite dotar de importancia a eventos de baja incidencia. Además, la mayoría de las gestantes realizaron todos los controles analíticos y ecográficos pertinentes, lo que aumenta la objetividad y reproducibilidad del estudio a pesar de su carácter retrospectivo.

Tras evaluar muchas asociaciones, podríamos aumentar la probabilidad de obtener falsos positivos y cometer un error tipo I (problema de las comparaciones múltiples). Sin embargo, aunque no empleamos test de comparaciones múltiples como el test de Bonferroni, se presentan todas las asociaciones que fueron evaluadas, independientemente de su significación estadística, y en muchos casos fueron testadas mediante modelos multivariante.

El estudio no distinguió la gravedad de las anomalías congénitas diagnosticadas, y sólo tuvo en cuenta aquellas detectadas en el primer año de vida, sin tener en consideración eventos de morbilidad a largo plazo o de diagnóstico tardío, lo cual puede ser motivo de futuras investigaciones.

Existen factores de confusión que pueden no haberse tenido en cuenta en el estudio. Por ejemplo, tal y como fue citado en el apartado correspondiente de la discusión, a la hora de la planificación del embarazo, factores laborales, personales o ligados a la experiencia o habilidad del personal sanitario pueden tener un impacto en el compromiso respecto a la planificación, y dado el carácter retrospectivo del estudio no han podido ser tenidos en cuenta. No obstante, la mayoría de los estudios no tienen en cuenta dichos parámetros y su potencial asociación con una mejor o peor planificación es cuanto menos cuestionable. Esta situación es extrapolable a otros posibles factores de confusión no incluidos, ya que el diseño del estudio se desarrolló teniendo en cuenta todos los factores pregestacionales, de primera visita y eventos de morbilidad citados en las principales publicaciones de referencia y guías internacionales al respecto.

Estos resultados son extrapolables a centros con una atención obstétrica similar. En relación a los dinteles establecidos para la realización de controles ecográficos adicionales, estos pueden variar en relación a los recursos del centro en el que se apliquen. Para ello, hemos incluido en la sección “Resultados” las tablas completas de sensibilidad y especificidad derivadas de las diferentes curvas COR, donde el lector podrá encontrar los diferentes puntos de corte, pudiendo adaptarlo a su centro de atención obstétrica. Esto permitirá aumentar la sensibilidad (mayor población atendida, menor dintel) en relación a unos recursos superiores o la especificidad (menor población atendida, mayor dintel) recomendable en caso de no poder brindar esta atención. Los dinteles establecidos por nuestra parte fueron determinados mediante el índice de Youden para seleccionar el valor de corte óptimo, aunque como decimos, este “corte óptimo” de forma general puede no serlo para todas las poblaciones, y, al igual que en otras situaciones de cribado, el dintel ha de adaptarse a las necesidades del proveedor de salud.

En resumen, el estudio hace una importante contribución al cuerpo de conocimiento sobre cómo podemos predecir los principales resultados de morbilidad y anomalías congénitas en gestantes con DMPG, y a partir del mismo se desarrolla una calculadora de riesgo de cesárea en gestantes con DMPG a partir de parámetros de primer trimestre, que será evaluada en futuras investigaciones para determinar su impacto en la reducción de la tasa de cesárea. Comprender los riesgos derivados de la enfermedad y cómo poder predecirlos y prevenirlos es imperativo para brindar a las gestantes una atención de calidad desde antes de la concepción.

7. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.** La hemoglobina glicada en primera visita del embarazo y la hipertensión arterial pregestacional constituyen los principales factores predictivos en primer trimestre de resultados adversos en gestantes con diabetes mellitus pregestacional. La asociación de hipertensión arterial pregestacional y diabetes mellitus pregestacional multiplica por 2,8 el riesgo de obtener un resultado adverso.
- 2.** Hemos desarrollado un modelo predictivo de cesárea a partir de cuatro variables identificadas en primer trimestre en gestantes con diabetes mellitus pregestacional. Esta calculadora puede ser empleada para asesorar a las pacientes diabéticas al inicio del embarazo y establecer un plan terapéutico y de seguimiento individualizado a fin de disminuir la tasa de cesárea en el grupo de mayor riesgo.
- 3.** La miocardiopatía hipertrófica supone un importante problema de salud en hijos de madres diabéticas, con una baja tasa de diagnóstico prenatal. Un valor de hemoglobina glicada en primer trimestre superior a 7,15% nos ayuda a determinar qué gestantes tendrán mayor probabilidad de desarrollar miocardiopatía hipertrófica fetal (38,9% del total), a las cuales realizaremos una ecocardiografía fetal adicional entre las 28 y 32 semanas, con un potencial aumento del 73,7% de la tasa de diagnóstico prenatal.
- 4.** En relación a la planificación del embarazo, nuestro estudio constata un perfil de paciente con menor planificación (diabetes mellitus tipo 2, multíparas, fumadoras y con concepción natural), que se puede beneficiar de políticas de salud pública y de interacción entre los profesionales sanitarios. La planificación multidisciplinar de la gestación consigue un mejor control glucémico, pero su impacto en términos de morbilidad y resultados perinatales es muy discreto, siendo más significativo en gestantes con diabetes mellitus tipo 1.
- 5.** La hemoglobina glicada pregestacional y al inicio del embarazo nos define un subgrupo de gestantes con mayor riesgo de anomalías congénitas en general, cardiopatías congénitas y anomalías nefrourológicas. La clasificación de White se relaciona además con la aparición de patología neurológica fetal. Nuestros resultados permiten individualizar el seguimiento del embarazo, determinando aquellas gestantes que se beneficiarán de una ecocardiografía y/o estudio anatómico fetal precoz.

8. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

Abellana, R., Ascaso, C., Carrasco, J. L., Castell, C., & Tresserras, R. (2009). Geographical variability of the incidence of Type 1 diabetes in subjects younger than 30 years in Catalonia, Spain. *Medicina clinica*, 132(12), 454–458. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2008.10.042>

Adiego, B., Antolín, E., Arenas, J., Carreras, E., Comas, C., Delgado, J.L., Maiz, N., Gil, M.M., Molina, F., Puerto, B., Sainz, J.A., Santacruz, B. & Plasencia, W. (2018). Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas. *Progresos en Obstetricia y Ginecología*, 61(6), 605–29.

Agbaje, I. M., Rogers, D. A., McVicar, C. M., McClure, N., Atkinson, A. B., Mallidis, C., & Lewis, S. E. (2007). Insulin dependant diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(7), 1871–1877. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem077>

Alexopoulos, A. S., Blair, R., & Peters, A. L. (2019). Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *JAMA*, 321(18), 1811–1819. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4981>

Al Khalaf, S. Y., O'Reilly, É. J., Barrett, P. M., B Leite, D. F., Pawley, L. C., McCarthy, F. P., & Khashan, A. S. (2021). Impact of Chronic Hypertension and Antihypertensive Treatment on Adverse Perinatal Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 10(9), e018494. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018494>

Alpañés, M., Álvarez, F., Batanero, R., Colom, C., Martínez, E., Miñambres, I., Pinés, P.J., Sanchón, R. & Luque, M. (2014). Manual CTO de Medicina y Cirugía. Endocrinología, metabolismo y nutrición. 9ª ed. Madrid: CTO Editorial. ISBN: 978-84-17861-70-4.

ACOG technical bulletin. Management of diabetes mellitus in pregnancy. Number 92–May 1986. Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. (1986).

ACOG technical bulletin. Diabetes and pregnancy. Number 200--December 1994 (replaces No. 92, May 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. (1995). *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 48(3), 331–339.

ACOG technical bulletin. Practice Bulletin No 178: Shoulder Dystocia. (2017). *Obstetrics and gynecology*, 129(5), e123–e133. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002043>

American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics (2018). ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics and gynecology*, 132(6), e228–e248. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002960>

American Diabetes Association (2020). Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes care*, 43(Suppl 1), S1-S212. <https://doi.org/10.2337/dc20-Sint>

Anyaegebunam, A. M., Scarpelli, S., & Mikhail, M. S. (1995). Chronic hypertension in gestational diabetes: influence on pregnancy outcome. *Gynecologic and obstetric investigation*, 39(3), 167-170. <https://doi.org/10.1159/000292402>

Arendt, L. H., Lindhard, M. S., Henriksen, T. B., Olsen, J., Cnattingius, S., Petersson, G., Parner, E. T., & Ramlau-Hansen, C. H. (2018). Maternal Diabetes Mellitus and Genital Anomalies in Male Offspring: A Nationwide Cohort Study in 2 Nordic Countries. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 29(2), 280-289. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000781>

Arendt, L. H., Pedersen, L. H., Pedersen, L., Ovesen, P. G., Henriksen, T. B., Lindhard, M. S., Olsen, J., Sørensen, H. T., & Ramlau-Hansen, C. H. (2021). Glycemic Control in Pregnancies Complicated by Pre-Existing Diabetes Mellitus and Congenital Malformations: A Danish Population-Based Study. *Clinical epidemiology*, 13, 615-626. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S298748>

Asoglu, M. R., Gabbay-Benziv, R., Turan, O. M., & Turan, S. (2018). Exposure of the developing heart to diabetic environment and early cardiac assessment: A review. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 35(2), 244-257. <https://doi.org/10.1111/echo.13811>

Ayerza-Casas, A., Dios-Javierre, B., Galve-Pradel, Z., Jiménez-Montañés, L., Lerma-Puertas, D., López-Ramón, M., Palanca-Arias, D., Pérez-Pérez, P., Rite-Gracia, S. & Samper-Villagrasa, P. (2014). Hallazgos cardiológicos en hijos de madre con diabetes durante el embarazo tratada con insulina y ecografías prenatales normales. *Boletín de Pediatría de Aragón, la Rioja y Soria*, 44: 57-63.

Bahar A. M. (1996). Risk factors and fetal outcome in cases of shoulder dystocia compared with normal deliveries of a similar birthweight. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 103(9), 868-872. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1996.tb09904.x>

Bahillo, M. P., Hermoso, F., Ochoa, C., García-Fernández, J. A., Rodrigo, J., Marugán, J. M., de la Torre, S., Manzano, F., Lema, T., García-Velázquez, J., & Castilla-León Childhood Type 1 Diabetes Epidemiology Study Group (2007). Incidence and prevalence of type 1 diabetes in children aged <15 yr in Castilla-León (Spain). *Pediatric diabetes*, 8(6), 369-373. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00255.x>

Bajo, JM. & Coroleu, B. (2009). Fundamentos de reproducción. Madrid: Editorial Médica Panamericana. ISBN: 978-8-49-835275-7.

Baker, L., Piddington, R., Goldman, A., Egler, J., & Moehring, J. (1990). Myo-inositol and prostaglandins reverse the glucose inhibition of neural tube fusion in cultured mouse embryos. *Diabetologia*, 33(10), 593-596. <https://doi.org/10.1007/BF00400202>

Ballesta-Castillejos, A., Gomez-Salgado, J., Rodriguez-Almagro, J., Ortiz-Esquinas, I., & Hernández-Martínez, A. (2019). Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive treatment in Spain. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 36(12), 2435–2445. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01631-6>

Barbour L. A. (2014). Changing perspectives in pre-existing diabetes and obesity in pregnancy: maternal and infant short- and long-term outcomes. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 21(4), 257–263. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000079>

Bartha, J. L., Wood, J., Kyle, P. M., & Soothill, P. W. (2003). The effect of metabolic control on fetal nuchal translucency in women with insulin-dependent diabetes: a preliminary study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 21(5), 451–454. <https://doi.org/10.1002/uog.118>

Bashir, M., Dabbous, Z., Baagar, K., Elkhatib, F., Ibrahim, A., Brich, S. A., Abdel-Rahman, M. E., Konje, J. C., & Abou-Samra, A. B. (2019). Type 2 diabetes mellitus in pregnancy: The impact of maternal weight and early glycaemic control on outcomes. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 233, 53–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.12.008>

Bayoumy, S., Habib, M., & Abdelmageed, R. (2020). Impact of maternal diabetes and obesity on fetal cardiac functions. *The Egyptian heart journal: (EHJ): official bulletin of the Egyptian Society of Cardiology*, 72(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s43044-020-00077-x>

Bellart, J., Pericot, A. & Vinagre, I. (2011). Protocolo diabetes pregestacional. Barcelona: Hospital Clinic;. Consultado 01 de julio de 2021. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/diabetes-pregestacional.html>

Ben-Haroush, A., Yogev, Y., & Hod, M. (2004). Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 21(2), 103–113. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.00985.x>

Bennett, S. N., Tita, A., Owen, J., Biggio, J. R., & Harper, L. M. (2015). Assessing White's classification of pregestational diabetes in a contemporary diabetic population. *Obstetrics and gynecology*, 125(5), 1217–1223. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000820>

Berga, S. L., Daniels, T. L., & Giles, D. E. (1997). Women with functional hypothalamic amenorrhea but not other forms of anovulation display amplified cortisol concentrations. *Fertility and sterility*, 67(6), 1024–1030. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81434-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81434-3)

Berger, H., Melamed, N., Davis, B. M., Hasan, H., Mawjee, K., Barrett, J., McDonald, S. D., Geary, M., & Ray, J. G. (2020). Impact of diabetes, obesity and hypertension on preterm birth: Population-based study. *PLoS one*, 15(3), e0228743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228743>

Billionnet, C., Mitanchez, D., Weill, A., Nizard, J., Alla, F., Hartemann, A., & Jacqueminet, S. (2017). Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*, 60(4), 636–644. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4206-6>

Bitsanis, D., Ghebremeskel, K., Moodley, T., Crawford, M. A., & Djahanbakhch, O. (2006). Gestational diabetes mellitus enhances arachidonic and docosahexaenoic acids in placental phospholipids. *Lipids*, 41(4), 341–346. <https://doi.org/10.1007/s11745-006-5104-8>

Blais, S., Patenaude, J., Doyon, M., Bouchard, L., Perron, P., Hivert, M. F., & Dallaire, F. (2018). Effect of gestational diabetes and insulin resistance on offspring's myocardial relaxation kinetics at three years of age. *PLoS one*, 13(11), e0207632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207632>

Boriboonthirunsarn, D., & Waiyanikorn, R. (2016). Emergency cesarean section rate between women with gestational diabetes and normal pregnant women. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, 55(1), 64–67. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2015.08.024>

Borsari, L., Malagoli, C., Werler, M. M., Rothman, K. J., Malavolti, M., Rodolfi, R., De Girolamo, G., Nicolini, F., & Vinceti, M. (2018). Joint Effect of Maternal Tobacco Smoking and Pregestational Diabetes on Preterm Births and Congenital Anomalies: A Population-Based Study in Northern Italy. *Journal of diabetes research*, 2018, 2782741. <https://doi.org/10.1155/2018/2782741>

Boulot, P., Chabbert-Buffet, N., d'Ercole, C., Floriot, M., Fontaine, P., Fournier, A., Gillet, J. Y., Gin, H., Grandperret-Vauthier, S., Geudj, A. M., Guionnet, B., Hauguel-de-Mouzon, S., Hieronimus, S., Hoffet, M., Jullien, D., Lamotte, M. F., Lejeune, V., Lepercq, J., Lorenzi, F., Mares, P., ... Diabetes and Pregnancy Group, France (2003). French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes care*, 26(11), 2990–2993. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.11.2990>

Boulvain, M., Stan, C., & Irion, O. (2001). Elective delivery in diabetic pregnant women. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD001997. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001997>

Breitwieser, J. A., Meyer, R. A., Sperling, M. A., Tsang, R. C., & Kaplan, S. (1980). Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *The Journal of pediatrics*, 96(3 Pt 2), 535–539. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(80\)80862-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(80)80862-6)

Broekhuijsen, K., Ravelli, A. C., Langenveld, J., van Pampus, M. G., van den Berg, P. P., Mol, B. W., & Franssen, M. T. (2015). Maternal and neonatal outcomes of pregnancy in women with chronic

hypertension: a retrospective analysis of a national register. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 94(12), 1337–1345. <https://doi.org/10.1111/aogs.12757>

Browne, J. L., Vissers, K. M., Antwi, E., Srofenyoh, E. K., Van der Linden, E. L., Agyepong, I. A., Grobbee, D. E., & Klipstein-Grobusch, K. (2015). Perinatal outcomes after hypertensive disorders in pregnancy in a low resource setting. *Tropical medicine & international health: TM & IH*, 20(12), 1778–1786. <https://doi.org/10.1111/tmi.12606>

Buschur, E., Stetson, B., & Barbour, L. A. (2018). Diabetes In Pregnancy. In K. R. Feingold (Eds.) et al., *Endotext*. MDText.com, Inc. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279010/>

Callesen, N. F., Ringholm, L., Stage, E., Damm, P., & Mathiesen, E. R. (2012). Insulin requirements in type 1 diabetic pregnancy: do twin pregnant women require twice as much insulin as singleton pregnant women?. *Diabetes care*, 35(6), 1246–1248. <https://doi.org/10.2337/dcl1-2467>

Cánovas, B., Koning, MA., Muñoz, C. & Vázquez, C. (2001) Nutrición equilibrada en el paciente diabético. *Nutrición Hospitalaria*, 16(2), 31-40.

Carrasco Falcón, S., Vega Guedes, B., Alvarado-Martel, D., & Wägner, A. M. (2018). Preconception care in diabetes: Predisposing factors and barriers. Control preconcepcional en la diabetes: factores predisponentes y barreras. *Endocrinología, diabetes y nutrición*, 65(3), 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.10.014>

Carrillo Domínguez A. (2000). Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en las Islas Canarias (1995–1996). Grupo de Epidemiología de la Sociedad Canaria de Endocrinología y Nutrición [Incidence of type 1 diabetes mellitus in the Canary Islands (1995–1996). Epidemiologic Group of the Canary Society of Endocrinology and Nutrition]. *Revista clinica espanola*, 200(5), 257–260. [https://doi.org/10.1016/s0014-2565\(00\)70625-4](https://doi.org/10.1016/s0014-2565(00)70625-4)

Cavero-Redondo, I., Martínez-Vizcaíno, V., Soriano-Cano, A., Martínez-Hortelano, J. A., Sanabria-Martínez, G., & Álvarez-Bueno, C. (2018). Glycated haemoglobin A1c as a predictor of preeclampsia in type 1 diabetic pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy hypertension*, 14, 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.04.004>

Chiappa E. (2007). The impact of prenatal diagnosis of congenital heart disease on pediatric cardiology and cardiac surgery. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*, 8(1), 12–16. <https://doi.org/10.2459/01.JCM.0000247429.28957.80>

Chico, A., Herranz, L., Corcoy, R., Ramírez, O., Goya, M. M., Bellart, J., González-Romero, S., Codina, M., Sánchez, P., Cortázar, A., Acosta, D., Picón, M. J., Rubio, J. A., Megía, A., Sancho, M. A., Balsells, M., Solá, E., González, N. L., López-López, J., & GEDE (Group of Diabetes and Pregnancy of the Spanish Diabetes Association) (2016). Glycemic control and maternal and fetal outcomes in pregnant women

with type 1 diabetes according to the type of basal insulin. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 2016, 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.490>

Chimenea, A., Moreno, E., Manzano, M. & Sevillano, C. (2016). Plan normalizado de trabajo – Tratamiento intraparto con insulina en la gestante diabética. Sevilla: Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Cnattingius, S., Lindam, A., & Persson, M. (2017). Risks of asphyxia-related neonatal complications in offspring of mothers with type 1 or type 2 diabetes: the impact of maternal overweight and obesity. *Diabetologia*, 60(7), 1244–1251. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4279-2>

Codner, E., & Escobar-Morreale, H. F. (2007). Clinical review: Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(4), 1209–1216. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2641>

Codner, E., Merino, P. M., & Tena-Sempere, M. (2012). Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. *Human reproduction update*, 18(5), 568–585. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms024>

Cohen, R. M., & Herman, W. H. (2014). Are glycated serum proteins ready for prime time?. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 2(4), 264–265. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70003-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70003-8)

Colan, S. D., Lipshultz, S. E., Lowe, A. M., Sleeper, L. A., Messere, J., Cox, G. F., Lurie, P. R., Orav, E. J., & Towbin, J. A. (2007). Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation*, 115(6), 773–781. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621185>

Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., Chasan-Taber, L., Albright, A. L., Braun, B., American College of Sports Medicine, & American Diabetes Association (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes care*, 33(12), e147–e167. <https://doi.org/10.2337/dc10-9990> (a)

Colberg, S. R., Albright, A. L., Blissmer, B. J., Braun, B., Chasan-Taber, L., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Rubin, R. R., Sigal, R. J., American College of Sports Medicine, & American Diabetes Association (2010). Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Exercise and type 2 diabetes. *Medicine and science in sports and exercise*, 42(12), 2282–2303. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181eeb61c> (b)

Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., Horton, E. S., Castorino, K., & Tate, D. F. (2016). Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of

the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 39(11), 2065–2079. <https://doi.org/10.2337/dcl6-1728>

Coppieters, K. T., Boettler, T., & von Herrath, M. (2012). Virus infections in type 1 diabetes. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(1), a007682. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007682>

Cormier, C. M., Martinez, C. A., Refuerzo, J. S., Monga, M., Ramin, S. M., Saade, G., & Blackwell, S. C. (2010). White's classification of diabetes in pregnancy in the 21st century: is it still valid?. *American journal of perinatology*, 27(5), 349–352. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1243307>

Correa, A., Gilboa, S. M., Besser, L. M., Botto, L. D., Moore, C. A., Hobbs, C. A., Cleves, M. A., Riehle-Colarusso, T. J., Waller, D. K., & Reece, E. A. (2008). Diabetes mellitus and birth defects. *American journal of obstetrics and gynecology*, 199(3), 237.e1–237.e2379. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.028>

Corrigan, N., Brazil, D. P., & McAuliffe, F. (2009). Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, 85(6), 523–530. <https://doi.org/10.1002/bdra.20567>

Cundy, T., Slee, F., Gamble, G., & Neale, L. (2002). Hypertensive disorders of pregnancy in women with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 19(6), 482–489. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00729.x>

Cyganek, K., Hebda-Szydło, A., Kutra, B., Skupien, J., Klupa, T., Janas, I., Kaim, I., Sieradzki, J., Reron, A., & Malecki, M. T. (2010). Glycemic control and selected pregnancy outcomes in type 1 diabetes women on continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections: the significance of pregnancy planning. *Diabetes technology & therapeutics*, 12(1), 41–47. <https://doi.org/10.1089/dia.2009.0081>

Cyganek, K., Hebda-Szydło, A., Skupien, J., Kutra, B., Janas, I., Borodako, A., Kaim, I., Klupa, T., Reron, A., & Malecki, M. T. (2011). Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 2 diabetes from Poland. The impact of pregnancy planning and a comparison with type 1 diabetes subjects. *Endocrine*, 40(2), 243–249. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9475-0>

Davidson, A., Park, A. L., Berger, H., Aoyama, K., Harel, Z., Cook, J. L., & Ray, J. G. (2020). Risk of severe maternal morbidity or death in relation to elevated hemoglobin A1c preconception, and in early pregnancy: A population-based cohort study. *PLoS medicine*, 17(5), e1003104. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003104> [a]

Davidson, A., Park, A. L., Berger, H., Aoyama, K., Harel, Z., Cohen, E., Cook, J. L., & Ray, J. G. (2020). Association of Improved Periconception Hemoglobin A1c With Pregnancy Outcomes in Women With

Diabetes. *JAMA network open*, 3(12), e2030207.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30207> (b)

Del Pino de la Fuente, A. & López, J.P. (2003). Variación de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños menores de 14 años en la provincia de Málaga (1982-2002). *Anales de Pediatría (Barcelona)*, 58 (Supl2), 118-138.

Delgado M, R., Novik A, V., Cardemil M, F., & Santander A, D. (2011). Utilidad de la medición de fructosamina como indicador de control en pacientes con diabetes gestacional y pregestacional [Plasma fructosamine to evaluate metabolic control among women with gestational diabetes]. *Revista medica de Chile*, 139(11), 1444-1450.

Depla, A. L., De Wit, L., Steenhuis, T. J., Sliker, M. G., Voormolen, D. N., Scheffer, P. G., De Heus, R., Van Rijn, B. B., & Bekker, M. N. (2021). Effect of maternal diabetes on fetal heart function on echocardiography: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 57(4), 539-550. <https://doi.org/10.1002/uog.22163>

Dervisoglu, P., Kosceik, M., & Kumbasar, S. (2018). Effects of gestational and pregestational diabetes mellitus on the foetal heart: a cross-sectional study. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 38(3), 408-412. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1410536>

Dharan, V. B., Srinivas, S. K., Parry, S., Ratcliffe, S. J., & Macones, G. (2010). Pregestational diabetes: a risk factor for vaginal birth after cesarean section failure?. *American journal of perinatology*, 27(3), 265-270. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1239487>

DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium, Asian Genetic Epidemiology Network Type 2 Diabetes (AGEN-T2D) Consortium, South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium, Mexican American Type 2 Diabetes (MAT2D) Consortium, Type 2 Diabetes Genetic Exploration by Nex-generation sequencing in muylti-Ethnic Samples (T2D-GENES) Consortium, Mahajan, A., Go, M. J., Zhang, W., Below, J. E., Gaulton, K. J., Ferreira, T., Horikoshi, M., Johnson, A. D., Ng, M. C., Prokopenko, I., Saleheen, D., Wang, X., Zeggini, E., Abecasis, G. R., Adair, L. S., ... Morris, A. P. (2014). Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nature genetics*, 46(3), 234-244. <https://doi.org/10.1038/ng.2897>

Díaz-Duran, S. (2014). Diagnóstico prenatal de miocardiopatía hipertrófica septal en hijos de madres diabéticas a través de estudio ecocardiográfico fetal y su relación con los valores de hemoglobina glicosilada materna. *Revista Guatemalteca de Cardiología*, 23(1), 12-14.

Djursing, H., Nyholm, H. C., Hagen, C., Carstensen, L., & Pedersen, L. M. (1982). Clinical and hormonal characteristics in women with anovulation and insulin-treated diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology*, 143(8), 876–882. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90466-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90466-5)

Dorman, J. S., Steenkiste, A. R., Foley, T. P., Strotmeyer, E. S., Burke, J. P., Kuller, L. H., Kwoh, C. K., & Familial Autoimmune and Diabetes (FAD) Study (2001). Menopause in type 1 diabetic women: is it premature?. *Diabetes*, 50(8), 1857–1862. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1857>

Earle, S., Tariq, A., Komaromy, C., Lloyd, C. E., Karamat, M. A., Webb, J., & Gill, P. S. (2017). Preconception care for women with type 1 or type 2 diabetes mellitus: a mixed-methods study exploring uptake of preconception care. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 21(14), 1–130. <https://doi.org/10.3310/hta21140>

Eidem, I., Stene, L. C., Henriksen, T., Hanssen, K. F., Vangen, S., Vollset, S. E., & Joner, G. (2010). Congenital anomalies in newborns of women with type 1 diabetes: nationwide population-based study in Norway, 1999–2004. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 89(11), 1403–1411. <https://doi.org/10.3109/00016349.2010.518594>

Eizirik, D. L., Colli, M. L., & Ortis, F. (2009). The role of inflammation in insulinitis and beta-cell loss in type 1 diabetes. *Nature reviews. Endocrinology*, 5(4), 219–226. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.21>

El-Ganzoury, M. M., El-Masry, S. A., El-Farrash, R. A., Anwar, M., & Abd Ellatife, R. Z. (2012). Infants of diabetic mothers: echocardiographic measurements and cord blood IGF-I and IGFBP-1. *Pediatric diabetes*, 13(2), 189–196. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00811.x>

Elliott, P., Andersson, B., Arbustini, E., Bilinska, Z., Cecchi, F., Charron, P., Dubourg, O., Kühl, U., Maisch, B., McKenna, W. J., Monserrat, L., Pankuweit, S., Rapezzi, C., Seferovic, P., Tavazzi, L., & Keren, A. (2008). Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal*, 29(2), 270–276. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>

Elliott, P. M., Anastasakis, A., Borger, M. A., Borggrefe, M., Cecchi, F., Charron, P., Hagege, A. A., Lafont, A., Limongelli, G., Mahrholdt, H., McKenna, W. J., Mogensen, J., Nihoyannopoulos, P., Nistri, S., Pieper, P. G., Pieske, B., Rapezzi, C., Rutten, F. H., Tillmanns, C., ... Watkins, H. (2014). 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 35(39), 2733–2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>

Engineer, A., Saiyin, T., Greco, E. R., & Feng, Q. (2019). Say NO to ROS: Their Roles in Embryonic Heart Development and Pathogenesis of Congenital Heart Defects in Maternal Diabetes. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 8(10), 436. <https://doi.org/10.3390/antiox8100436>

Escobar-Morreale, H. F., & Roldán-Martín, M. B. (2016). Type 1 Diabetes and Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes care*, 39(4), 639–648. <https://doi.org/10.2337/dc15-2577>

Espinoza, J., Belfort, M.A., Vidaeff, A., Dildy, G.A., Ramin, S.M., Fox, K.A., Shamshirsaz, A., Ruano, R., Ballas, J., Strehlow, S.L., Racusin, D.A., Shamshirsaz, A.H. & Aagaard, K.M. (2016). 737: Nulliparity increases by 80% the risk for respiratory distress syndrome (RDS) in term neonates. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 214(1), S386–387. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.10.785>

Facio-Fernández, M.C. Directores: Bartha-Rasero, J.L. & Hervías-Vivancos, B. (2010). Hipertrofia miocárdica y función cardíaca en fetos de madres con diabetes mellitus relación con el control metabólico, la hipoxia crónica y el daño miocárdico. Universidad de Cádiz (Tesis doctoral).

Federación Internacional de Diabetes (FID) (2019). Atlas de la Diabetes de la FID, 9ª edición. Bruselas, Bélgica. Disponible en: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf

Fischer, M. B., Vestgaard, M., Ásbjörnsdóttir, B., Mathiesen, E. R., & Damm, P. (2020). Predictors of emergency cesarean section in women with preexisting diabetes. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 248, 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.03.014>

Forga, L., Goñi, M.J., Cambra, K., Ibáñez, B., Mozas, D. & Chueca, M. (2013). Diferencias por edad y sexo en la incidencia de diabetes tipo 1 en Navarra (2009–2011). *Gaceta Sanitaria*, 27(6), 537–540.

Freinkel, N., & Metzger, B. E. (1985). Gestational diabetes: problems in classification and implications for long-range prognosis. *Advances in experimental medicine and biology*, 189, 47–63. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-1850-8_4

Gabbay-Benziv, R., Reece, E. A., Wang, F., & Yang, P. (2015). Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis. *World journal of diabetes*, 6(3), 481–488. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.481>

Gabbe, S. G., & Graves, C. R. (2003). Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 102(4), 857–868. <https://doi.org/10.1016/j.obstetgynecol.2003.07.001>

Galindo, A., Burguillo, A. G., Azriel, S., & Fuente, P. (2006). Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus. *Journal of perinatal medicine*, 34(4), 323–331. <https://doi.org/10.1515/JPM.2006.062>

García, BH. (2001). Factores de riesgo y prevención en diabetes mellitus tipo 1. Actualización. *Revista Chilena de Pediatría*, 72(4): 285-291.

García-Flores, J., Jañez, M., Gonzalez, M. C., Martinez, N., Espada, M., & Gonzalez, A. (2011). Fetal myocardial morphological and functional changes associated with well-controlled gestational diabetes. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 154(1), 24-26. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.08.002>

García-Patterson, A., Ovejero, D., Miñambres, I., Chico, A., Gil, P. A., Martínez, M. J., Adelantado, J. M., de Leiva, A., Gich, I., Desoye, G., de Mouzon, S. H., & Corcoy, R. (2020). Both glycaemic control and insulin dose during pregnancy in women with type 1 diabetes are associated with neonatal anthropometric measures and placental weight. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(5), e3300. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3300>

Garg, S., Sharma, P., Sharma, D., Behera, V., Durairaj, M., & Dhall, A. (2014). Use of fetal echocardiography for characterization of fetal cardiac structure in women with normal pregnancies and gestational diabetes mellitus. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 33(8), 1365-1369. <https://doi.org/10.7863/ultra.33.8.1365>

Garne, E., Loane, M., Dolk, H., Barisic, I., Addor, M. C., Arriola, L., Bakker, M., Calzolari, E., Matias Dias, C., Doray, B., Gatt, M., Melve, K. K., Nelen, V., O'Mahony, M., Pierini, A., Randrianaivo-Ranjatoelina, H., Rankin, J., Rissmann, A., Tucker, D., Verellun-Dumoulin, C., ... Wiesel, A. (2012). Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, 94(3), 134-140. <https://doi.org/10.1002/bdra.22886>

Gonzalez, A. B., Young, L., Doll, J. A., Morgan, G. M., Crawford, S. E., & Plunkett, B. A. (2014). Elevated neonatal insulin-like growth factor I is associated with fetal hypertrophic cardiomyopathy in diabetic women. *American journal of obstetrics and gynecology*, 211(3), 290.e1-290.e2907. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.05.011>

Gonzalez-Ballano, I., Saviron-Cornudella, R., Esteban, L. M., Sanz, G., & Castán, S. (2021). Pregestational body mass index, trimester-specific weight gain and total gestational weight gain: how do they influence perinatal outcomes?. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 34(8), 1207-1214. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1628942>

Grarup, N., Sandholt, C. H., Hansen, T., & Pedersen, O. (2014). Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond. *Diabetologia*, 57(8), 1528-1541. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3270-4>

Greenberg, V. R., Silasi, M., Lundsberg, L. S., Culhane, J. F., Reddy, U. M., Partridge, C., & Lipkind, H. S. (2021). Perinatal outcomes in women with elevated blood pressure and stage 1 hypertension. *American journal of obstetrics and gynecology*, 224(5), 521.e1–521.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.049>

Greene, M. F., Hare, J. W., Cloherty, J. P., Benacerraf, B. R., & Soeldner, J. S. (1989). First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology*, 39(3), 225–231. <https://doi.org/10.1002/tera.1420390303>

Griffin, M. L., South, S. A., Yankov, V. I., Booth, R. A., Jr, Asplin, C. M., Veldhuis, J. D., & Evans, W. S. (1994). Insulin-dependent diabetes mellitus and menstrual dysfunction. *Annals of medicine*, 26(5), 331–340. <https://doi.org/10.3109/07853899409148347>

Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE): Sociedad Española de Diabetes (SED) y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) (2020). Diabetes mellitus y embarazo. Guía de asistencia práctica actualizada en 2020. Consultado 19 de Agosto de 2021. Disponible en: https://sego.es/Guias_de_Assistencia_Practica#perinatal.

Gunderson E. P. (1997). Intensive nutrition therapy for gestational diabetes. Rationale and current issues. *Diabetes care*, 20(2), 221–226. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.2.221>

Gurram, P., Benn, P., Grady, J., Prabulos, A. M., & Campbell, W. (2014). First Trimester Aneuploidy Screening Markers in Women with Pre-Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of clinical medicine*, 3(2), 480–490. <https://doi.org/10.3390/jcm3020480>

Gutgesell, H. P., Speer, M. E., & Rosenberg, H. S. (1980). Characterization of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Circulation*, 61(2), 441–450. <https://doi.org/10.1161/01.cir.61.2.441>

Hare, J.W. & White, P. (1980). Gestational diabetes and the White classification. *Diabetes Care*, 3, 394.

Hashimoto, K., Osugi, T., Noguchi, S., Morimoto, Y., Wasada, K., Imai, S., Waguri, M., Toyoda, R., Fujita, T., Kasayama, S., & Koga, M. (2010). A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes care*, 33(3), 509–511. <https://doi.org/10.2337/dc09-1954>

Hernández-Del Río, J.E., Magaña-Cárdenas, M.T. & Hernández-Flores, MS (2013). Miocardiopatía hipertrófica en el hijo de madre con diabetes. *Revista Médica MD*, 4(3), 152–157.

Hirsch I. B. (2005). Insulin analogues. *The New England journal of medicine*, 352(2), 174–183. <https://doi.org/10.1056/NEJMr040832>

Holmes, V. A., Young, I. S., Patterson, C. C., Pearson, D. W., Walker, J. D., Maresh, M. J., McCance, D. R., & Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group (2011). Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes care*, 34(8), 1683–1688. <https://doi.org/10.2337/dcl1-0244>

Holmes, V. A., Hamill, L. L., Alderdice, F. A., Spence, M., Harper, R., Patterson, C. C., Loughridge, S., McKenna, S., Gough, A., McCance, D. R., & Women with Diabetes Project Team (2017). Effect of implementation of a preconception counselling resource for women with diabetes: A population based study. *Primary care diabetes*, 11(1), 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2016.07.005>

Hospital Universitario Virgen del Rocío (2019). Memoria de Gestión Hospitalaria Hospitales Virgen Macarena y Virgen del Rocío.

How, H. Y., Sibai, B., Lindheimer, M., Caritis, S., Hauth, J., Klebanoff, M., Macpherson, C., Van Dorsten, P., Miodovnik, M., Landon, M., Paul, R., Meis, P., Thurnau, G., Dombrowski, M., & Roberts, J. (2004). Is early-pregnancy proteinuria associated with an increased rate of preeclampsia in women with pregestational diabetes mellitus?. *American journal of obstetrics and gynecology*, 190(3), 775–778. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.031>

Huang, T., Kelly, A., Becker, S. A., Cohen, M. S., & Stanley, C. A. (2013). Hypertrophic cardiomyopathy in neonates with congenital hyperinsulinism. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 98(4), F351–F354. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302546>

Huang, Y., Hu, Y., Ma, Y. U., & Ye, G. (2015). Glycated albumin is an optimal biomarker for gestational diabetes mellitus. *Experimental and therapeutic medicine*, 10(6), 2145–2149. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2808>

Irmi, Z. I., Ng, C. J., Lee, P. Y., & Hussein, N. (2020). Factors influencing pregnancy planning of multi-ethnic Asian women with diabetes: A qualitative study. *PloS one*, 15(12), e0242690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242690>

Jaeggi, E. T., Fouron, J. C., & Proulx, F. (2001). Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 17(4), 311–315. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2001.00365.x>

Jaffiol, C., Baccara, M. T., Renard, E., Apostol, D. J., Lefebvre, P., Boulot, P., Daures, J. P., & Bringer, J. (2000). Evaluation du bénéfice apporté par la programmation de la grossesse dans le diabète sucré de type 1 [Evaluation of the benefits brought by pregnancy planning in type 1 diabetes mellitus]. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 184(5), 995–1008.

James-Todd, T., Janevic, T., Brown, F. M., & Savitz, D. A. (2014). Race/ethnicity, educational attainment, and pregnancy complications in New York City women with pre-existing diabetes. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 28(2), 157–165. <https://doi.org/10.1111/ppe.12100>

Jazdarehee, A., Shearer, D., Thompson, D., Lee, J., Dahl, M., Khurana, R., & Pawlowska, M. (2021). The Power of Small Conversations: Bridging the Gap Between Diabetes and Pregnancy Planning. *Canadian journal of diabetes*, S1499–2671(21)00014–9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2021.01.007>

Jonasson, J. M., Brismar, K., Sparén, P., Lambe, M., Nyrén, O., Ostenson, C. G., & Ye, W. (2007). Fertility in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes care*, 30(9), 2271–2276. <https://doi.org/10.2337/dc06-2574>

Kahveci, B., Melekoglu, R., Evruke, I. C., & Cetin, C. (2018). The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies. *BMC pregnancy and childbirth*, 18(1), 343. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1984-x>

Kajdy, A., Feduniw, S., Modzelewski, J., Sys, D., Filipecka-Tyczka, D., Muzyka-Placzyńska, K., Kiczmer, P., Grabowski, B., & Rabijewski, M. (2021). Growth Abnormalities as a Risk Factor of Adverse Neonatal Outcome in Hypertensive Pregnancies—A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Children (Basel, Switzerland)*, 8(6), 522. <https://doi.org/10.3390/children8060522>

Kekäläinen, P., Juuti, M., Walle, T., & Laatikainen, T. (2016). Pregnancy planning in type 1 diabetic women improves glycemic control and pregnancy outcomes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 29(14), 2252–2258. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1081888>

Khan, M., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2020). Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *Journal of epidemiology and global health*, 10(1), 107–111. <https://doi.org/10.2991/jegh.k191028.001>

Kinsley B. (2007). Achieving better outcomes in pregnancies complicated by type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical therapeutics*, 29 Suppl D, S153–S160. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.12.015>

Kjaer, K., Hagen, C., Sandø, S. H., & Eshøj, O. (1992). Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 75(2), 524–529. <https://doi.org/10.1210/jcem.75.2.1639955>

Klemetti, M., Nuutila, M., Tikkanen, M., Kari, M. A., Hiilesmaa, V., & Teramo, K. (2012). Trends in maternal BMI, glycaemic control and perinatal outcome among type 1 diabetic pregnant women in 1989-2008. *Diabetologia*, 55(9), 2327-2334. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2627-9>

Klemetti, M. M., Laivuori, H., Tikkanen, M., Nuutila, M., Hiilesmaa, V., & Teramo, K. (2016). White's classification and pregnancy outcome in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*, 59(1), 92-100. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3787-1>

Knopp, R. H., Magee, M. S., Raisys, V., Benedetti, T., & Bonet, B. (1991). Hypocaloric diets and ketogenesis in the management of obese gestational diabetic women. *Journal of the American College of Nutrition*, 10(6), 649-667. <https://doi.org/10.1080/07315724.1991.10718184>

Kouhkan, A., Khamseh, M. E., Pirjani, R., Moini, A., Arabipoor, A., Maroufizadeh, S., Hosseini, R., & Baradaran, H. R. (2018). Obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies conceived via assisted reproductive technology complicated by gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*, 18(1), 495. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2115-4>

Landon M. B. (2007). Diabetic nephropathy and pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 50(4), 998-1006. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31815a6383>

Lawrence, J. M., Contreras, R., Chen, W., & Sacks, D. A. (2008). Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes care*, 31(5), 899-904. <https://doi.org/10.2337/dc07-2345>

Lemons, J. A., Vargas, P., & Delaney, J. J. (1981). Infant of the diabetic mother: review of 225 cases. *Obstetrics and gynecology*, 57(2), 187-192.

Lerma, D. (2015). Ecografía obstétrica. Guía práctica de consulta. Madrid: Editorial Médica Panamericana. ISBN: 978-8-49-835814-8.

Levine, L. D., Downes, K. L., Parry, S., Elovitz, M. A., Sammel, M. D., & Srinivas, S. K. (2018). A validated calculator to estimate risk of cesarean after an induction of labor with an unfavorable cervix. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(2), 254.e1-254.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.603>

Lin, X., Yang, P., Reece, E. A., & Yang, P. (2017). Pregestational type 2 diabetes mellitus induces cardiac hypertrophy in the murine embryo through cardiac remodeling and fibrosis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 217(2), 216.e1-216.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.04.008>

Lipscombe, L. L., McLaughlin, H. M., Wu, W., & Feig, D. S. (2011). Pregnancy planning in women with pregestational diabetes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal*

Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 24(9), 1095–1101. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.545929>

Loeken M. R. (2020). Mechanisms of Congenital Malformations in Pregnancies with Pre-existing Diabetes. *Current diabetes reports*, 20(10), 54. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01338-4>

Lora-Gómez, R. E., Morales-Pérez, F. M., Arroyo-Díez, F. J., & Barquero-Romero, J. (2005). Incidence of Type 1 diabetes in children in Cáceres, Spain, during 1988-1999. *Diabetes research and clinical practice*, 69(2), 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.11.013>

Ludvigsson, J. F., Neovius, M., Söderling, J., Gudbjörnsdóttir, S., Svensson, A. M., Franzén, S., Stephansson, O., & Pasternak, B. (2019). Maternal Glycemic Control in Type 1 Diabetes and the Risk for Preterm Birth: A Population-Based Cohort Study. *Annals of internal medicine*, 170(10), 691–701. <https://doi.org/10.7326/M18-1974>

Mackin, S. T., Nelson, S. M., Kerssens, J. J., Wood, R., Wild, S., Colhoun, H. M., Leese, G. P., Philip, S., Lindsay, R. S., & SDRN Epidemiology Group (2018). *Diabetes and pregnancy: national trends over a 15 year period*. *Diabetologia*, 61(5), 1081–1088. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4529-3>

Maducolil, M. K., Al-Obaidly, S., Olukade, T., Salama, H., AlQubaisi, M., & Al Rifai, H. (2020). Maternal characteristics and pregnancy outcomes of women with chronic hypertension: a population-based study. *Journal of perinatal medicine*, 48(2), 139–143. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0293>

Major, C. A., Henry, M. J., De Veciana, M., & Morgan, M. A. (1998). The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstetrics and gynecology*, 91(4), 600–604. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(98\)00003-9](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00003-9)

Malek, A. M., Wilson, D. A., Turan, T. N., Mateus, J., Lackland, D. T., & Hunt, K. J. (2021). Maternal Coronary Heart Disease, Stroke, and Mortality Within 1, 3, and 5 Years of Delivery Among Women With Hypertensive Disorders of Pregnancy and Pre-Pregnancy Hypertension. *Journal of the American Heart Association*, 10(5), e018155. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018155>

Martínez-Frías M. L. (1994). Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in diabetic mothers: identification of the most characteristic and most frequent congenital anomalies. *American journal of medical genetics*, 51(2), 108–113. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320510206>

Mathiesen, E. R., Ali, N., Alibegovic, A. C., Anastasiou, E., Cypryk, K., de Valk, H., Dores, J., Dunne, F., Gall, M. A., Garcia, S. D., Hanaire, H. P., Husemoen, L., Ivanišević, M., Kempe, H. P., McCance, D. R., & Damm, P. (2021). Risk of Major Congenital Malformations or Perinatal or Neonatal Death With Insulin Detemir Versus Other Basal Insulins in Pregnant Women With Preexisting Diabetes: The Real-World EVOLVE Study. *Diabetes care*, 44(9), 2069–2077. <https://doi.org/10.2337/dc21-0472>

Matorras, R., Coroleu, B., Romeu, A., Pérez, F. (2011). Libro Blanco sociosanitario “La infertilidad en España: situación actual y perspectivas”. Madrid: Imago Concept & Image Development. ISBN: 978-84-615-0589-0.

McCorry, N. K., Hughes, C., Spence, D., Holmes, V. A., & Harper, R. (2012). Pregnancy planning and diabetes: a qualitative exploration of women's attitudes toward preconception care. *Journal of midwifery & women's health*, 57(4), 396–402. <https://doi.org/10.1111/j.1542-2011.00143.x>

McElduff, A., Ross, G. P., Lagström, J. A., Champion, B., Flack, J. R., Lau, S. M., Moses, R. G., Seneratne, S., McLean, M., & Cheung, N. W. (2005). Pregestational diabetes and pregnancy: an Australian experience. *Diabetes care*, 28(5), 1260–1261. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1260>

McElvy, S. S., Demarini, S., Miodovnik, M., Khoury, J. C., Rosenn, B., & Tsang, R. C. (2001). Fetal weight and progression of diabetic retinopathy. *Obstetrics and gynecology*, 97(4), 587–592. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)01202-3](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(00)01202-3)

McFarland, M. B., Trylovich, C. G., & Langer, O. (1998). Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *The Journal of maternal-fetal medicine*, 7(6), 292–295. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6661\(199811/12\)7:6<292::AID-MFM7>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6661(199811/12)7:6<292::AID-MFM7>3.0.CO;2-A)

Meier, J. J., Bhushan, A., Butler, A. E., Rizza, R. A., & Butler, P. C. (2005). Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration?. *Diabetologia*, 48(11), 2221–2228. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1949-2>

Mendes, N., Alves, M., Andrade, R., Ribeiro, R. T., Papoila, A. L., & Serrano, F. (2019). Association between glycated haemoglobin, glycated albumin and fructosamine with neonatal birthweight and large-for-date status infants in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 39(6), 768–773. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1584886>

Menéndez, E., Barrio, R., & Novials, A. (2017). Tratado de Diabetes Mellitus. Sociedad Española de Diabetes. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana. ISBN: 978-8-49-110813-9.

Mialhe, G., Le Ray, C., Timsit, J., & Lepercq, J. (2013). Factors associated with urgent cesarean delivery in women with type 1 diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology*, 121(5), 983–989. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31828b6d97>

Millán, M.J., Rioja, R., Muñoz, S. (2015). Grupo Enfermería de SEMES Diabetes Andalucía. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) Andalucía. Educación diabetológica y cuidados de Enfermería en las personas con diabetes en el ámbito extrahospitalario. Andalucía: Digital Asus, S.L. Disponible en: <http://www.semesandalucia.es/wp-content/uploads/2015/07/educacion-diabetes-enfermeria.pdf>

Miodovnik, M., Rosenn, B. M., Khoury, J. C., Grigsby, J. L., & Siddiqi, T. A. (1996). Does pregnancy increase the risk for development and progression of diabetic nephropathy?. *American journal of obstetrics and gynecology*, 174(4), 1180–1191. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70660-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70660-9)

Mitrović, M., Stojić, S., Tešić, D. S., Popović, D., Rankov, O., Naglič, D. T., Paro, J. N., Pejin, R., Bulatović, S., Veljić, M. T., & Zavišić, B. K. (2014). The impact of diabetes mellitus on the course and outcome of pregnancy during a 5-year follow-up. *Vojnosanitetski pregled*, 71(10), 907–914.

Molinet, C., Boguña, JM., Bellart, J., Pericot, A., Santos, S., Roldan, A., Gómez-Roig, MD., Vinagre, I. (2018) Protocolo diabetes gestacional. Barcelona: Hospital Clinic. Hospital Sant Joan de Déu. Acceso 01 de julio de 2021. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/diabetes-gestacional.html>

Moore, TR. (1999). Diabetes in pregnancy. En: *Maternal-fetal medicine*, 4ª edición, 964–965. ISBN 978-3-319-65517-8.

Morales-Pérez, F. M., Barquero-Romero, J., & Pérez-Miranda, M. (2000). Incidence of type I diabetes among children and young adults (0–29 years) in the province of Badajoz, Spain during 1992 to 1996. *Acta paediatrica [Oslo, Norway: 1992]*, 89(1), 101–104. <https://doi.org/10.1080/080352500750029158>

Morgan, J. A., McDaniel, M. S., Hankins, M. E., & Cormier, C. M. (2020). Chronic hypertension in pregnancy: are outcomes the same in patients on antihypertensives?. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 1–6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1837771>

Morran, M. P., Vonberg, A., Khadra, A., & Pietropaolo, M. (2015). Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus. *Molecular aspects of medicine*, 42, 42–60. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2014.12.004>

Mourou, L., Vallone, V., Vania, E., Galasso, S., Brunet, C., Fuchs, F., Boscari, F., Cavallin, F., Bruttomesso, D., & Renard, E. (2021). Assessment of the effect of pregnancy planning in women with type 1 diabetes treated by insulin pump. *Acta diabetologica*, 58(3), 355–362. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01620-7>

Murphy, H. R., Roland, J. M., Skinner, T. C., Simmons, D., Gurnell, E., Morrish, N. J., Soo, S. C., Kelly, S., Lim, B., Randall, J., Thompsett, S., & Temple, R. C. (2010). Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. *Diabetes care*, 33(12), 2514–2520. <https://doi.org/10.2337/dcl10-1113> (a)

Murphy, H. R., Temple, R. C., Ball, V. E., Roland, J. M., Steel, S., Zill-E-Huma, R., Simmons, D., Royce, L. R., Skinner, T. C., & East Anglia Study group for Improving Pregnancy Outcomes in women with Diabetes (EASIPOD) (2010). Personal experiences of women with diabetes who do not attend pre-pregnancy care. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 27(1), 92–100. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02890.x> (b)

Murphy, H. R., Howgate, C., O'Keefe, J., Myers, J., Morgan, M., Coleman, M. A., Jolly, M., Valabhji, J., Scott, E. M., Knighton, P., Young, B., Lewis-Barned, N., & National Pregnancy in Diabetes (NPID) advisory group (2021). Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 9(3), 153–164. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30406-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30406-X)

Nesbitt, T. S., Gilbert, W. M., & Herrchen, B. (1998). Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *American journal of obstetrics and gynecology*, 179(2), 476–480. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)70382-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70382-5)

Oppermann, M., Alessi, J., Hirakata, V. N., Wiegand, D. M., & Reichelt, A. J. (2020). Preeclampsia in women with pregestational diabetes – a cohort study. *Hypertension in pregnancy*, 39(1), 48–55. <https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1704002>

Ornoy, A., Rand, S. B., & Bischofz, N. (2010). Hyperglycemia and hypoxia are interrelated in their teratogenic mechanism: studies on cultured rat embryos. *Birth defects research. Part B, Developmental and reproductive toxicology*, 89(2), 106–115. <https://doi.org/10.1002/bdrb.20230>

Ornoy, A., Reece, E. A., Pavlinkova, G., Kappen, C., & Miller, R. K. (2015). Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth defects research. Part C, Embryo today: reviews*, 105(1), 53–72. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21090>

Ornoy, A., Becker, M., Weinstein-Fudim, L., & Ergaz, Z. (2021). Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review. *International journal of molecular sciences*, 22(6), 2965. <https://doi.org/10.3390/ijms22062965>

Owens, L. A., Sedar, J., Carmody, L., & Dunne, F. (2015). Comparing type 1 and type 2 diabetes in pregnancy- similar conditions or is a separate approach required?. *BMC pregnancy and childbirth*, 15, 69. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0499-y>

Paauw, N. D., Stegeman, R., de Vroede, M., Termote, J., Freund, M. W., & Breur, J. (2020). Neonatal cardiac hypertrophy: the role of hyperinsulinism-a review of literature. *European journal of pediatrics*, 179(1), 39–50. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03521-6>

Pal, L., Chu, H. P., Shu, J., Topalli, I., Santoro, N., & Karkanias, G. (2007). In vitro evidence of glucose-induced toxicity in GnRH secreting neurons: high glucose concentrations influence GnRH secretion, impair cell viability, and induce apoptosis in the GT1-1 neuronal cell line. *Fertility and sterility*, 88(4 Suppl), 1143–1149. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.007>

Panaitescu, A. M., Syngelaki, A., Prodan, N., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2017). Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 50(2), 228–235. <https://doi.org/10.1002/uog.17493> (a)

Panaitescu, A. M., Baschat, A. A., Akolekar, R., Syngelaki, A., & Nicolaides, K. H. (2017). Association of chronic hypertension with birth of small-for-gestational-age neonate. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 50(3), 361–366. <https://doi.org/10.1002/uog.17553> (b)

Parimi, M., & Nitsch, D. (2020). A Systematic Review and Meta-Analysis of Diabetes During Pregnancy and Congenital Genitourinary Abnormalities. *Kidney international reports*, 5(5), 678–693. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.02.1027>

Patey, O., Carvalho, J. S., & Thilaganathan, B. (2019). Perinatal changes in fetal cardiac geometry and function in diabetic pregnancy at term. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 54(5), 634–642. <https://doi.org/10.1002/uog.20187>

Pauliks L. B. (2015). The effect of pregestational diabetes on fetal heart function. *Expert review of cardiovascular therapy*, 13(1), 67–74. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.988141>

Pearson, D. W., Kernaghan, D., Lee, R., Penney, G. C., & Scottish Diabetes in Pregnancy Study Group (2007). The relationship between pre-pregnancy care and early pregnancy loss, major congenital anomaly or perinatal death in type I diabetes mellitus. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 114(1), 104–107. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01145.x>

Pedersen, K. K., Hagen, C., Sandø-Pedersen, S. H., & Eshøj, O. (1994). Infertilitet og graviditetsforløb hos kvinder med insulinafhaengig sukkersyge. En epidemiologisk undersøgelse [Infertility and pregnancy outcome in women with insulin-dependent diabetes. An epidemiological study]. *Ugeskrift for læger*, 156(42), 6196–6200.

Peixoto, A. B., Bravo-Valenzuela, N., Martins, W. P., Słodki, M., Mattar, R., Moron, A. F., & Araujo Júnior, E. (2020). Impact of type I and type II maternal diabetes mellitus on fetal cardiac function assessment parameters using spectral and tissue Doppler. *The international journal of cardiovascular imaging*, 36(7), 1237–1247. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01821-9>

Peng, T. Y., Ehrlich, S. F., Crites, Y., Kitzmiller, J. L., Kuzniewicz, M. W., Hedderson, M. M., & Ferrara, A. (2017). Trends and racial and ethnic disparities in the prevalence of pregestational type 1 and type 2 diabetes in Northern California: 1996–2014. *American journal of obstetrics and gynecology*, 216(2), 177.e1–177.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.10.007>

Persson, M., Cnattingius, S., Wikström, A. K., & Johansson, S. (2016). Maternal overweight and obesity and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes or type 2 diabetes. *Diabetologia*, 59(10), 2099–2105. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4035-z>

Peterson, C. M., & Jovanovic-Peterson, L. (1995). Randomized crossover study of 40% vs. 55% carbohydrate weight loss strategies in women with previous gestational diabetes mellitus and non-diabetic women of 130–200% ideal body weight. *Journal of the American College of Nutrition*, 14(4), 369–375. <https://doi.org/10.1080/07315724.1995.10718523>

Peterson, C., Grosse, S. D., Li, R., Sharma, A. J., Razzaghi, H., Herman, W. H., & Gilboa, S. M. (2015). Preventable health and cost burden of adverse birth outcomes associated with pregestational diabetes in the United States. *American journal of obstetrics and gynecology*, 212(1), 74.e1–74.e749. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.09.009>

Phaloprakarn, C., & Tangjitgamol, S. (2020). Risk score for predicting primary cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *BMC pregnancy and childbirth*, 20(1), 607. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03306-y>

Raźna, I., Czech, A., Tatoń, J., Jezińska-Kasprzyk, K., & Mironiuk, M. (1999). Wpływ planowania ciąży u kobiet z cukrzycą typu 1 na liczbę poronień naturalnych i dużych wad wrodzonych u noworodków [Influence of pre-conception pregnancy planning in women with diabetes mellitus I on the number of spontaneous abortions and major congenital malformations in their children]. *Ginekologia polska*, 70(10), 744–752.

Ray, J. G., Vermeulen, M. J., Meier, C., & Wyatt, P. R. (2004). Risk of congenital anomalies detected during antenatal serum screening in women with pregestational diabetes. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 97(10), 651–653. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hch107>

Reece, E. A., Sivan, E., Francis, G., & Homko, C. J. (1998). Pregnancy outcomes among women with and without diabetic microvascular disease (White's classes B to FR) versus non-diabetic controls. *American journal of perinatology*, 15(9), 549–555. <https://doi.org/10.1055/s-2007-994059>

Reis, Z. S., Miranda, A. P., de Alencar Lima Rezende, C., Detofol, R. B., Costa, C. R., & Cabral, A. C. (2010). Rastreamento de cardiopatias congênitas associadas ao diabetes mellitus por meio da concentração plasmática materna de frutossamina [Congenital cardiopathies screening associated with diabetes mellitus using maternal fructosamine plasma concentration]. *Revista brasileira de*

ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia, 32(2), 66–71.

Regan, J., Keup, C., Wolfe, K., Snyder, C., & DeFranco, E. (2015). Vaginal birth after cesarean success in high-risk women: a population-based study. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 35(4), 252–257. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.196>

Ribeiro, R. T., Macedo, M. P., & Raposo, J. F. (2016). HbA1c, Fructosamine, and Glycated Albumin in the Detection of Dysglycaemic Conditions. *Current diabetes reviews*, 12(1), 14–19. <https://doi.org/10.2174/1573399811666150701143112>

Ricart, W., López, J., Mozas, J., Pericot, A., Sancho, M. A., González, N., Balsells, M., Luna, R., Cortázar, A., Navarro, P., Ramírez, O., Flández, B., Pallardo, L. F., Hernández, A., Ampudia, J., Fernández-Real, J. M., Corcoy, R., & Spanish Group for the Study of the Impact of Carpenter and Coustan GDM thresholds (2005). Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia*, 48(6), 1135–1141. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1756-9>

Rijpert, M., Breur, J. M., Evers, I. M., de Valk, H. W., Heijnen, C. J., Meijboom, F. J., & Visser, G. H. (2011). Cardiac function in 7–8-year-old offspring of women with type 1 diabetes. *Experimental diabetes research*, 2011, 564316. <https://doi.org/10.1155/2011/564316>

Rizzo, G., Arduini, D., & Romanini, C. (1991). Cardiac function in fetuses of type I diabetic mothers. *American journal of obstetrics and gynecology*, 164(3), 837–843. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90526-w](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90526-w)

Rizzo, G., Arduini, D., Capponi, A., & Romanini, C. (1995). Cardiac and venous blood flow in fetuses of insulin-dependent diabetic mothers: evidence of abnormal hemodynamics in early gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*, 173(6), 1775–1781. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90426-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90426-3)

Rojo-Martínez, G., Valdés, S., Soriguer, F., Vendrell, J., Urrutia, I., Pérez, V., Ortega, E., Ocón, P., Montanya, E., Menéndez, E., Lago-Sampedro, A., González-Frutos, T., Gomis, R., Goday, A., García-Serrano, S., García-Escobar, E., Galán-García, J. L., Castell, C., Badía-Guillén, R., Aguilera-Venegas, G., ... Calle-Pascual, A. (2020). Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Scientific reports*, 10(1), 2765. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59643-7>

Roman, A. S., Rebarber, A., Fox, N. S., Klauser, C. K., Istwan, N., Rhea, D., & Saltzman, D. (2011). The effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women with gestational diabetes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 24(5), 723–727. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.521871>

Rosenberg, T. J., Garbers, S., Lipkind, H., & Chiasson, M. A. (2005). Maternal obesity and diabetes as risk factors for adverse pregnancy outcomes: differences among 4 racial/ethnic groups. *American journal of public health*, 95(9), 1545–1551. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2005.065680>

Rossi, R. M., Requarth, E., Warshak, C. R., Dufendach, K. R., Hall, E. S., & DeFranco, E. A. (2020). Risk Calculator to Predict Cesarean Delivery Among Women Undergoing Induction of Labor. *Obstetrics and gynecology*, 135(3), 559–568. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003696>

Rowan, J. A., Budden, A., Ivanova, V., Hughes, R. C., & Sadler, L. C. (2016). Women with an HbA1c of 41–49 mmol/mol (5.9–6.6%): a higher risk subgroup that may benefit from early pregnancy intervention. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 33(1), 25–31. <https://doi.org/10.1111/dme.12812>

Russell, N. E., Foley, M., Kinsley, B. T., Firth, R. G., Coffey, M., & McAuliffe, F. M. (2008). Effect of pregestational diabetes mellitus on fetal cardiac function and structure. *American journal of obstetrics and gynecology*, 199(3), 312.e1–312.e3127. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.07.016>

Sacks, D. A., & Metzger, B. E. (2013). Classification of diabetes in pregnancy: time to reassess the alphabet. *Obstetrics and gynecology*, 121(2 Pt 1), 345–348. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31827f09b5>

Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., Williams, R., & IDF Diabetes Atlas Committee (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>

Sanhal, C. Y., Daglar, H. K., Kara, O., Uygur, D., & Yucel, A. (2017). Assessment of fetal myocardial performance index in women with pregestational and gestational diabetes mellitus. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 43(1), 65–72. <https://doi.org/10.1111/jog.13174>

Savvidou, M. D., Syngelaki, A., Muhaisen, M., Emelyanenko, E., & Nicolaides, K. H. (2012). First trimester maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 119(4), 410–416. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03253.x>

Scavini, M., & Secchi, A. (2019). Diabetes in pregnancy. *Acta diabetologica*, 56(7), 719–721. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01364-z>

Schaefer, U. M., Songster, G., Xiang, A., Berkowitz, K., Buchanan, T. A., & Kjos, S. L. (1997). Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during

pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 177(5), 1165–1171. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(97\)70035-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(97)70035-8)

Servicio Andaluz de Salud (SAS) (2019). Guía de reproducción humana asistida en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud. **(a)**

Servicio Andaluz de Salud (SAS) (2019). Actualización del Programa Andaluz para el Cribado de Anomalías Congénitas. Incorporación del test prenatal no invasivo o estudio de ADN fetal en sangre materna. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud. **(b)**

Sharma, J., & Tiwari, S. (2020). Abnormal Fetal Echocardiography in Diabetic Pregnant Women at a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA; journal of the Nepal Medical Association*, 58(227), 456–458. <https://doi.org/10.31729/jnma.5178>

Sharpe, P. B., Chan, A., Haan, E. A., & Hiller, J. E. (2005). Maternal diabetes and congenital anomalies in South Australia 1986–2000: a population-based cohort study. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, 73(9), 605–611. <https://doi.org/10.1002/bdra.20172>

Shefali, A. K., Kavitha, M., Deepa, R., & Mohan, V. (2006). Pregnancy outcomes in pre-gestational and gestational diabetic women in comparison to non-diabetic women--A prospective study in Asian Indian mothers (CURES-35). *The Journal of the Association of Physicians of India*, 54, 613–618.

Sibai, B. M., Hauth, J., Caritis, S., Lindheimer, M. D., MacPherson, C., Klebanoff, M., VanDorsten, J. P., Landon, M., Miodovnik, M., Paul, R., Meis, P., Thurnau, G., Dombrowski, M., Roberts, J., & McNellis, D. (2000). Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *American journal of obstetrics and gynecology*, 182(4), 938–942. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(00\)70350-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(00)70350-4)

Sirico, A., Sarno, L., Zullo, F., Martinelli, P., & Maruotti, G. M. (2019). Pregestational diabetes and fetal heart rate in the first trimester of pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 232, 30–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.11.003>

Sjöberg, L., Pitkaniemi, J., Harjutsalo, V., Haapala, L., Tiitinen, A., Tuomilehto, J., & Kaaja, R. (2011). Menopause in women with type 1 diabetes. *Menopause (New York, N.Y.)*, 18(2), 158–163. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181ef3af0>

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) (2003). Documento de Consenso. Diabetes y Embarazo. [consultado 10 de Julio de 2021]. Disponible en: <https://adc.cat/wp-content/uploads/2019/03/diabetesembarazo.pdf>

Soriguer, F., Goday, A., Bosch-Comas, A., Bordiú, E., Calle-Pascual, A., Carmena, R., Casamitjana, R., Castaño, L., Castell, C., Catalá, M., Delgado, E., Franch, J., Gaztambide, S., Girbés, J., Gomis, R., Gutiérrez, G., López-Alba, A., Martínez-Larrad, M. T., Menéndez, E., Mora-Peces, I., ... Vendrell, J. (2012).

Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*, 55(1), 88–93. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2336-9>

Soto, N., Iñiguez, G., López, P., Larenas, G., Mujica, V., Rey, R. A., & Codner, E. (2009). Anti-Mullerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type 1 diabetes mellitus. *Human reproduction (Oxford, England)*, 24(11), 2838–2844. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep276>

Spencer, K., Cowans, N. J., Spencer, C. E., & Achillea, N. (2010). A re-evaluation of the influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenatal diagnosis*, 30(10), 937–940. <https://doi.org/10.1002/pd.2589>

Stagnaro-Green A. (2004). Postpartum thyroiditis. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 18(2), 303–316. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.03.008>

Stegeman, R., Paauw, N. D., de Graaf, R., van Loon, R., Termote, J., & Breur, J. (2021). The etiology of cardiac hypertrophy in infants. *Scientific reports*, 11(1), 10626. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90128-3>

Stogianni, A., Lendahls, L., Landin-Olsson, M., & Thunander, M. (2019). Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by diabetes, and control pregnancies, in Kronoberg, Sweden. *BMC pregnancy and childbirth*, 19(1), 159. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2269-8>

Suhonen, L., Hiilesmaa, V., & Teramo, K. (2000). Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia*, 43(1), 79–82. <https://doi.org/10.1007/s001250050010>

Szymanska, M., Horosz, E., Szymusik, I., Bomba-Opon, D., & Wielgos, M. (2011). Gestational diabetes in IVF and spontaneous pregnancies. *Neuro endocrinology letters*, 32(6), 885–888.

Tabib, A., Shirzad, N., Sheikhabaei, S., Mohammadi, S., Qorbani, M., Haghpanah, V., Abbasi, F., Hasani-Ranjbar, S., & Baghaei-Tehrani, R. (2013). Cardiac malformations in fetuses of gestational and pre gestational diabetic mothers. *Iranian journal of pediatrics*, 23(6), 664–668.

Taylor, CT. (2002). Review: Diabetes and assisted reproductive technology. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2, 247–253. <https://doi.org/10.1177/14746514020020040201>

Tébar, F.J., & Escobar, F. (2009). La diabetes en la práctica clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana. ISBN: 978-8-47-903450-4.

Temple, R., Aldridge, V., Greenwood, R., Heyburn, P., Sampson, M., & Stanley, K. (2002). Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1

diabetes: population based study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 325(7375), 1275–1276. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7375.1275>

Temple, R. C., Aldridge, V. J., & Murphy, H. R. (2006). Prepregnancy care and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. *Diabetes care*, 29(8), 1744–1749. <https://doi.org/10.2337/dc05-2265>

Tinker, S. C., Gilboa, S. M., Moore, C. A., Waller, D. K., Simeone, R. M., Kim, S. Y., Jamieson, D. J., Botto, L. D., Reefhuis, J., & National Birth Defects Prevention Study (2020). Specific birth defects in pregnancies of women with diabetes: National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011. *American journal of obstetrics and gynecology*, 222(2), 176.e1–176.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.028>

Todorova, K., Ivanov, S., Zakharieva, S., & Batashki, I. (2007). *Akusherstvo i ginekologija*, 46(4), 15–19.

Topcuoglu, S., Karatekin, G., Yavuz, T., Arman, D., Kaya, A., Gursoy, T., & Ovali, F. (2015). The relationship between the oxidative stress and the cardiac hypertrophy in infants of diabetic mothers. *Diabetes research and clinical practice*, 109(1), 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.04.022>

Turan, S., Turan, O. M., Miller, J., Harman, C., Reece, E. A., & Baschat, A. A. (2011). Decreased fetal cardiac performance in the first trimester correlates with hyperglycemia in pregestational maternal diabetes. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 38(3), 325–331. <https://doi.org/10.1002/uog.9035>

Verheijen, E. C., Critchley, J. A., Whitelaw, D. C., & Tuffnell, D. J. (2005). Outcomes of pregnancies in women with pre-existing type 1 or type 2 diabetes, in an ethnically mixed population. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 112(11), 1500–1503. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00747.x>

Vestgaard, M., Ásbjörnsdóttir, B., Ringholm, L., Andersen, L., Jensen, D. M., Damm, P., & Mathiesen, E. R. (2019). White coat hypertension in early pregnancy in women with pre-existing diabetes: prevalence and pregnancy outcomes. *Diabetologia*, 62(12), 2188–2199. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05002-9>

Volpi, R., Chiodera, P., Gramellini, D., Capretti, L., Caffarri, G., Speroni, G., Vescovi, P. P., & Coiro, V. (1998). Influence of residual insulin secretion and duration of diabetes mellitus on the control of luteinizing hormone secretion in women. *European journal of clinical investigation*, 28(10), 819–825. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1998.00367.x>

Wahabi, H. A., Alzeidan, R. A., Bawazeer, G. A., Alansari, L. A., & Esmail, S. A. (2010). Preconception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*, 10, 63. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-10-63>

Wahabi, H. A., Esmail, S. A., Fayed, A., Al-Shaikh, G., & Alzeidan, R. A. (2012). Pre-existing diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes. *BMC research notes*, 5, 496. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-496>

Wahabi, H. A., Fayed, A., Esmail, S., Elmorshedy, H., Titi, M. A., Amer, Y. S., Alzeidan, R. A., Alodhayani, A. A., Saeed, E., Bahkali, K. H., Kahili-Heede, M. K., Jamal, A., & Sabr, Y. (2020). Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of pre-pregnancy care for women with diabetes for improving maternal and perinatal outcomes. *PloS one*, 15(8), e0237571. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237571>

Walker, A. R., Waites, B. T., & Caughey, A. B. (2020). The impact of extremes of maternal age on maternal and neonatal pregnancy outcomes in women with pregestational diabetes mellitus. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 33(3), 437–441. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1494713>

Wei, Y., Xu, Q., Yang, H., Yang, Y., Wang, L., Chen, H., Anderson, C., Liu, X., Song, G., Li, Q., Wang, Q., Shen, H., Zhang, Y., Yan, D., Peng, Z., He, Y., Wang, Y., Zhang, Y., Zhang, H., & Ma, X. (2019). Preconception diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes in over 6.4 million women: A population-based cohort study in China. *PLoS medicine*, 16(10), e1002926. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002926>

Weiner, Z., Zloczower, M., Lerner, A., Zimmer, E., & Itskovitz-Eldor, J. (1999). Cardiac compliance in fetuses of diabetic women. *Obstetrics and gynecology*, 93(6), 948–951. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(99\)00003-4](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00003-4)

Wender-Ozegowska, E., Wróblewska, K., Zawiejska, A., Pietryga, M., Szczapa, J., & Biczysko, R. (2005). Threshold values of maternal blood glucose in early diabetic pregnancy--prediction of fetal malformations. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 84(1), 17–25. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00606.x>

Wender-Ozegowska, E., Gutaj, P., Szczepanek, U., Ozegowska, K., Zawiejska, A., & Brazert, J. (2010). Planowanie ciąży a wyniki połoinicze u kobiet z cukrzyca przedciaowa [Influence of pregnancy planning on obstetrical results in women with pregestational diabetes mellitus]. *Ginekologia polska*, 81(10), 762–767.

White P. (1949). Pregnancy complicating diabetes. *The American journal of medicine*, 7(5), 609–616. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(49\)90382-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(49)90382-4)

White P. (1965). Pregnancy and Diabetes, medical aspects. *The Medical clinics of North America*, 49, 1015–1024. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)33292-8](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)33292-8)

White P. (1972). Life cycle of diabetes in youth. 50th anniversary of the discovery of insulin (1921-1971). *Journal of the American Medical Women's Association* (1972), 27(6).

White P. (1978). Classification of obstetric diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 130(2), 228-230. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(78\)90373-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(78)90373-3)

Whitworth, K. W., Baird, D. D., Stene, L. C., Skjaerven, R., & Longnecker, M. P. (2011). Fecundability among women with type 1 and type 2 diabetes in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Diabetologia*, 54(3), 516-522. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-2003-6>

Wilson, R. D., Davies, G., Désilets, V., Reid, G. J., Summers, A., Wyatt, P., Young, D., & Genetics Committee and Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (2003). The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*, 25(11), 959-973. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30248-1](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30248-1)

Wong, M. L., Wong, W. H., & Cheung, Y. F. (2007). Fetal myocardial performance in pregnancies complicated by gestational impaired glucose tolerance. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 29(4), 395-400. <https://doi.org/10.1002/uog.3957>

Wotherspoon, A. C., Young, I. S., Patterson, C. C., McCance, D. R., Holmes, V. A., & Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial (DAPIT) Study Group (2017). Effect of pregnancy planning on maternal and neonatal outcomes in women with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 34(9), 1303-1308. <https://doi.org/10.1111/dme.13398>

Wren, C., Birrell, G., & Hawthorne, G. (2003). Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart (British Cardiac Society)*, 89(10), 1217-1220. <https://doi.org/10.1136/heart.89.10.1217>

Wu, Y. L., Ding, Y. P., Gao, J., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2013). Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. *International journal of biological sciences*, 9(7), 666-679. <https://doi.org/10.7150/ijbs.6610>

Wu, Y., Liu, B., Sun, Y., Du, Y., Santillan, M. K., Santillan, D. A., Snetselaar, L. G., & Bao, W. (2020). Association of Maternal Prepregnancy Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus With Congenital Anomalies of the Newborn. *Diabetes care*, 43(12), 2983-2990. <https://doi.org/10.2337/dc20-0261>

Xodo, S., Londero, A. P., D'Agostin, M., Novak, A., Galasso, S., Pittini, C., Baccarini, G., Grimaldi, F., & Driul, L. (2021). Is Glycated Hemoglobin A1c Level Associated with Adverse Pregnancy Outcomes of Women Affected by Pre-Gestational Diabetes?. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(5), 461. <https://doi.org/10.3390/medicina57050461>

Xu, G., Liu, B., Sun, Y., Du, Y., Snetselaar, L. G., Hu, F. B., & Bao, W. (2018). Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 362, k1497. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1497>

Yang, B. T., Dayeh, T. A., Volkov, P. A., Kirkpatrick, C. L., Malmgren, S., Jing, X., Renström, E., Wollheim, C. B., Nitert, M. D., & Ling, C. (2012). Increased DNA methylation and decreased expression of PDX-1 in pancreatic islets from patients with type 2 diabetes. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 26(7), 1203–1212. <https://doi.org/10.1210/me.2012-1004>

Yang, J., Cummings, E. A., O'connell, C., & Jangaard, K. (2006). Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstetrics and gynecology*, 108(3 Pt 1), 644–650. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000231688.08263.47>

Yanit, K. E., Snowden, J. M., Cheng, Y. W., & Caughey, A. B. (2012). The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 207(4), 333.e1–333.e3336. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.066>

Zeki, R., Oats, J., Wang, A. Y., Li, Z., Homer, C., & Sullivan, E. A. (2018). Cesarean section and diabetes during pregnancy: An NSW population study using the Robson classification. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 44(5), 890–898. <https://doi.org/10.1111/jog.13605>

Zielinsky, P., da Costa, MCH., Oliveira, LT., Bonow, FP., da Silva, NI., & Hagemann, LL. (1997). Estudo da história natural da hipertrofia miocárdica e sua associação com hiperinsulinismo em filhos de mães diabéticas [Natural history of myocardial hypertrophy and its association with hyperinsulinism in infants of diabetic mothers]. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 69(6), 389–394. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X1997001200005>

Zorrilla Torras, B., Cantero Real, J. L., Barrios Castellanos, R., Ramírez Fernández, J., Argente Oliver, J., González Vergaz, A., & en nombre del Registro de Incidencia de Diabetes Tipo 1 en Menores de 15 años (Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid) (2009). Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños: resultados del registro poblacional de la Comunidad de Madrid, 1997–2005 [Incidence of type 1 diabetes mellitus in children: results from the population registry of the Madrid Region, 1997–2005]. *Medicina clinica*, 132(14), 545–548. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2008.05.020>

Żurawska-Kliś, M., Kosiński, M., Kuchnicka, A., Rurka, M., Hałucha, J., Wójcik, M., & Cypryk, K. (2021). Continuous subcutaneous insulin infusion does not correspond with pregnancy outcomes despite better glycemic control as compared to multiple daily injections in type 1 diabetes – Significance of pregnancy planning and prepregnancy HbA1c. *Diabetes research and clinical practice*, 172, 108628. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108628>

9. ANEXOS

ANEXO 1. LISTA DE ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetil salicílico	CIR: Crecimiento intrauterino restringido
ACOG: Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos	CIV: Comunicación interventricular
ADA: Asociación Americana de Diabetes	COR: Característica operativa del receptor
ADN: Ácido desoxirribonucleico	CRL: longitud cráneo-caudal (del inglés <i>crown-rump length</i>)
ADN-Ic: ADN libre total circulante	DH: Distocia de hombros
ADO: Antidiabéticos orales	DM: Diabetes mellitus
AFP: Alfafetoproteína	DMD: Distrofia muscular de Duchenne
Anti-TG: anticuerpos antitiroglobulina	DMG: Diabetes mellitus gestacional
Anti-TPO: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea	DMPG: Diabetes mellitus pregestacional
APECED: Poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica	DPP-4: Dipeptidil peptidasa-4
APP: Amenaza de parto pretérmino	DS: Desviación estándar
ARA-II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II	E: Especificidad
ATP: Adenosín trifosfato	ECV: Enfermedad cardiovascular
AUC: Área bajo la curva (del inglés <i>area under the curve</i>)	EG: Edad gestacional
AUU: Arteria umbilical única	EGB: Estreptococo del grupo B
AV: Auriculoventricular	EM: Edad materna
βhCG: fracción beta de la gonadotropina coriónica humana	EN: Enterocolitis necrosante
BICI: Bomba de infusión continua de insulina	ERS: Estrés del retículo endoplásmico
CAKUT: Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario	FED: Federación Española de Diabetes
CIBERDEM: Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas	FID: Federación Internacional de Diabetes
CIA: Comunicación interauricular	FIV: Fecundación in vitro
	FO: Fórmula obstétrica
	FUR: Fecha de última regla
	GAD: Glutamato decarboxilasa
	GBA: Glucemia basal alterada
	GEDE: Grupo Español de Diabetes y Embarazo

GEG: Grande para edad gestacional

GFAP: Proteína ácida fibrilar glial

GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo-1

HbA1c: Hemoglobina glicada

HDLc: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (del inglés *High density lipoprotein cholesterol*)

HIV: Hemorragia intraventricular

HLA: Antígeno leucocitario humano

HMD: Hijo de madre diabética

HTA: Hipertensión arterial

HUVR: Hospital Universitario Virgen del Rocío

IAA: Anticuerpos antiinsulina

IA-2: Antígeno-2 de insulinooma

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

ICA: Anticuerpos antiislotes

IECA: Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa

IGRP: proteína relacionada con la subunidad catalítica de la glucosa-6 fosfatasa de islote

ILE: Interrupción legal del embarazo

IMC: Índice de masa corporal

IOP: Insuficiencia ovárica primaria

ISCI: Infusión subcutánea continua de insulina

IVE: Interrupción voluntaria del embarazo

LADA: Diabetes autoinmune latente del adulto (del inglés *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*)

LR: Razón de verosimilitud (del inglés *likelihood ratio*)

MFUI: Muerte fetal intrauterina

MH: Miocardiopatía hipertrófica

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young (diabetes de la edad madura que se presenta en el joven)

MoM: Múltiplos de la mediana

MoMc: Múltiplos de la mediana corregidos

MPI: Índice de rendimiento miocárdico modificado

NDDG: National Diabetes Data Group

NPH: Insulina protamina neutra hagedorn

NPL: Insulina protamina neutra lispro

OR: razón de probabilidades (del inglés *Odds Ratio*)

ORa: razón de probabilidades (del inglés *Odds Ratio*) ajustada

OMS: Organización Mundial de la Salud

PACAC: Programa Andaluz para el Cribado de Anomalías Congénitas

PAPP-A: Proteína plasmática A asociada al embarazo

PEG: Pequeño para edad gestacional

PFE: Peso fetal estimado

PPAR: Receptor activado por la proliferación de peroxisomas

RR: Riesgo relativo

RRa: Riesgo relativo ajustado

RPM: Rotura prematura de membranas

S: Sensibilidad

SAS: Servicio Andaluz de Salud

SDR: Síndrome de distrés respiratorio

SED: Sociedad Española de Diabetes

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SG5%: Suero glucosado al 5%

SG10%: Suero glucosado al 10%

SGLT-2: Cotransportador sodio-glucosa tipo 2

SOG: Sobrecarga oral de glucosa

SOGC: Sociedad Canadiense de Obstetricia y Ginecología

SOPQ: Síndrome de ovario poliquístico

SPA-1: Síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo 1

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SSPA: Sistema Sanitario Público de Andalucía

T4-L: Tiroxina libre

TA: Tensión arterial

TAD: Tensión arterial diastólica

TAG: Tolerancia alterada a la glucosa

TAR: Tiempo por encima de rango

TAS: Tensión arterial sistólica

TBR: Tiempo bajo rango

TD: Tasa de detección

TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

TEA: Trastorno del espectro autista

TFP: Tasa de falsos positivos

TIR: Tiempo en rango

TN: Translucencia nucal

TPNI: Test Prenatal No Invasivo

TRA: Técnica de Reproducción Asistida

TSH: hormona estimulante de la glándula tiroidea o tirotropina

UCIn: Unidad de Cuidados Intensivos neonatal

uE3: Estriol no conjugado

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

XPID: Poliendocrinopatía ligada al cromosoma X

ANEXO 2. LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Razón de probabilidades (“*odd ratios*”) de presentar DM tipo 2 en función de diferentes factores de riesgo cardiovascular en el estudio di@bet.es. Análisis por regresión logística

Tabla 2. Criterios para el cribado de DM tipo 2 y prediabetes en adultos asintomáticos

Tabla 3. Criterios para el diagnóstico de DM

Tabla 4. Criterios para el diagnóstico de prediabetes

Tabla 5. Aporte calórico recomendado en función del IMC pregestacional

Tabla 6. Tipos de insulina

Tabla 7. Recomendaciones para pacientes con insulinoterapia

Tabla 8. Objetivos del control metabólico en diabéticas pregestacionales

Tabla 9. Contraindicaciones médicas para las TRA

Tabla 10. Marcadores bioquímicos y ecográficos de cromosomopatías

Tabla 11. Rendimiento de los diferentes métodos de cribado

Tabla 12. Anamnesis durante visita preconcepcional

Tabla 13. Pauta insulínica intraparto

Tabla 14. Variables incluidas en el estudio

Tabla 15. Distribución de pacientes incluidas por año de atención

Tabla 16. Nacionalidad de las pacientes con DMPG

Tabla 17. Etnia de las pacientes con DMPG

Tabla 18. Características maternas y antecedentes obstétricos

Tabla 19. Empleo de TRA

Tabla 20. Gemelaridad

Tabla 21. Anomalías estructurales identificadas en la ecografía morfológica

Tabla 22. Características de la DM

Tabla 23. Planificación de la gestación

Tabla 24. Edad gestacional, exploración y tratamiento de las gestantes diabéticas en las diferentes visitas de la gestación

Tabla 25. Evolución de los parámetros analíticos (HbA1c y fructosamina) en las diferentes visitas de la gestación

Tabla 26. Datos relativos al parto

Tabla 27. Inducción del parto

- Tabla 28.** Datos relativos a las cesáreas realizadas
- Tabla 29.** Datos relativos al recién nacido
- Tabla 30.** Morbilidad neonatal
- Tabla 31.** Malformaciones congénitas
- Tabla 32.** Complicaciones en el parto y puerperio inmediato y clínico
- Tabla 33.** Parámetros independientes analizados y variables definitorias de morbilidad
- Tabla 34.** Análisis comparativo de los factores a estudio con variables de morbilidad (p-valor)
- Tabla 35.** Clasificación de los factores en relación a su potencial predictivo
- Tabla 36.** Factores predictivos de cesárea. Análisis univariante y multivariante
- Tabla 37.** Factores predictivos de recién nacido GEG. Análisis univariante y multivariante
- Tabla 38.** Factores predictivos de parto < 37 semanas. Análisis univariante y multivariante
- Tabla 39.** Factores predictivos de recién nacido PEG. Análisis univariante y multivariante
- Tabla 40.** Factores predictivos de peso al nacimiento > 4.000 gr. Análisis univariante y multivariante
- Tabla 41.** Distribución por peso al nacimiento > 4.000 gr
- Tabla 42.** AUC (HbA1c vs. peso al nacimiento > 4.000 gr)
- Tabla 43.** Valoración del potencial de discriminación de HbA1c en primera visita en corte 6,65% para la aparición de peso al nacimiento > 4.000 gr
- Tabla 44.** Factores predictivos de morbilidad perinatal compuesta. Análisis univariante y multivariante
- Tabla 45.** Tabla de clasificación del modelo
- Tabla 46.** Variables incluidas en el modelo
- Tabla 47.** Comparación de parámetros maternos, diabetológicos y obstétricos en gestantes diabéticas con y sin diagnóstico prenatal de MH
- Tabla 48.** Distribución por presencia de MH
- Tabla 49.** AUC (HbA1c en primera visita vs. MH)
- Tabla 50.** Coordenadas de la curva (HbA1c en primera visita vs. MH)
- Tabla 51.** Comparación de características demográficas, obstétricas y diabetológicas en relación a la planificación del embarazo
- Tabla 52.** Comparación de parámetros diabetológicos en gestantes con DMPG y planificación de la gestación
- Tabla 53.** Resultados obstétricos en relación a la planificación de la gestación
- Tabla 54.** Resultados perinatales en relación a la planificación de la gestación
- Tabla 55.** Malformaciones congénitas

Tabla 56. Análisis comparativo de parámetros diabetológicos pregestacionales y en primer trimestre y anomalías congénitas

Tabla 57. AUC (HbA1c pregestacional vs. anomalías congénitas)

Tabla 58. Coordenadas de la curva (HbA1c pregestacional vs. anomalías congénitas)

Tabla 59. AUC (HbA1c pregestacional vs. anomalías congénitas)

Tabla 60. Coordenadas de la curva (HbA1c pregestacional y en primer trimestre vs. cardiopatías congénitas)

Tabla 61. AUC (HbA1c en 1er trimestre vs. patología nefrourológica)

Tabla 62. Coordenadas de la curva (HbA1c en 1er trimestre vs. patología nefrourológica)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cantidad total de adultos (20 y 79 años) con diabetes en 2019

Figura 2. Perfiles farmacocinéticos aproximados de insulina humana y análogos de insulina

Figura 3. Bomba de infusión continua de insulina (BICI)

Figura 4. Esquema de finalización del embarazo en la gestante con diabetes mellitus pregestacional

Figura 5. Fisiopatología de la fetopatía diabética

Figura 6. Mapa de población de referencia del Área Hospitalaria Virgen del Rocío

Figura 7. Distribución de pacientes incluidas por año de atención

Figura 8. Etnia de las pacientes con DMPG

Figura 9. Edad materna (años)

Figura 10. Peso (kg)

Figura 11. Altura (cm)

Figura 12. IMC (kg/m²)

Figura 13. Distribución de las pacientes por rango de IMC

Figura 14. Empleo de TRA

Figura 15. Alteraciones tiroideas

Figura 16. Gemelaridad

Figura 17. Cribado de aneuploidías. Flujograma de inclusión

Figura 18. Edad gestacional a la realización de la ecografía de screening

Figura 19. CRL en primer control ecográfico

Figura 20. TN en primer control ecográfico

Figura 21. Dispersión simple con ajuste de línea de TN en relación a la edad gestacional

Figura 22. Evolución de los parámetros bioquímicos en relación a la edad gestacional de realización de analítica

Figura 23. Resultado del cribado de aneuploidías

Figura 24. Tipo de DM

Figura 25. Años de evolución de la enfermedad

Figura 26. Planificación de la gestación

Figura 27. Tiempo de planificación (días)

Figura 28. Número de visitas durante la gestación

Figura 29. Edad gestacional, tensión arterial media y peso de las gestantes diabéticas en las diferentes visitas de la gestación

Figura 30. Insulinización de las gestantes diabéticas en las diferentes visitas de la gestación

Figura 31. Evolución de la HbA1c en las diferentes visitas de la gestación

Figura 32. Evolución de la fructosamina en las diferentes visitas de la gestación

Figura 33. Colonización vaginal por EGB

Figura 34. Peso al final del embarazo (kg)

Figura 35. IMC al final del embarazo (kg)

Figura 36. Destino de las gestantes con DMPG (intento de parto vaginal, inducción e instrumentación)

Figura 37. Destino de las gestantes gemelares con DMPG (intento de parto vaginal, inducción e instrumentación)

Figura 38. Edad gestacional al parto

Figura 39. Vía del parto

Figura 40. Corticoterapia previa al parto

Figura 41. Lactancia materna

Figura 42. Hemorragia postparto

Figura 43. Curva COR (HbA1c vs. peso al nacimiento > 4.000 gr)

Figura 44. Valoración del potencial de discriminación de HbA1c en primera visita en corte 6,65% para la aparición de peso al nacimiento > 4.000 gr

Figura 45. Calculadora de riesgo de cesárea: ejemplo

Figura 46. Curva COR (HbA1c en primera visita vs. MH)

Figura 47. Planificación del embarazo

Figura 48. Malformación congénita en relación a HbA1c pregestacional

Figura 49. Cardiopatía congénita en relación a HbA1c pregestacional

Figura 50. Cardiopatía congénita en relación a HbA1c en primer trimestre

Figura 51. Patología nefrourológica en relación a HbA1c en primer trimestre

Figura 52. Curva COR (HbA1c pregestacional vs. anomalías congénitas)

Figura 53. Prevalencia de anomalías congénitas en relación al corte de HbA1c pregestacional establecido (7,45)

Figura 54. Curva COR (HbA1c pregestacional vs. anomalías congénitas)

Figura 55. Prevalencia de cardiopatías congénitas en relación al corte de HbA1c pregestacional establecido (7,45%)

Figura 56. Prevalencia de cardiopatías congénitas en relación al corte de HbA1c en primer trimestre establecido (7,15%)

Figura 57. Curva COR (HbA1c en 1er trimestre vs. patología nefrourológica)

Figura 58. Prevalencia de patología nefrourológica congénitas en relación al corte de HbA1c en primer trimestre establecido (8,75%)

Figura 59. Representación global de los puntos de corte establecidos para la predicción de anomalías congénitas

Figura 60. Calculadora de riesgo de cesárea tras inducción del parto

Figura 61. Calculadora de riesgo de cesárea tras inducción del parto

ANEXO 3. CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DE WHITE MODIFICADA

Clase		Tipo de DM	Tratamiento	Edad de comienzo DM	Duración DM	Enfermedad vascular
A	A1	Diabetes gestacional	Dieta	Cualquiera	Embarazo	No
	A2		Insulina	Cualquiera	Embarazo	No
B		Diabetes pregestacional	Insulina	≥ 20 años	< 10 años	No
C				10-19 años	10-19 años	No
D				< 10 años	≥ 20 años	Retinopatía no proliferativa o hipertensión arterial
F				Cualquiera	Cualquiera	Nefropatía
R						Retinopatía proliferativa
F-R						Nefropatía y retinopatía proliferativa
H						Coronariopatía
T						Trasplante renal previo

DM: diabetes mellitus

Dado que las clasificaciones actuales disponibles difieren principalmente en la clase A, que corresponde a la diabetes gestacional, hemos empleado para este trabajo la clasificación de White modificada adaptada de Buschur, Stetson y Barbour 2018, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279010/>

ANEXO 4. ESQUEMA DE SEGUIMIENTO Y FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN EN LA PACIENTE DIABÉTICA PREGESTACIONAL EN NUESTRO CENTRO

Adaptado de la guía de asistencia práctica actualizada en 2020 sobre diabetes mellitus y embarazo (GEDE 2020).

Semana/Momento	Localización	Contenido
Visita preconcepcional		
Previo a la gestación	Consulta de Endocrinología	<ul style="list-style-type: none"> - Historia clínica detallada y exploración física (registrar peso y tensión arterial) - Valorar la existencia de complicaciones vasculares y comorbilidades asociadas - Valorar el riesgo que supone la gestación en función de la situación clínica actual - Solicitar analítica (hemograma, bioquímica, TSH y anti-TPO, elemental de orina) - Solicitar fondo de ojo si no se dispone de uno reciente (< 6 meses) - Solicitar EKG/valoración cardiológica en mujeres con factores de riesgo cardiovascular - Solicitar citología ginecológica según programa de cribado - Optimizar control glucémico con fármacos seguros para el embarazo. Confirmar que la paciente dispone del material necesario para la monitorización (agujas, tiras reactivas de glucemia y cetonemia/cetonuria, etc.) - Suspender medicación potencialmente teratogénica - Iniciar suplementación de ácido fólico y yodo - Recomendar método anticonceptivo hasta que se optimice el control y se considere la gestación - Recomendar acciones promotoras de la salud (abandono del hábito tabáquico, evitar consumo de alcohol, evitar exposición a teratógenos, etc.)
Visitas gestacionales		
Primera visita: tras diagnóstico de gestación	Consulta de Diabetes y Embarazo	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmar gestación y valorar viabilidad embrionaria. - Datar correctamente edad gestacional - Suplementar ácido fólico si no lo tomaba previamente - Valorar necesidad de ácido acetil salicílico (AAS) como profilaxis de preeclampsia
	Consulta de Endocrinología	<ul style="list-style-type: none"> - Ajustar tratamiento insulínico - Optimizar control metabólico

		- Detectar aparición de complicaciones
11 ⁺⁰ -13 ⁺⁶ semanas	Consulta de Obstetricia de Área	- Valorar viabilidad fetal, número de fetos, datar la gestación, completar cribado de cromosopatías y una evaluación morfológica precoz
	Consulta de Diabetes y Embarazo	Coincidiendo con ecografía fetal y analítica: - Vigilar el bienestar materno y detectar complicaciones - Valorar el crecimiento y bienestar fetal, así como la presencia de complicaciones - Valorar analítica del primer trimestre
	Consulta de Endocrinología	- Ajustar tratamiento insulínico - Optimizar control metabólico - Detectar aparición de complicaciones - Realizar albuminuria y creatinina (despistaje de nefropatía)
15 ⁺⁰ -16 ⁺⁶ semanas	Consulta de Diabetes y Embarazo	- Vigilar el bienestar materno y detectar complicaciones - Valorar el crecimiento y bienestar fetal, así como la presencia de complicaciones
18 ⁺⁰ -21 ⁺⁶ semanas	Consulta de Medicina Fetal	- Ecografía morfológica para despistaje de malformaciones (incluyendo ecocardiografía fetal)
	Consulta de Diabetes y Embarazo	Coincidiendo con ecografía morfológica: - Vigilar el bienestar materno y detectar complicaciones - Valorar el crecimiento y bienestar fetal, así como la presencia de complicaciones - Valorar analítica del segundo trimestre
	Consulta de Endocrinología	- Ajustar tratamiento insulínico - Optimizar control metabólico - Detectar aparición de complicaciones - Realizar albuminuria y creatinina (despistaje de nefropatía)
24 ⁺⁰ -25 ⁺⁶ semanas	Consulta de Diabetes y Embarazo	- Vigilar el bienestar materno y detectar complicaciones - Valorar el crecimiento y bienestar fetal, así como la presencia de complicaciones
A partir de la semana 28 ⁺⁰ : - Buen control: visitas en semanas 28, 32, 36, 37 y 38. - Mal control: visitas semanales	Consulta de Diabetes y Embarazo	- Vigilar el bienestar materno y detectar complicaciones - Valorar el crecimiento fetal y las características de los anejos ovulares. Realizar biometría fetal, volumen de líquido amniótico, características placentarias. - Valorar bienestar fetal mediante estudio ecocardiográfico en cada visita, a partir de las semanas 36-37 de gestación. Complementar con perfil biofísico y estudio Doppler cuando precise. - En semana 36: cultivo vaginal-rectal (prevención de sepsis por EGB en el recién nacido) y analítica del tercer trimestre para el parto. - Programar inducción.

	Consulta de Endocrinología	<ul style="list-style-type: none">- Ajustar tratamiento insulínico- Optimizar control metabólico- Detectar aparición de complicaciones- Realizar albuminuria y creatinina (despistaje de nefropatía)
--	----------------------------	---

Finalización de la gestación

Momento de finalización:

- Control metabólico correcto y bienestar fetal: inducción a partir de la semana 38+6
- Control metabólico subóptimo, complicaciones maternas o fetales (vasculopatía materna, empeoramiento de la insuficiencia renal materna, retinopatía proliferativa activa, preeclampsia, CIR) o ausencia de un seguimiento y control obstétrico-diabetológico adecuado: inducción a partir de la semana 36+0
- Pérdida de bienestar fetal: finalización inmediata. Si fuese necesario finalizar la gestación < 34+6 semanas, se administrarán corticoides para acelerar la maduración pulmonar fetal, adecuando el tratamiento insulínico.

Vía de elección: vaginal

Criterios de cesárea: PFE > 4.500 g, distocia de hombros en gestación previa, otros criterios obstétricos

ANEXO 5. DICTAMEN ÚNICO DEL COMITÉ ÉTICO

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD
Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/D^a: Carlos García Pérez como secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: **DIABETES PREGESTACIONAL: ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE PARÁMETROS ANALÍTICOS, CLÍNICOS Y ECOGRÁFICOS EN LOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES. (DIABETES PREGESTACIONAL)**

Protocolo, Versión: 1
HIP, Versión: 1
CI, Versión: 1

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Sevilla a 25/11/2018



D/D^a: Carlos García Pérez, como Secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío

Código Seguro De Verificación:	3f9ae2e550b6844617c2b31ddb4e4a255a3dd8cd6	Fecha:	25/11/2018	
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
Firmado Por	Carlos García Pérez			
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaleeticoa/zhtml/eyada/verificoa?firmadocumento.iframe/code/3f9ae2e550b6844617c2b31ddb4e4a255a3dd8cd6	Página	1/2	

CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 08/11/2018 y recogida en acta 10/2018 la propuesta del/de la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: DIABETES PREGESTACIONAL: ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE PARÁMETROS ANALÍTICOS, CLÍNICOS Y ECOGRÁFICOS EN LOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES. ,(DIABETES PREGESTACIONAL)

Protocolo, Versión: 1
 HIP, Versión: 1
 CI, Versión: 1

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Presidente/a

D/Dª. Víctor Sánchez Margalet

Vicepresidente/a

D/Dª. Dolores Jiménez Hernández

Secretario/a

D/Dª. Carlos García Pérez

Vocales

D/Dª. Cristina Pichardo Guerrero
 D/Dª. Javier Vitorica Fernandez
 D/Dª. Juan Carlos Gomez Rosado
 D/Dª. MARIA EUGENIA ACOSTA MOSQUERA
 D/Dª. Luis Lopez Rodriguez
 D/Dª. Enrique de Álava Casado
 D/Dª. EVA MARIA DELGADO CUESTA
 D/Dª. ANGELA CEJUDO LOPEZ
 D/Dª. M LORENA LOPEZ CERERO
 D/Dª. Amancio Carnero Moya
 D/Dª. Jose Salas Turrents
 D/Dª. ANTONIO PÉREZ PÉREZ
 D/Dª. José Garnacho Montero
 D/Dª. M José Carbonero Celis

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.



Lo que firmo en Sevilla a 25/11/2018

Código Seguro De Verificación:	3f9ae2e550b6844617c2b31ddb4a255a3dd8cd6	Fecha	25/11/2018
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Carlos García Pérez		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/3f9ae2e550b6844617c2b31ddb4a255a3dd8cd6	Página	2/2

