

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

**«Estudio de los estados de comportamiento
en los fetos de madres diabéticas»**

**Autor: Maria del Pilar Vázquez Santos
Director: Dr. D. Javier Parache Hernández
Dr. D^a. Nieves Luisa González González**

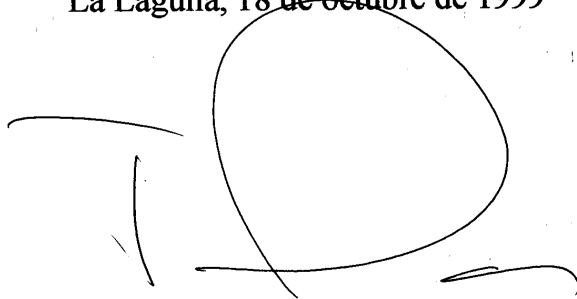
**Departamento de Pediatría, Obstetricia-Ginecología,
y Medicina Preventiva**

**DON JAVIER PARACHE HERNANDEZ,
CATEDRATIDO DE OBSTETRICIA Y
GINECOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA
DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**

CERTIFICA

Que Doña Pilar Vazquez Santos,
Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi
dirección el trabajo titulado "ESTUDIO DE LOS
ESTADOS DE COMPORTAMIENTO EN LOS FETOS
DE MADRES DIABETICAS", y que este reúne las
condiciones necesarias para ser presentado como Tesis
Doctoral.

La Laguna, 18 de octubre de 1999

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'P' followed by a horizontal line and a small flourish.

Fdo. Prof Dr. D. Javier Parache Hernández

**DOÑA NIEVES LUISA GONZALEZ GONZALEZ,
PROFESORA TITULAR DE OBSTETRICIA Y
GINECOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA
DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**

CERTIFICA

Que Doña Pilar Vazquez Santos,
Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi
dirección el trabajo titulado "ESTUDIO DE LOS
ESTADOS DE COMPORTAMIENTO EN LOS FETOS
DE MADRES DIABETICAS", y que este reúne las
condiciones necesarias para ser presentado como Tesis
Doctoral.

La Laguna, 18 de octubre de 1999



Fdo. Profª Dra. Dª Nieves Luisa González González

A mis padres Mateo y Dominica.

AGRADECIMIENTOS

Una vez finalizado mi proyecto doctoral, tengo la obligación de enfrentarme al capítulo más complicado de este trabajo, que no es otro que el de los agradecimientos. La preparación, análisis y desarrollo de esta Tesis ha sido una tarea difícil, pero no tanto como la de sintetizar en unas breves líneas mi sentida y sincera gratitud hacia las personas que me han ayudado.

Sin ellas, hubiese sido del todo imposible afrontar con éxito esta empresa, en la que tanta ilusión he puesto.

Tras años de estar desvinculada de la Universidad, el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Canarias me ha prestado la ayuda imprescindible para poder recopilar y terminar esta memoria. A todo su personal quiero dar las gracias por la profesionalidad y el cariño con los que me han tratado.

De forma muy especial, quiero dejar constancia de mi agradecimiento hacia el **Profesor Javier Parache Hernández**, al que nunca podré corresponder como merecería tantos años de conocimiento y sabiduría empleados en mi formación. Por si no fuera suficiente la deuda de gratitud que con él tengo contraída, me ha distinguido al dirigir este trabajo, y me honra cada día con su personal trato y afecto. Gracias, de corazón, por ser un verdadero maestro.

Mi gratitud, también, para la **Dra. Nieves Luisa González González**, directora de esta tesis, amiga y compañera, por haberme dedicado todo el tiempo necesario --privando incluso a su familia de él--, y porque supo transmitirme su ilusión en el campo de la Fisiopatología Fetal, que me condujo a la elección del tema que he desarrollado en este trabajo doctoral. Sin su especial interés, probablemente, esta memoria no estaría concluida.

En el aspecto profesional, no puedo dejar de mencionar a **Doña M^a Isabel Clemente Clemente**, matrona del Departamento, inestimable colaboradora, por el cariño que siempre me ha dedicado y porque sin su ayuda la recogida de datos hubiese sido casi imposible

Por último, en el apartado personal, mi gratitud y todo mi amor a **José Emilio García Gómez**, mi esposo, compañero y amigo, por su inestimable apoyo y comprensión para sobrellevar el abandono al que ha estado sometido durante todas las horas que he dedicado a éste trabajo, y durante todas las ausencias provocadas por la propia profesión.

También gracias, una y otra vez, a **José Ángel y Beatriz**, mis hijos, con el deseo de que lleguen a entender el motivo por el que durante tantas horas no he podido dedicarles la atención que merecen, y para que les quede el recuerdo de un ideal realizado, también con su ayuda.

Gracias, por supuesto, a **Doña Marisa Cansino Fernández**, mi fiel amiga y secretaria, por su colaboración desinteresada y permanente ante los problemas que me han ido surgiendo a lo largo de esta Tesis, hasta verla finalizada.

Y gracias, cómo no, al magnífico personal del **Laboratorio García López**, por la ayuda técnica prestada en todo el desarrollo del presente trabajo.

A todos, mi más sincero agradecimiento.

ÌNDICE.

I. INTRODUCCIÓN	15
II. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES EN EL EMBARAZO	17
1. Clasificación de Priscilla White y Modificaciones a la misma	18
1.1 Modificación de White y Hare	20
1.2 Modificación de Landon y Gabbe	21
1.3 Modificación de Felig y Coustan	22
1.4 Modificación de Pedowitz	23
2. Clasificación de Jovanovic	24
3. Clasificación de Pedersen	25
4. Clasificación del National Diabetes Data Group	27
5. Clasificación de Freinkel	32
III. INFLUENCIA DE LA GESTACIÓN SOBRE LA DIABETES	34
1. COMPLICACIONES METABÓLICAS AGUDAS	35
1.1 Cetoacidosis	35
1.2 Hipoglucemia	38
2. COMPLICACIONES METABÓLICAS CRONICAS	40
2.1 Nefropatía	40
2.2 Retinopatía	41
2.3 Neuropatía	42
2.4 Coronariopatía	43

IV. INFLUENCIA DE LA DIABETES SOBRE LA GESTACIÓN	44
1. Amenaza de Parto Prematuro	44
2. Hipertensión	46
3. Hidramnios	47
4. Infecciones	48
V. INFLUENCIA DE LA DIABETES SOBRE EL EMBRIÓN Y EL FETO	49
1. Aborto	51
2. Malformaciones congénitas	52
3. Muerte Fetal	56
4. Alteraciones del Crecimiento	57
5. Alteraciones de la Maduración	60
6. Complicaciones Intraparto	61
7. Metabolopatía	61
8. Otras Complicaciones	63
VI. CONTROL FETAL EN LA GESTACIÓN DIABÉTICA	65
1. Control de la Glucemia	65
2. Control de los Movimientos Fetales	66
3. Registro de la F.C.F. Anteparto	67
4. Control Ecográfico	68
5. Puntuación del Perfil Biofísico Fetal	69
6. Velocimetría Doppler	70

VII. ESTUDIO DE LOS ESTADOS DE COMPORTAMIENTO FETAL	71
1. ESTADOS DE COMPORTAMIENTO FETAL	71
1.1 Sueño Tranquilo. Estado F1	75
1.2 Sueño Activo. Estado F2	76
1.3 Vigilia Inactiva. Estado F3	76
1.4 Vigilia Activa. Estado F4	76
2. ESTADOS DE COINCIDENCIA. ESTADOS DE COMPORTAMIENTO	78
3. ESTADOS CONCOMITANTES. ESTADOS DE COMPORTAMIENTO	79
3.1 Movimientos Respiratorio Fetales	79
3.2 Micción Fetal	80
3.3 Movimientos Regulares de la Boca	80
3.4 Chupeteo o Succión Fetal	81
3.5 Hipo Fetal	82
VIII. RELACIÓN ENTRE COMPORTAMIENTO FETAL Y ESTÍMULOS	83
IX. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	84
X. MATERIAL Y MÉTODO	86

1. MATERIAL	87
1.1 Población	87
1.1.1. Criterios de Selección	88
1.1.2. Características Clínicas de los grupos Problema, Diabetes Tipo I y Diabetes Gestacional	90
1.1.3. Edad	92
1.1.4. Paridad	93
1.1.5. Edad Gestacional en el Momento del Parto	95
1.1.6. Tipo de Parto	98
1.1.7. Peso del Recién Nacido	100
1.1.8. Test de Apgar del Recién Nacido	103
1.1.9. pH de la Arteria Umbilical del Recién Nacido	105
1.2 Material Técnico	108
1.2.1. Cardiotocógrafos – Actógrafos	108
1.2.2. Equipo de Ultrasonografía	109
2. MÉTODO	110
3. ESTUDIO ESTADÍSTICO	119

XI. RESULTADOS	120
1. PATRONES DE FRECUENCIA CARDÍACA FETAL. CARACTERIZADORES DE ESTADO DE COMPORTAMIENTO	121
1 A. TIEMPO DURANTE EL CUAL LOS FETOS MOSTRARON PATRON DE F.C.F. DE SUEÑO PROFUNDO. PATRON A	121
1 B. TIEMPO DURANTE EL QUE LOS FETOS MOSTRARON PATRON DE F.C.F. DE SUEÑO ACTIVO. PATRON B	125
1 C. TIEMPO DURANTE EL QUE LOS FETOS MOSTRARON PATRON DE F.C.F. DE VIGILIA . PATRON C.	129
1 D. TIEMPO DURANTE EL QUE LOS FETOS MOSTRARON PATRON DE F.C.F. DE AGITACIÓN . PATRON D	132
2. PERÍODOS DE ACTIVIDAD OCULAR	135
3. TIEMPO CONSUMIDO POR LOS FETOS EN LOS DIFERENTES ESTADOS DE COMPORTAMIENTO O DE CONCIENCIA	138
3. A. SUEÑO PROFUNDO. F1	138
3. B. SUEÑO ACTIVO. F2	144
3. C. ESTADO DE VIGILIA. F3	147
3. D. ESTADO DE AGITACIÓN. F4	150
3. E. ESTADO DE INCOORDINACIÓN. F5	153

4. CAPACIDAD DEL FETO PARA ESTABLECER ESTADOS DE COMPORTAMIENTO ESTABLES. COORDINACIÓN NEUROLÓGICA FETAL.	158
5. ESTABILIDAD DE LOS ESTADOS DE COMPORTAMIENTO FETAL. NÚMEROS DE CAMBIOS DE ESTADO	165
XI. DISCUSIÓN	170
XII. CONCLUSIONES	186
XIII. BIBLIOGRAFIA	190

I. INTRODUCCIÓN.

La diabetes es la patología médica que con mayor frecuencia complica actualmente el embarazo. Sin embargo, antes de que se descubriera la insulina eran muy pocos los casos ya que casi todas las mujeres diabéticas fallecían uno o dos años después de comenzar la enfermedad. Bennewitz describe por vez primera en 1824 un caso que probablemente constituyó una diabetes insulino dependiente asociada a un embarazo¹.

En 1882 Duncan² reúne un total de 22 gestaciones, en 15 pacientes diabéticas en toda la literatura mundial. Treinta años más tarde Williams³ resume todos los datos recogidos en las distintas publicaciones y encuentra que hasta ese momento existían constatados un total de 66 embarazos en 43 mujeres diagnosticadas de diabetes. Por fin, en 1921 Banting y sus colaboradores descubrieron la insulina. Aunque no existen referencias de que este autor la administrase a gestantes, la utilización de la insulina abrió un horizonte de posibilidades para la paciente diabética y su descendencia. Banting distribuyó inicialmente esta hormona únicamente a tres médicos, en la clínica de uno de ellos, Elliott Joslin, donde trabajaría la Dra. Priscilla White.

II. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES EN EL EMBARAZO.

1. - CLASIFICACIÓN DE PRISCILLA WHITE Y MODIFICACIONES A LA MISMA.

En 1932 la doctora White publica los resultados obtenidos al utilizar la insulina en tres gestaciones complicadas por diabetes⁴.

En 1935 ya, su experiencia con la utilización de la insulina abarca a 22 embarazos correspondientes a 15 pacientes⁵.

En 1939, White resumió el pronóstico perinatal de 353 embarazos en 242 mujeres con diabetes, asistidas en la Clínica Joslin entre 1898 y 1939⁶.

Diez años más tarde, en 1949, con una gran experiencia acumulada, publica la famosa clasificación de White⁷, basándose en los distintos factores existentes antes del embarazo y que condicionaban las posibilidades de supervivencia del feto de la paciente diabética: La edad de comienzo de la diabetes, la duración e intensidad de la enfermedad, y el grado de vasculopatía detectable en la madre.

En 1974 realiza algunas modificaciones en la clasificación inicial añadiendo la clase R (retinopatía proliferativa) y la G (pérdidas fetales sucesivas),⁸ Tabla I.

En 1978⁹ lleva a cabo nuevos cambios, como, por ejemplo, la eliminación de la clase E (calcificaciones en los vasos pelvianos).

Tabla I. Clasificación de White.(Modificada de P White, Clin Perinat, 1: 331, 1974 (8).

Clase	Edad de Inicio	Duración	Vasculopatía	Otros datos
A	Cualquier Edad	Cualquier Edad	No	Solo dieta No Insulina
B	> de 20	< de 10	No	
C	10 a 19 ó	10 a 19	No	
C1	10 a 19	-		
C2	-	10 a 19		
D	< de 10 ó	> de 20	Retinopatía	
D1	< de 10	-		
D2	-	> de 20	-Miembros Inferiores. -Retinopatía Benigno.	
D3				
D4				
E	Cualquier edad	Cualquier edad	Vasos pélvicos	
F	Cualquier edad	Cualquier edad	Nefropatía	
G	Cualquier edad	Cualquier edad	-	Insuf. Reprod.
H	Cualquier edad	Cualquier edad	Cardiopatía	
R	Cualquier edad	Cualquier edad	Retinopatía Maligna.	

La clasificación de White ha sido ampliamente utilizada, y tiene valor desde el punto de vista epidemiológico y pronóstico. Se han realizado múltiples variaciones de la misma y en la mayoría de ellas se mantienen los criterios establecidos por White para las clases B, C, D, R, RF y T. Las diferencias surgen principalmente al considerar a las pacientes no insulino dependientes y/o diagnosticadas de intolerancia a los hidratos de carbono durante la gestación, ya que White valora la necesidad de insulina y la edad al inicio de la enfermedad pero no si ésta se diagnostica antes o durante la gestación. Tampoco diferencia esta autora grados de alteración metabólica dentro del grupo de diabéticas que no precisan insulina.

1.1. - MODIFICACIÓN DE WHITE Y HARE.

En la Tabla II se recoge una versión simple de la clasificación realizada por Hare y la propia autora en 1980¹⁰. Se incluye la clase T, gestantes con trasplante renal, no figura la G y se define la Clase A como la diabetes asintomática reconocida con anterioridad a la gestación, diferenciando este modo de la diabetes gestacional, (diabetes diagnosticadas durante el embarazo).

Cousins está utilizando actualmente esta clasificación en el estudio multicéntrico que se está llevando a cabo en California dentro del programa de diabetes y embarazo ¹¹, pero la insuficiente descripción del grupo diabetes detectadas en la gestación le obliga a utilizar simultáneamente otra clasificación en la que incluir este grupo de pacientes.

Tabla II. Clasificación de White-Hare. (Hare JW, White P. Diabetes Care, 3:394, 1980).

Clase A.- Cualquier duración y cualquier edad de comienzo. No insulina, sólo dieta, diagnosticada antes de la gestación.
Clase B.- Comienzo después de los 20 años y duración inferior a 10, sin vasculopatías.
Clase C.- Comienzo entre los 10 y 19 años o duración entre 10 y 19 Años. Complicaciones vasculares mínimas como arteriosclerosis, calcificaciones en los vasos de las piernas o en la retina únicamente
Clase D.- Comienzo antes de los 10 años o duración superior a 20 años o retinopatía (no pre-eclampsia).
Clase E.- Calcificación de las arterias pélvicas.
Clase F.- Nefropatía con proteinuria >500 mg/día.
Clase H.- Evidencia clínica de miocardiopatía
Clase R.- Retinopatía proliferativa o hemorragia vítrea
Clase RF.- Coexistencia de los criterios de las clases R y F
Clase T.- Existencia de trasplante renal.

1.2. - MODIFICACIÓN DE LANDON Y GABBLE.

Landon y Gabbe¹² introducen igualmente modificaciones en la Clase A de la clasificación de White mejorando las posibilidades de establecer una valoración pronóstica. (Tabla III).

Incluyen en la Clase A1 a las pacientes que manifiestan una intolerancia a los hidratos de carbono durante una prueba de sobrecarga realizada a lo largo de tres horas con 100 gr de glucosa, pero con niveles de glucemia en ayunas y postprandiales inferiores a 105 mg/dl y 120 mg/dl respectivamente. Estas pacientes requieren por lo general únicamente una regulación dietética. Si la gestante presenta hiperglucemia en ayunas o postprandial será necesaria la administración de insulina y quedará incluida en la clase A2.

Tabla III. Clasificación de White modificada por Landon y Gabbe¹².

1.- Diabetes gestacional
Clase A: Gestantes a las que se les diagnostica diabetes durante el embarazo.
A1: si las glucemias se controlan únicamente con regulación dietética
A2: si necesitan insulina.
2.- Diabetes pregestacional
Clases B,C,D,F,H,R y T de White.

Aunque el concepto fisiopatológico es adecuado al diferenciar diabetes gestacional y pregestacional, la utilización de esta clasificación puede originar confusión al denominar **Clase A**, la diabetes gestacional, independientemente de los requerimientos de insulina, ya que clásicamente la **Clase A** de White se ha definido, con fundamento pronóstico, como el único grupo de diabéticas que no requieren insulina, sin diferenciar si el diagnóstico de la intolerancia a los hidratos de carbono es anterior o posterior al inicio del embarazo.

1.3.- MODIFICACIÓN DE FELIG Y COUSTAN.

Felig y Coustan¹³ habían publicado con anterioridad una modificación de la clasificación de White conceptualmente coincidente con la propuesta por Landon y Gabbe¹², y en la que la nomenclatura aún es más equívoca. (Tabla IV).

Tabla IV. Clasificación de White modificada por Felig y Coustan¹³

Clase A: Diabetes gestacional con glucemia plasmática normal en ayunas y postprandial <120mg/100 ml.
Clase B1: Diabetes gestacional con hiperglucemia en ayunas y/o glucosa postprandial > 120 mg/100 ml
Clase B2: Diabetes franca, aparición antes de los 20 años y duración menor de 10 años.
Clase C,D,FyR: Coincidentes con la clasificación original de White.

En la actualidad la clasificación de White sigue teniendo vigencia, principalmente para valorar las diabetes diagnosticadas con anterioridad a la gestación. Sin embargo, es evidente que, con los conocimientos que se tienen hoy en día sobre la intolerancia a los hidratos de carbono durante la gestación, resulta poco operativa en los casos de diabetes diagnosticadas durante la gestación y/o no dependientes de tratamiento insulínico, de ahí el gran número de modificaciones surgidas.

Como dificultad complementaria, puede ocurrir que una paciente pertenezca a distintos grupos en sucesivos embarazos, o incluso, que sea necesario modificar una o más veces a lo largo de la gestación la clase en la que se encuentra en función de la aparición de complicaciones, dificultándose la interpretación de los estudios comparativos y las valoraciones pronosticas fundamentadas en esta clasificación.

Existen otras clasificaciones de la diabetes, más sencillas que la de White y realizadas sobre la base de otros aspectos de la enfermedad. La simplicidad de las mismas y el enfoque parcial en el que se fundamentan hacen que resulten sólo parcialmente útiles.

1.4.- MODIFICACIÓN DE PEDOWITZ.

Pedowitz¹⁴ resumió en 1964 la clasificación de White en dos grupos de pacientes en función de la existencia de vasculopatías.

Tabla V. Clasificación de Pedowitz¹⁴.

Grupo I: Grupo favorable, pacientes sin evidencia de cambios vasculares, independientemente de la edad de aparición o de la duración de la enfermedad. Clase A,B,C y pacientes sin vasculopatía de la D
Grupo II: Grupo desfavorable, pacientes con cambios vasculares, independientemente de la edad o duración del proceso. Clases F,R, H

Es indudable que la existencia de una vasculopatía ensombrece el pronóstico de la gestación en la paciente diabética¹⁵, pero la alteración vascular es sólo un factor más de los múltiples que intervienen en el mismo.

2.- CLASIFICACIÓN DE JOVANOVIC.

Jovanovic¹⁶ aborda para fundamentar su clasificación otro aspecto de valor pronóstico crucial en las gestaciones de pacientes diabéticas, el nivel de control metabólico alcanzado¹⁷. Al igual que en la clasificación de Pedowitz¹⁴, se realiza un enfoque parcial de la enfermedad, además de manera simplista ya que no permite diferenciar niveles intermedias entre control glucémico óptimo y deficiente. Por otra parte, no parece adecuado diferenciar cronológicamente el tipo de control metabólico alcanzado cuando se sabe que un control insatisfactorio durante la embriogénesis se asocia con mayor riesgo de abortos y malformaciones¹⁸.

Tabla VI. Clasificación de Jovanovic

Control metabólico óptimo:
Glucemia en ayunas > 55 y < 65 mg/dl
Glucemia media < 84 mg/dl
Glucemia postprandial < 140 mg/dl
Hb A1 normal a las 30 semanas en la diabetes gestacional y a las 12 en la Pregestacional.
Control metabólico no óptimo
Control no documentado durante la gestación
Control documentado, pero con cifras no óptimas
Control deficiente después de la semana 26 en la diabetes gestacional o Después de la semana 12 en las diabetes previas al embarazo.
(Según Cerqueira y Cabero ¹⁹ .)

3. - CLASIFICACIÓN DE PEDERSEN.

En 1965 Pedersen y Molsted-Pedersen²⁰ describen una clasificación de la diabetes sobre la base de las posibles complicaciones surgidas en la gestación.(Tabla VII.)

Tabla VII. Clasificación de Pedersen²⁰

▪ Pielonefritis clínica
▪ Acidosis metabólica grave o precoma diabético
▪ Toxemia: Leve Grave
▪ Control inadecuado por negligencia.

Se consideran **pielonefritis clínicas** aquellas con urinocultivo positivo en las que se superan los 39° C de temperatura.

Dentro de la toxemia se diferencian toxemias leves y graves. La definición de **Toxemia "leve"** (término contradictorio ya que la toxemia en si es una complicación grave) exige la presencia durante la gestación de al menos dos de estos signos:

- Tensión arterial $\geq 140/90$ al menos durante 5 días.
- Albuminuria $> 0.05\%$ al menos durante 24 horas.
- Edema moderado o incremento ponderal total ≥ 15 Kg

Se considera la **toxemia "grave"** cuando están presentes al menos dos de estos signos durante la gestación:

- Tensión arterial $\geq 150/100$ al menos durante 5 días.
- Albuminuria $> 0.1\%$ al menos durante 24 horas.
- Edema generalizado o incremento ponderal total ≥ 20 Kg

Los signos referidos se han denominado de forma generalizada "**Signos de mal pronóstico de Pedersen**" ya que la aparición de los mismos supone un riesgo de resultado perinatal desfavorable, tanto mayor cuanto más avanzada es la clase de White a la que corresponde la paciente, por lo que los autores proponen la utilización conjunta de las dos clasificaciones²¹.

El aspecto pronóstico de la clasificación es interesante, pero los factores aquí valorados no son los únicos que van a influir en el resultado perinatal del embarazo de una diabética.

Tiene además el inconveniente de no diferenciar una diabetes pregestacional de la diabetes diagnosticada durante la gestación. Tampoco se valora en ella la situación clínica pregestacional de la paciente diabética. Por otra parte, únicamente se describe el grado de control metabólico alcanzado en función de la presencia de cetosis, sin tener en cuenta que pueden existir situaciones de descompensación con importantes repercusiones materno-fetales sin que se manifieste esta complicación¹⁹.

4. - CLASIFICACIÓN DEL NATIONAL DIABETES DATA GROUP.

En 1979 el National Diabetes Data Group propugnó, ante la confusión existente, la realización de una clasificación de los distintos tipos de intolerancia a la glucosa en la que se unificasen criterios y se tuvieran en cuenta los más recientes conocimientos. De esta forma sería posible realizar estudios epidemiológicos y establecer una valoración clínica, pronóstica y terapéutica, en función de los resultados obtenidos en distintas series. La colaboración de un grupo de expertos internacionales dio como resultado la clasificación que se recoge en la²². Tabla VIII.

La Asociación Americana de Diabetes, la Británica, la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, la Sociedad Australiana de Diabetes¹⁹, y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia²³, entre otras, han adoptado esta clasificación (Tabla VIII), de forma que en la actualidad es la más utilizada en todo el mundo. Las principales ventajas que aporta son su sencillez, considera pocos grupos y bien diferenciados, la asociación a cada tipo de importantes características etiopatogénicas y clínicas fácilmente diferenciables, y el que cada embarazada pertenecerá siempre al mismo grupo, aunque pueda ser posteriormente reevaluada.

Tabla VIII. Clasificación del National Diabetes Data Group. Modificada de Pearson DW. "Inheritance and development of diabetes mellitus". Baillière's Clin Obstet Gynecol, 5: 57-277, 1991.

A. PRIMARIA (Idiopática)
1. Tipo I o diabetes mellitus insulino dependiente
Habitualmente se presenta en jóvenes < de 30 años pero puede aparecer a Cualquier edad.
Tendencia a la cetosis.
Antígenos de histocompatibilidad.
Anticuerpos contra los islotes frecuentemente presentes.
Puede existir historia familiar u otras anomalías autoinmunes.
2. Tipo II o diabetes mellitus no insulino dependiente
Habitualmente se presenta en pacientes > de 30 años.
Frecuentemente obesos (80%).
Es común la existencia de historia familiar
B. SECUNDARIA
Endocrina : Acromegalia Sindrome de Cushing Feocromocitoma Glucagonoma
Pacreatica: Pancretatitis Hemocromatosis Tumores Pancreatectomía Fibrosis quística
Genética: "DIDMOAD syndrome":Diabetes insípida, Diabetes mellitus, atrofia óptica, ataxia de Friederic, retinitis, pigmentosa, sordera, lipoatrofia.
Farmacológica: Corticoides Tiazidas
C. TOLERANCIA A LA GLUCOSA ALTERADA
D. DIABETES GESTACIONAL (Intolerancia a la glucosa inducida por el embarazo).

La **Diabetes tipo I**, DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE, también denominada diabetes juvenil. La deficiencia de insulina es debida a la pérdida de islotes del páncreas, y frecuentemente se asocia con tipos HLA específicos con predisposición a fenómenos autoinmunes (anticuerpos contra las células de los islotes).

Se presenta a cualquier edad, aunque por lo general se inicia en la juventud. No suelen ser pacientes obesas y no es habitual la existencia de antecedentes de diabetes en familiares de primer grado. Las pacientes son insulino-dependientes, aunque pueden existir períodos en los que no se precisa insulina, existe tendencia a la cetosis.

La **Diabetes tipo II**, DIABETES MELLITUS NO INSULINO-DEPENDIENTE, o diabetes del adulto. Su etiología probablemente es múltiple. La historia familiar sugiere factores genéticos de herencia autosómica dominante, mientras que factores ambientales superpuestos a la predisposición genética actúan posiblemente como desencadenantes de la enfermedad, con lleva escaso riesgo de cetosis. Puede presentarse a cualquier edad pero es más común en pacientes adultos. En el 60-90% de los casos los pacientes son obesos y la intolerancia a la glucosa puede mejorar con la pérdida de peso. La obesidad se considera como un factor etiológico importante, hasta el punto que se recomienda dividir la diabetes tipo II en dos clases según exista o no. Los niveles de insulina en suero pueden ser altos, normales o bajos. La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina son características.

Puede ser necesaria la administración de insulina para la hiperglucemia en determinados períodos. No existe facilidad para desarrollar cetosis, aunque pueden presentarla en situaciones de estrés. Durante el embarazo invariablemente se trata con insulina. Raramente se observan gestantes con este tipo de diabetes ya que típicamente suele diagnosticarse después de los 40 años, la mayoría de las diabéticas diagnosticadas antes de la gestación serán tipo I.

La **Tolerancia a la glucosa alterada**, también llamada **diabetes química**, latente, subclínica o asintomática, se diagnostica ante la existencia de glucemias basales normales y valores del test de tolerancia oral a la glucosa situados entre los normales y los propios de la diabetes. La intolerancia a la glucosa puede representar un paso previo al desarrollo de una diabetes mellitus, aunque en la mayoría de los casos las personas incluidas en este grupo permanecen como intolerantes muchos años o vuelven a la normalidad

La Diabetes gestacional se define según esta clasificación, como la intolerancia a los hidratos de carbono que se inicia o se detecta por primera vez durante el embarazo, típicamente en el transcurso del tercer trimestre.

Tanto en la Primera como en la Segunda y Tercera Conferencia Internacional sobre Diabetes Gestacional, auspiciadas por la Asociación Americana de Diabetes en cooperación con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos^{24, 25, 26} se ratificaría esta definición.

La **etiología** de la diabetes gestacional no se conoce bien. Intervienen complejos cambios metabólicos y hormonales entre los que la resistencia a la insulina puede tener gran importancia. Si se descubre una diabetes durante el primer trimestre de gestación en una mujer obesa que no tiene comprobación previa de su estado metabólico debería clasificarse como diabetes gestacional, aunque quizás se trate de una diabetes tipo II preexistente. El descubrimiento de diabetes leve durante el primer trimestre en una mujer no obesa y sin antecedentes familiares plantea la posibilidad de inicio temprano de una enfermedad tipo I, pero no es posible hacer una clasificación adicional hasta después del parto.

Las embarazadas con diabetes gestacional tienen un riesgo superior de desarrollar complicaciones perinatales. La intolerancia a la glucosa puede ser transitoria pero frecuentemente recidiva. La paciente debe ser reevaluada después del parto. El diagnóstico requiere al menos dos valores anormales en una curva de glucemia de 3 horas con sobrecarga de 100 gr de glucosa.

Se consideran valores normales:

Ayuno	< 105 mg/dl, ò 5.8 mmol/l
1 hora	< 190 mg/dl ò 10.6 mmol/l
2 horas	< 165 mg/dl ò 9.2 mmol/l
3 horas	< 145 mg/dl ò 8.1 mmol/l

El principal inconveniente de esta clasificación está en que no diferencia, dentro del grupo de diabetes gestacional, a las pacientes que requieren únicamente dieta de las que precisan insulina. Esta distinción es importante porque la mortalidad perinatal es significativamente superior en este último caso²⁷.

Para suplir esta deficiencia han surgido distintas subclasificaciones de la diabetes gestacional con indudable interés pronóstico. Ya hemos referido como Felig y Coustan¹³ se adelantan en el tiempo a esta necesidad al diferenciar, como modificación a la clasificación de White, dos tipos de diabetes gestacional en función de los valores de glucemia detectados. (Tabla IV).

Landon y Gabb²², diferencian dentro de la diabetes gestacional la clase A1 en la que no se precisa insulina, de la A2 en la que se requiere esta hormona también como variación de la clasificación de White (Tabla III).

5.- CLASIFICACIÓN DE FREINKEL.

El grado de anomalía metabólica que presentan las embarazadas con diabetes gestacional parece relacionarse con el pronóstico de la enfermedad. Según Freinkel existe una relación paralela entre la edad avanzada, la obesidad y las cifras elevadas de glucemia basal.

Los anticuerpos contra las células de los islotes del páncreas, observados en la diabetes mellitus tipo II, pueden detectarse también en la diabetes gestacional, y el porcentaje hallado es mayor al regresar a clase considerada^{28, 29, 30, 31, 32}. El riesgo de la intolerancia a los hidratos de carbono persista postparto aumenta también con las clases.³³

Tabla IX. Clasificación de Freinke.

Clase	TTOG En ayunas (mg/dl)	Valor de Glucemia	
		Para el embarazo	Fuera del embarazo
A1	Anormal <105	Considerado normal	Considerado normal
A2	Anormal 105-130	Elevado	Considerado normal
B1	Anormal >130	Elevado	Elevado

En resumen, actualmente la clasificación de la diabetes en el embarazo más utilizada es la del **National Diabetes**, pero dada la gran complejidad de esta patología puede resultar útil para realizar una correcta valoración clínica y pronóstica complementar el análisis de cada paciente considerando el grado de afectación vascular, Clasificación de White, las características del control metabólico alcanzado, Clasificación de Jovanovic y la aparición de signos de mal pronóstico de la Clasificación de Pedersen. En los casos de diabetes gestacional la Clasificación de Freinkel resulta de gran valor.

III.- INFLUENCIA DE LA GESTACIÓN SOBRE LA DIABETES.

En una revisión sobre Diabetes y Gestación realizada por el del profesor Dr. Cabero Roura³⁴, se dice que la relación entre Diabetes y Gestación es negativa en ambos sentidos.

La diabetes interviene en el curso del embarazo interfiriendo y dificultando el normal desarrollo del feto. A su vez, la gestación, debido a los cambios fisiológicos que con lleva, se convierte en un mecanismo de descompensación de la enfermedad.

Las variaciones metabólicas que se producen en el organismo de la madre para asegurar una nutrición adecuada del feto crean una situación diabetógena³⁵. Por ello en las mujeres con diabetes pregestacional aumenta el riesgo de presentar descompensaciones agudas o empeoramiento de determinadas complicaciones crónicas mientras que en embarazadas con metabolismo previo normal puede desencadenarse una diabetes gestacional.

1.- COMPLICACIONES METABÓLICAS AGUDAS

1.1.-Cetoacidosis.

Es el más ominoso de los signos de mal pronóstico durante el embarazo que describió Pederson³⁶. Antes de 1975 se publicaron incidencias de hasta el 25%³⁷, pero la aceptación general de la importancia del control metabólico estricto durante la gestación ha hecho decrecer drásticamente el número de casos en los últimos años hasta niveles del 1-5 %³⁸⁻³⁹. El episodio es grave para la madre y especialmente para el feto.

La mortalidad materna se sitúa en la actualidad en tasas del 1 %⁴⁰, mientras que la fetal oscila entre el 50 y el 90 %⁴¹⁻⁴².

La cetoacidosis diabética (C.A.D.) se caracteriza por un estado de hiperglucemia y cetogénesis aumentada. Ambas se hallan relacionadas con un déficit absoluto o relativo de insulina frente a un exceso de hormonas contrarreguladoras, especialmente el glucagón, pero también las catecolaminas, el cortisol y la hormona del crecimiento.

Durante el embarazo realizan idéntica función, asimismo, el lactógeno placentario humano y la prolactina⁴³. La resistencia insulínica de la segunda mitad del embarazo es un factor predisponente para la C.A.D, susceptibilidad que aumenta cuando se añade a ésta cualquier otro desencadenante. Además, el incremento de la progesterona durante el embarazo produce un aumento de frecuencia respiratoria en la mujer gestante, con el consiguiente descenso en los niveles de CO₂ y la concentración plasmática de bicarbonato.

Esto implica una disminución de la capacidad tampón del organismo en caso de producirse una C.A.D, por lo que su progresión es más rápida en el embarazo⁴⁴.

El catabolismo acelerado en situación de ayuno y el consumo continuo de glucosa por parte de la unidad fetoplacentaria explican tanto la rapidez como las cifras relativamente bajas de glucosa con que se presentan los episodios de cetoacidosis durante la gestación. Rodgers recogió en 1991, 37 casos de CAD publicados entre los años 1970 y 1990. Los principales factores desencadenantes relacionados en el cuadro fueron, en orden decreciente. La utilización previa de betamiméticos, solos o asociados con corticoides, en el 30 % de los casos, la emesis gravídica en el 27 %, un insuficiente control médico en el 13 % y la negligencia por parte de la paciente en el 11 %.

Llama la atención que dos de estos factores, administración de betamiméticos e insuficiente control médico, que sumados representan el 43 % del total, pueden englobarse dentro del concepto de cetoacidosis yatrogénicas.

Durante los episodios de cetoacidosis el feto sufre las alteraciones metabólicas que se producen en la madre. La hiperglucemia materna provoca hiperglucemia fetal, con la consiguiente deshidratación, hipovolemia y depleción de electrólitos, que serán peor toleradas cuanto peor sea la situación previa (existencia o no de fetopatía diabética).

La hipovolemia puede provocar una disminución importante de flujo a nivel uteroplacentario ocasionando hipoxia fetal. Myers ha sugerido que la lesión cerebral por hipoxia puede potenciarse por altos niveles de lactato, que incrementarían la utilización de glucosa como sustrato⁴⁵.

La lesión cerebral fetal en la C.A.D. podría producirse por dos vías:

A) La hipovolemia materna provocaría disminución de flujo útero placentario e hipoxia fetal y, en situación de hiperglucemia severa, el cerebro fetal sería más sensible al insulto hipóxico, y

B) Cifras elevadas de ácido láctico en el cerebro fetal, secundarias a la situación de acidosis, predispondrían a la lesión hipóxica⁴⁶.

El CO₂ atraviesa la placenta libremente, por lo que la acidosis o alcalosis respiratoria de la madre se transfieren rápidamente al feto. Pero el bicarbonato pasa con mayor lentitud y las variaciones metabólicas se transmiten más pausadamente. No se conoce con exactitud la repercusión de la acidosis fetal en ausencia de hipoxia. Además se ha relacionado la cetonuria materna en el tercer trimestre de gestación con déficit mental en los recién nacidos^{47 48}.

La mortalidad fetal varía entre el 50 y el 90 %, llegando a la segunda cifra cuando la madre entra en coma diabético. El mecanismo íntimo por el que se provoca la muerte no está muy claro. La disminución de la circulación uterina, generado es de hipoxia fetal, se ha demostrado en modelos animales⁴⁹⁻⁵⁰. Asimismo, el déficit de fosfato materno que acompaña a la cetoacidosis puede aumentar la hipoxia. La hipofosfatemia causa una depleción de 2,3 difosfoglicerato de los hematies, provocando una disminución del oxígeno cedido al feto⁵¹.

1.2.- Hipoglucemia

Los tratamientos intensificados con insulina, que mantiene los perfiles de la paciente en márgenes muy estrechos, facilitan la aparición de hipoglucemias cuando se realizan variaciones de actividad o de dieta no programadas⁵².

Sin embargo, estas hipoglucemias yatrogénicas acostumbran a ser leves y no contraindican en absoluto el tratamiento, son bien toleradas tanto por la madre como por el feto⁵³.

La reacción fetal parece ser variable, habiéndose observado disminución de los movimientos y de la variabilidad en el test no estresante, ausencia de respuesta o aumento de la motilidad fetal, sin que se hayan podido comprobar secuelas posteriores⁵⁴.

Más que por sus efectos directos, estas hipoglucemias leves resultan no deseables porque, si no son corregidas rápidamente, desencadenan la acción de hormonas contrarreguladoras. Estas provocará hiperglucemias de rebote, lo cual puede representar el desequilibrio de todo el perfil glucémico.

Mención aparte merece las hipoglucemias con NEUROGLUCOPENIA. En las diabetes gestaciones son excepcionales, pero en las diabetes insulino dependientes pueden presentarse, especialmente en el primer trimestre, si no se ha conseguido adecuar el tratamiento a las nuevas necesidades o en pacientes muy lábiles.

La predisposición a las hipoglucemias de las diabetes maternas insulino dependientes (D.M.I.D.) se relacionan con un déficit en los mecanismos de contrarregulación.

En ellas, la adrenalina sustituye precozmente al glucagón como principal mecanismo de respuesta ante los episodios de hipoglucemia, pero algunas mujeres con largo tiempo de evolución de la enfermedad tiene también alterada la secreción de adrenalina. Esto las puede llevar a presentar hipoglucemias muy severas sin sintomatología previa. Reece ha observado en embarazadas, un déficit en la secreción de glucagón y glucemia respecto a las pacientes no diabéticas.

Estas hipoglucemias son potencialmente peligrosas, porque la paciente pierde la capacidad de respuesta ante ellas y su duración e intensidad no son previsibles. Si no es posible evitarlas ajustando el ejercicio, la dieta y la terapia insulínica, es preferible renunciar parcialmente a los objetivos metabólicos y aceptar como buenos niveles de glucemia ligeramente mas elevados de lo habitual.

2. COMPLICACIONES METABÓLICAS CRÓNICAS.

2.1. – Nefropatía.

Generalmente, lo hacen entre los 10 y los 30 años posteriores al comienzo de la enfermedad, por lo que habitualmente estarán todavía en edad reproductiva⁵⁵. Es más, en dos de las series más largas publicadas, un alto porcentaje de las nefropatías fueron diagnosticadas durante el embarazo, en pacientes con nulo o escaso control médico previo⁵⁶⁻⁵⁷. Puesto que aparece tras años de progresión de la metabolopatía, no es extraño encontrar asociadas en estas pacientes hipertensión crónica y retinopatía.

El diagnóstico de la nefropatía durante el embarazo se realiza por la presencia de proteinuria igual o mayor a 300 mg/día en la primera mitad de la gestación y en ausencia de infección urinaria. En el tercer trimestre del embarazo, la proteinuria pierde significación, habiéndose observado en más del 60 % de las embarazadas estudiadas. Hay pocas pruebas de que el embarazo, si está correctamente tratado, acelere la evolución de la nefropatía diabética clínica hasta enfermedad renal terminal. Pero no hay información sobre si la gestación favorece la progresión de nefropatía desde incipiente hasta manifiesta.

Se ha observado una progresiva pérdida de la función renal meses y años después del parto en mujeres con nefropatía, pero la velocidad de deterioro no parece que sea diferente de las mujeres que no tuvieron hijos⁵⁸.

2.2 – Retinopatía

Es una consecuencia directa de la hiperglucemia y su aparición se relaciona con la duración de la diabetes⁵⁹. Klein en un amplio estudio epidemiológico, observó una prevalencia menor al 2 % a los 2 años del diagnóstico de la D.M.I.D y superior al 98 % después de 15 años⁶⁰.

Por el contrario, las D.M.N.I.D. (Diabetes maternas no insulino dependientes) pueden tener retinopatía cuando se diagnostica la enfermedad o en los primeros años de ésta⁶¹.

El grado de progresión de la retinopatía durante el embarazo es controvertido^{62, 63}. Tanto Moloney como Price observaron desarrollo o avance de la retinopatía no proliferativa durante el embarazo, pero pocas pacientes llegaron a presentar retinopatía proliferativa y en la mayoría de ellas las lesiones regresaron tras el parto⁶⁴⁻⁶⁵.

Factores de riesgo de progresión asociados con el embarazo serían, según Jovanovic, la hipertensión, la hiperglucemia, la duración de la diabetes y el estado de la retina al principio de la gestación⁶⁶. Por el contrario, en caso de retinopatía proliferativa hay pruebas de que puede progresar, especialmente en los últimos meses de gestación, pudiendo ocasionar ceguera por hemorragia vítrea y desprendimiento de retina. Si la retinopatía ya ha sido fotocoagulada, el grado de evolución es menor⁶⁷.

La causa del potencial empeoramiento de la retinopatía proliferativa durante la gestación no está clara. Se ha sugerido en más de una ocasión que podría ser el control metabólico intenso, necesario por el correcto desarrollo del feto, el que provoca la lesión ocular⁶⁸.

El descenso brusco de las glucemias en pacientes con niveles previos muy altos, se acompañaría de mayor riesgo de evolución y esto sería cierto tanto en pacientes gestantes como en no gestantes⁶⁹. El tratamiento de las lesiones retinianas durante el embarazo es el mismo que fuera de éste; si existen imágenes sugestivas de ser tratadas por fotocoagulación no hay contraindicación ninguna para ello⁷⁰.

2.3.- Neuropatía

Es común tanto en las diabetes mellitus insulino dependientes como no insulino dependientes y puede ocurrir en pacientes relativamente jóvenes.

La forma más frecuentes es la neuropatía periférica, en la que se produce un trastorno sensorial que afecta nervios largos, sobre todo de dedos, manos y región toracoabdominal anterior y que se traduce en forma de parestesias. La neuropatía craneal afecta los pares tercero, sexto y séptimo y es de predominio motor. Finalmente, la neuropatía visceral se caracteriza por una disfunción del estómago, los intestinos y la vejiga.

Existen escasas referencias en la literatura sobre los posibles efectos adversos entre neuropatía diabética y embarazo. Aunque algunos autores refieren empeoramiento de la sintomatología, no existen datos consistentes que lo corroboren y, además a veces es complicado diferenciar los síntomas de la neuropatía y los de las molestias habituales en las embarazadas. Posiblemente, el cuadro que pueda presentar mayores problemas es el de la gastropatía, que puede ocasionar episodios de vómitos persistentes muy difíciles de controlar⁷¹.

2.4. – Coronariopatía.

La enfermedad coronaria difiere en las pacientes diabéticas en varios aspectos respecto a la población general.

Es más frecuente, más severa, ocurre en edades más jóvenes y es más habitual en mujeres. Una regla fácil de recordar, utilizada en la Joslin Clinic, es que: **“la edad de las arterias coronarias es igual a la edad cronológica más el número de años de la diabetes”**.

Existen pocas diabéticas con coronariopatía embarazadas en la literatura, pero la mortalidad es alta. Debido a su escaso número es difícil establecer el riesgo real, que depende de la gravedad de la lesión coronaria, se ha calculado entre el 60 y el 75 %.

Las mayorías de las muertes maternas en mujeres diabéticas se relaciona en la actualidad con patología cardíaca⁷².

IV.- INFLUENCIA DE LA DIABETES SOBRE LA GESTACIÓN.

Al contrario de lo que ocurre con las repercusiones fetales, las publicaciones referentes a las complicaciones en el curso de la gestación son relativamente escasas. Cousin, en una revisión de la literatura inglesa de los últimos 20 años realizada en 1988, encontró 93 artículos de los que sólo 24 incluían material relevante⁷³.

Se acepta, en general, que las complicaciones gestacionales son más frecuentes en pacientes diabéticas y más grave. Las publicaciones al respecto son en su mayoría retrospectiva, presentando diversos criterios de inclusión y hay pocos análisis comparativos con pacientes no diabéticas, lo que explica en parte la variabilidad en los resultados.

1. Amenaza de Parto Prematuro.

La amenaza de parto prematuro y el parto prematuro son clásicas complicaciones relacionadas con la diabetes. La incidencia varía tanto en relación con las poblaciones estudiadas como con la gravedad de la enfermedad⁷⁴.

La no distinción entre parto prematuro espontáneo e yatrogénico en muchas series, y una terapéutica no siempre igual al de las pacientes no diabéticas hacen difícil evaluar la incidencia real, aunque se calcula que es tres veces mayor que en gestantes no diabéticas⁷⁵.

El mecanismo por el cual la diabetes desencadena el parto es desconocido, pero existe una clara asociación con el grado de control metabólico materno. Además, otras complicaciones relacionadas con la alteración metabólica, como el hidramnios, la preeclampsia y las infecciones, también contribuyen a aumentar la incidencia⁷⁶. Asimismo, el mayor estrés a que son sometidas estas pacientes puede ser considerado como factor adyuvante.

La rotura prematura de membranas es una entidad íntimamente relacionada con el parto prematuro y puede ser la forma en que éste se inicie; sin embargo, no existen referencias concretas en la literatura respecto a su frecuencia en gestantes diabéticas.

El principal problema relacionado con la amenaza de parto prematuro en mujeres diabéticas es su tratamiento. Los fármacos más utilizados en nuestro medio, los betamiméticos, son excelentes uteroinhibidores, pero también actúan como sustancias contrarreguladoras. Elevan la glucemia sanguínea y aumentan los requerimientos de insulina⁷⁷⁻⁷⁸.

Si la capacidad de respuesta pancreática es suficiente, la glucemia se mantendrá dentro de límites normales. En caso contrario pueden provocar una intolerancia a los hidratos de carbono en pacientes que no la manifestaban previamente⁷⁹⁻⁸⁰, o bien desencadenar una cetoacidosis en gestantes diabéticas⁸¹⁻⁸².

Si bien no están formalmente contraindicados⁸³, deben ser considerados fármacos de segunda elección, siendo preferibles los inhibidores del calcio o los anti prostaglandínicos.

En caso de administrarse, ha de ser bajo un estricto control metabólico, compensado con insulina la hiperglucemia generada por los beta-adrenérgicos. Los corticoides, que se utilizan habitualmente en caso de riesgo de parto pretérmino para estimular la madurez fetal, pueden agravar el efecto betamimético⁸⁴.

En la revisión de Rodgers, la asociación de betamiméticos más corticoides fue la causa más frecuente de cetoacidosis, a pesar de que la mayoría de las pacientes se consideraban con buen control metabólico antes de la amenaza de parto prematuro³⁹

2. Hipertensión.

Los cuadros hipertensivos son más frecuentes en paciente diabéticas, aunque su número ha ido disminuyendo con los años. Antes de 1938, el 50 % de las D.M.I.D. presentaban preeclampsia, según White⁸⁵. El mejor control metabólico dentro y fuera de la gestación, con menor grado de afectación vascular renal, ha conseguido contener las cifras.

La incidencia de hipertensión se relaciona con el grado de control metabólico y con la severidad de la diabetes. Tanto en el caso de la hipertensión crónica como en la preeclampsia, la frecuencia parece ser similar en las diabetes gestacionales y en las pregestaciones, tipo B y C de White y mayores en los tipos D,F y R⁷³. En un reciente estudio prospectivo, Suhonen comparó la incidencia de cuadros hipertensivos en embarazadas con diabetes gestacional frente a un grupo control y tanto la hipertensión crónica como la preeclampsia fueron significativamente mayores en el primer grupo⁸⁶.

El mecanismo por el cual la diabetes desencadena hipertensión es, como en el caso de la amenaza de parto prematuro, desconocido; hecho, por otra

parte, nada extraño si tenemos en cuenta lo poco que sabemos sobre la fisiopatología de los procesos hipertensivos durante el embarazo.

Recientemente se ha sugerido que las placentas de las gestantes con hipertensión presentarían mayor contenido de glucógeno y mayor síntesis de éste. Este hallazgo, de confirmarse, resulta especialmente atractivo puesto que establece por primera vez una relación bioquímica entre ambos procesos ⁸⁷.

La asociación de hipertensión con diabetes multiplica los riesgos de ambas por lo que respecta al feto, sobre todo si se trata de preeclampsia. La posibilidad de muerte fetal intraútero obliga a mantener un estricto control del bienestar fetal, teniendo en cuenta, que en esta situación, el valor pronóstico de los métodos de control disminuye y un test no estresante reactivo no excluye una evolución negativa en las horas o los días siguientes.

Hay que recordar que la hipertensión ya fue incluida por Pedersen entre los factores de mal pronóstico de la gestación ⁸⁸

3. Hidramnios

La presencia de hidramnios leve o moderado es relativamente frecuente en la gestación diabética, según Lufkin 30 veces más que la población no diabética ⁸⁹.

Se calcula que está presente en el 5-25 % de los casos, aunque por la utilización de diferentes criterios diagnósticos es difícil cuantificarlo (74), siendo más frecuente en diabéticas pregestacionales que en diabéticas gestacionales (73).

Sobre su etiología se han barajado diversas hipótesis. No es secundario a un cambio en la proporción de glucosa o de otros solutos en líquido amniótico ⁹⁰, aunque se ha demostrado, mediante ultrasonidos, mayor eliminación de orina fetal ⁹¹. Se ha observado también una relación entre tamaño fetal e hidramnios, pero no tiene por qué ser una relación causal. Por una parte, la vinculación no

se observa en los macrosomas de madre no diabética y, por la otra, ambos proceso, macrosomía e hidramnios, son complicaciones de la enfermedad y se relacionan con un peor control metabólico(74).

El hidramnios, además de ser un signo de control metabólico insuficiente y, en muchas ocasiones, un indicador de macrosomía antes de ésta sea ecográficamente detectable, también puede ser el desencadenante de otras complicaciones, especialmente la amenaza de parto prematuro y la rotura prematura de membranas.

4. Infecciones

Las infecciones más usuales en gestantes diabéticas se localizan a nivel vaginal o urinario. Con frecuencia son asintomáticas y a veces la observación de un brusco empeoramiento en los perfiles glucémicos es la primer señal de éstas. No se ha demostrado que la incidencia de infecciones aumente con la severidad de la diabetes y no existen análisis comparativos en la literatura con gestantes no diabéticas(73).

Así como las vaginitis o las cistitis tienen poca trascendencia, la pielonefritis, uno de los signos de mal pronóstico del embarazo de Pederson, se asocia con una mayor índice de morbimortalidad perinatal⁸⁸.

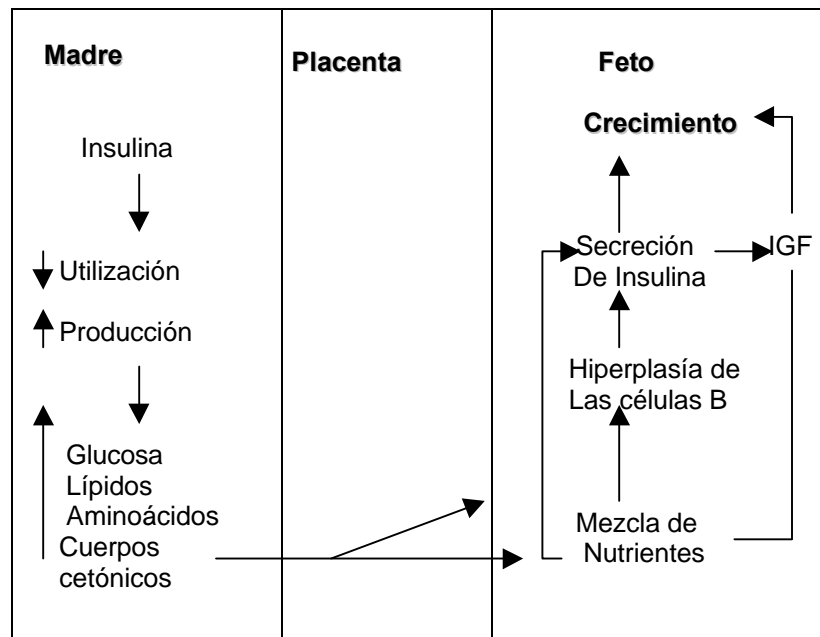
Puede ser responsable del desencadenamiento del parto prematuro, por estímulo directo de la contractilidad uterina o mediante la colonización de la cavidad amniótica. Esta última eventualidad puede provocar primero corioamnionitis y finalmente sepsis fetal y/o materna.

V.- INFLUENCIA DE LA DIABETES SOBRE EL EMBRIÓN Y EL FETO

Para que el feto se desarrolle normalmente intraútero es preciso que la madre le proporcione, a lo largo de toda la gestación, sustancias nutrientes en cantidades adecuadas y de manera continuada.

El hijo de madre diabética (H.M.D.) crece en un ambiente metabólico alterado. La madre le transfiere, por la placenta, grandes cantidades de glucosa y también de lípidos y aminoácidos, que estimulan el páncreas fetal ocasionando hiperplasia de las células B y un consiguiente incremento en la producción de insulina⁹². El hiperinsulinismo es el responsable, directo o indirecto, de la mayoría de alteraciones que se observan en estos fetos, especialmente de las más características: La macrosomía y la hiperglucemia (Fig.V.-1).

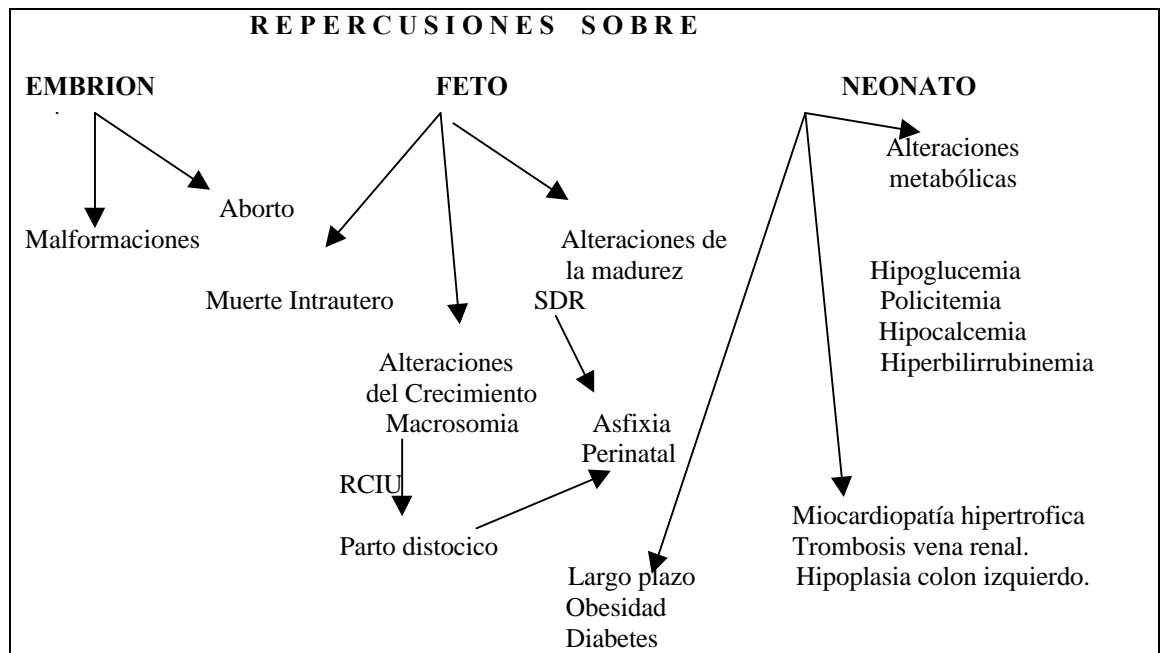
Fig. V – 1.- Fisiopatología de la fetopatía diabética. Teoría de Pedersen modificada por Freinke. (De Freinkel N, Banting lecture. On pregnancy and progeny. Diabetes 1980;29:1023).



El H.M.D. sufre alteraciones como consecuencia de la enfermedad materna a lo largo de todo el embarazo.

Según el momento en que aparecen hablaremos de **embriopatía diabética** en la primer mitad (aborto y malformaciones congénitas) y **fetopatía diabética** en la segunda mitad (alteraciones del crecimiento, de la madurez, del metabolismo, sufrimiento y muerte fetal). (Fig.V-2)

Fig. V – 2.- Repercusiones de la diabetes sobre el embrión y el feto



1.- Aborto

Su incidencia real es desconocida, recogiendo en la literatura cifras que oscilan entre el 6 y 29 %⁹³. Muchos de estos artículos están sesgados porque son revisiones retrospectivas sin grupo control o no recogen los abortos precoces, producidos antes de que la gestante realice la primer visita al obstetra.

Minodovnik observó, en un estudio prospectivo, mayor frecuencia que en gestantes no diabéticas⁹⁴. Sin embargo, en un análisis multicéntrico del National Institute of Child Health and Human Development se encontró una incidencia del 15 % de la población control⁹⁵, y Kalter, en una extensa revisión que incluye 36 años, concluyó que la incidencia era similar a la de la población no diabética, alrededor del 10 %⁹⁶.

Los mecanismos desencadenantes del aborto pueden ser varios. Es probable que se produzcan alteraciones vasculares en la placenta o el lecho placentario que dificulten la correcta nutrición y el desarrollo del embrión (74). Se ha encontrado un descenso en los niveles de magnesio en sangre materna⁹⁷, pero como éste también desciende cuando el control metabólico es insatisfactorio⁹⁸, la relación entre hipomagnesemia y aborto puede ser espúrea. También es probable que un alto porcentaje de huevos abortivos contenga anomalías estructurales importantes, especialmente teniendo en cuenta la mayor probabilidad de malformaciones congénitas en los H.M.D.

Existe, eso sí, una relación entre aborto y control metabólico en el período periconcepcional, de manera que la frecuencia aumenta cuando los niveles de HbA, están elevados⁹⁹.

2.- Malformaciones Congénitas.

Al disminuir de manera importante la prematuridad severa y el distrés respiratorio, las malformaciones han ido adquiriendo relevancia como causa de muerte fetal o neonatal. Así, en 1980 se consideraban las responsables del 50 % de la mortalidad perinatal ¹⁰⁰ y en la actualidad son las primeras en muchos centros. La frecuencia de malformaciones se calcula entre 2 y 4 veces mayor que la de la población de referencia, con valores variables según las poblaciones estudiadas¹⁰¹⁻¹⁰².

Tabla 2- I .- Incidencia de malformaciones fetales mayores en hijo de madre diabética (HMD).

Localidad	Autor	Número	Porcentaje
Estocolmo	Hanson, 1990	10/532	1.9
Nottingham	Gregory, 1992	3/139	2.2
Francia	G/Dgroup, 1991	9/208	4.3
París	Tchobroustsky,1991	22/389	5.5
Copenhague	Pedersen, 1964	44/791	5.6
Dublin	Drury, 1977	34/558	6.1
Los Angeles	Gabbe, 1977	19/260	7.3
Boston	Greene , 1971	32/432	7.4
Birmingham	Soler, 1976	44/585	7.5
Helsinki	Ylinen, 1984	11/142	7.7
Chicago	Simpson, 1983	9/106	8.5
Boston	Kitxmilller, 1978	13/137	9.5
Cincinnati	Ballard, 1984	19/196	9.7
TOTAL		269/4.475	6.0

Miller refiere una incidencia de hasta el 22.4% de malformaciones mayores cuando la Hemoglobina-Glucosilada supera el 8.5% al final del primer trimestre¹⁰³ y Rosen halla el 18.7 % de malformaciones menores en hijos de madre diabética¹⁰⁴.

En un análisis prospectivo llevado a cabo durante 27 años en el Rigshospitalet de Copenhague, donde se recogen 2.632 H.M.D., se observó que:

a) en los últimos 10 años las malformaciones congénitas mayores disminuyeron significativamente en los H.M.D. insulino dependientes, no encontrándose diferencias con la población no diabética;

b) sin embargo, las malformaciones mayores mortales continúan siendo mayores que las de la población control;

c) la incidencia de malformaciones menores no ha variado ni difiere de la población de referencia, y

d) la frecuencia de malformaciones en los hijos de madre con diabetes no insulino dependientes no se ha modificado con los años ni es distinta de la población control⁸⁸.

No existen malformaciones específicas de la diabetes, aunque la regresión caudal, es mucho más frecuente en ésta que en otras patologías, haya sido erróneamente considerada como patognomónica.

La distribución de las lesiones es multiorgánica, Tabla 4.2 y los datos de la literatura sugieren que son indistinguibles de las generadas por otras causas ambientales¹⁰⁵.

Las más frecuentes son las malformaciones cardíacas, seguidas de las del sistema nervioso central y las esqueléticas¹⁰²

Entre los diversos factores etiológicos, que se han invocado, parece que los genéticos, los vasculares o la insulina no tienen un papel relevante. La insulina es teratógena en experimentación animal, pero no se ha demostrado que ocurra igual en el ser humano¹⁰⁶, especialmente porque el paso transplacentario de la misma está muy limitado¹⁰⁷.

Tabla 2- II.- Malformaciones fetales más frecuentes en hijos de madre diabética. (HMD).

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	ESQUELETICAS	GASTROINTESTINALES
Anencefalia Acrania Meningocele Mielomeningocele Arrinencefalia Microcefalia Holoprosencfalia	Hipoplasia/agenesia sacra Hipoplasia de extremidades Pies equinovaros.	Atresia anorrectal Hipoplasia del colon izquierdo Fístula traqueoesofágica Atresia duodenal Divertículo de Meckel Enfermedad de Hirschsprung
	RENALES	OTRAS
	Agenesia renal Riñón multiquístico Uréter doble Hidronefrosis	Arteria umbilical única.

La mayoría de los hallazgos apuntan hacia las alteraciones metabólicas como responsables de las malformaciones¹⁰⁸. Si bien la hipoglucemia es teratógena in vivo e in vitro en animales de experimentación¹⁰⁹⁻¹¹⁰, no se ha comprobado asociación en fetos humanos. Es más, el Diabetes in Early Pregnancy Study no mostró relación entre hipoglucemia materna y anomalías congénitas¹¹¹

Kitzmilller no encontró mayor incidencia de malformaciones en pacientes atendidas en la etapa periconcepcional, a pesar de que el 20 % de ellas tuvieron tres o más episodios de hipoglucemia durante el período de la organogénesis¹¹². Por el contrario se ha mostrado una conexión entre hiperglucemia y tasa de malformaciones congénitas en el embrión.

Se ha observado una relación positiva entre la Hb glicosilada en el primer trimestre y la presencia de malformaciones mayores¹¹³ (101,111), por lo que se considera principal factor teratógeno en la actualidad¹¹⁴. El tipo de malformación producida depende del momento en que se inicie la hiperglucemia.

En animales de experimentación se ha demostrado que el efecto de la hiperglucemia es dependiente de los niveles de D-glucosa. En embriones de rata, concentraciones dos veces superiores a lo normal produjeron el 29% de malformaciones congénitas, mientras que concentraciones seis veces superiores a la habitual ocasionaron el 100% de alteraciones¹¹⁵.

Otras consecuencias de la hiperglucemia pueden intervenir en la génesis de las malformaciones, como el déficit de ácido araquidónico, la acumulación de sorbitol o la deficiencia de mioinositol¹¹⁴. El tipo de malformación producida depende del momento en que se inicie la hiperglucemia.

En ratas, en el día 10 de gestación se generan principalmente defectos del tubo neural, en el día 11 cardíacos y a partir del día 12 no se producen malformaciones. Además, es preciso que exista suficiente tiempo de exposición al teratógeno.

Recientemente, Erikson ha sugerido que, al menos en parte, la D-glucosa puede producir malformaciones mediante la generación de radicales libres del oxígeno, ya que la adición de superóxido-dismutasa al medio de cultivo ejerce un efecto protector in vitro.

Otros factores invocados de los que no se han aportado datos relevantes hasta la fecha son niveles anormales de glucosaminoglucanos, de metales o los inhibidores de los insulin-like growth factors¹¹⁴

3.- Muerte Fetal.

La muerte intraútero en las D.M.I.D. es cada vez menos frecuente. Ha descendido desde cifras del 20 % en los años treinta y cuarenta hasta porcentajes menores al 3 % en la actualidad¹¹⁶. Sin embargo continúa siendo mayor que en gestante no diabéticas. En un estudio poblacional realizado en Washington en 1985, se observó una incidencia 9 veces mayor que la de la población control¹¹⁷.

Por supuesto, es una de las complicaciones más temidas, tanto por lo irreversible de la situación como por la dificultad de identificar a los fetos que se encuentran en un estado de peligro inminente. Prueba del temor y la impotencia clínica que provoca era la política mantenida hasta hace pocos años de inducción sistemática de las diabetes con vasculopatía a partir de la 35 semana para evitar la pérdida fetal.

La muerte intraútero se observa con más frecuencia en el tercer trimestre, en pacientes con mal control metabólico y fetopatía, aunque cuando se asocian vasculopatía y preeclampsia, el óbito puede ser más precoz. No existen signos premonitorios y puede presentarse en fetos con registros cardiotocográficos normales en los días anteriores¹¹⁸.

Su etiología es desconocida, pero se supone que se debe a alteraciones intensas de la glucemia en el feto tanto hipo como hiperglucemia, o a hipoxia fetal.

La mayor incidencia en casos de preeclampsia y la observación de focos de eritropoyesis extramedular en estos fetos apoyarían la segunda opción,¹¹² habiéndose detectado por cordocentesis policitemia y acidosis concomitantes¹¹⁹.

El intercambio de oxígeno a nivel útero placentario puede estar mermado por diversas vías. En mujeres con vasculopatía o preeclampsia hay una lesión vascular directa, mientras que en casos de cetoacidosis la corriente sanguínea disminuye como consecuencia de la hipotensión y la hipovolemia generada.

La hiperinsulinemia, directa o indirectamente, cuando ha causado macrosomía, puede aumentar el metabolismo del feto y sus necesidades de oxígeno. En esta situación, la aparición de factores que disminuyan su aporte a nivel intervelllosos, como la preeclampsia, la vasculopatía, la hiperglucemia o la cetoacidosis, puede ser los desencadenantes directos de la muerte fetal (117).

4.- Alteraciones del Crecimiento.

En pacientes con alteraciones vasculares pueden verse recién nacidos con retraso de crecimiento, pero la alteración más característica de los H.M.D. es la **Macrosomía**.

Se entiende como tal el peso situado por encima del percentil 90 para la edad gestacional. Esta definición, que es aceptada más generalmente, no es la única utilizada. Algunos autores sólo hablan de macrosomas con pesos superiores a los 4.000, 4.100o 4.500 gr, otros utilizan los 4.000 gr para los fetos a término y reservan las tablas de percentiles para los prematuros.

Esta disparidad favorece que las incidencias de macrosomía , reflejadas en la literatura sean muy variables. Oscilan, en general, entre el 10 y el 40 %, dependiendo de la población los criterios y la curva de pesos utilizada y el nivel de control metabólico materno a lo largo de la gestación. Sin embargo, las tasas pueden ser muy diferentes.

Mientras Jovanovic, en un grupo de 52 diabetes pregestacionales bien controladas, refiere una incidencia del 0 %¹²⁰; en la Joslin Clinic tienen aproximadamente el 50 % en las clases B a R de White¹²¹.

Allen fue el primero en relacionar la diabetes mellitus con recién nacidos de tamaño mayor al esperado para la edad gestacional¹²², cuyo aspecto general describió con notable acierto Facquhar en 1959: ”

“Es rollizo, lustoso, cubierto por abundante vérmix caseosa, con aspecto pletórico y con cara de luna llena”.

El cordón umbilical y la placenta rayan el gigantismo. Da la impresión de estar tan harto de la comida y el agua que un anfitrión insistente le ha hecho engullir, y que solo desea paz para poder recuperarse de sus excesos”¹²³.

Los H.M.D. no sólo tienen un tamaño mayor, sino también una composición corporal alterada, con disminución del contenido de agua corporal y aumento del espesor de la grasa subcutánea, por hiperplasia e hipertrofia de los adipositos. Durante las 12 últimas semanas de la gestación incorporan aproximadamente 500g de grasa; los hijos de madre diabética incrementan sus depósitos un 50 o 60 % más¹²⁴.

El peso, aunque es lo más llamativo, no es el principal problema del macrosoma hijo de diabética. No sólo es un feto grande, sino que esto le ocasiona mayores requerimientos de principios inmediatos y de oxígeno para mantener su metabolismo, por lo que es más fácil que entre en situación de déficit relativo (Hipoxia crónica); tiene un metabolismo alterado, que se manifiesta tras el nacimiento con los trastornos característicos; posee menor capacidad de adaptación a la vida extrauterina y a las situaciones de estrés. La macrosomía del HMD sería importante no tanto por sí mismo, sino porque es la manifestación de una profunda alteración fetal.

Por otra parte, la clasificación de los H.M.D. en macrosomas y no macrosomas, aunque útil desde el punto de vista clínico, es en realidad artificial y potencialmente desorientadora. Es artificial porque cada autor puede establecer el límite de normalidad donde crea más conveniente e induce a confusión porque puede hacer creer que sólo los recién nacidos clasificados como macrosomas están afectados por la alteración metabólica materna. En realidad, la curva de peso de los HMD tiene una distribución normal, pero se halla desplazada hacia la derecha, lo que sugiere que, sea cual sea el peso real, los hijos de diabética crecen por encima de lo que teóricamente les correspondería.¹²⁵.

Pederson, en un estudio realizado en 1954 sobre 244 casos, observó que los hijos de diabética pesaron un promedio de 500gr.más que los de mujeres normales. En una revisión posterior del mismo autor, el incremento medio de peso estaba entre 100 y 250 gr. La disminución en el exceso de peso con el paso de los años puede explicarse por un mejor control de la metabolopatía materna. Cuando se desglosaron según la clasificación de White, se observó que los macrosomas se concentraban en las clases A, B, C y D, con descenso de peso en la clase F.

En una serie más larga, de 1.809 neonatos nacidos entre 1952 y 1971, revisada por Gödell, el exceso de peso de los neonatos de madre diabética respecto a los normales fue de 500-600gr, encontrándose también una reducción de pesos en la clase F o en pacientes con toxemia grave¹²⁶.

La altura es también mayor en los hijos de diabética, pero parece que es consecuencia directa del aumento de peso, no de la alteración metabólica materna, ya que la relación peso/estatura se mantiene. Además Osler, estudiando la longitud de los huesos largos en las radiografías, observó incluso un menor tamaño medio de las diáfisis tibial y femoral en neonatos de madres diabéticas comparados con otros normales de su mismo peso¹²⁶

5. - Alteraciones de la Maduración.

Hasta hace pocos años, el síndrome de distrés respiratorio era relativamente frecuente en diabéticas, siendo una de las principales causas de muerte en los recién nacidos prematuros. En, 1959, Gellis calculó que los HMD tenían un riesgo 23 veces mayor de presentar un síndrome de distrés respiratorio, con una incidencia global en su población del 33%¹²⁷.

Sin embargo, no tuvo en cuenta otros factores distintos de la diabetes que pueden afectar la madurez pulmonar, como el peso al nacimiento, la vía de parto o la asfixia perinatal. A lo largo de los años, a medida que ha mejorado el grado de control metabólico de las gestantes diabéticas, las cifras publicadas han ido descendiendo hasta situarse entre el 0 y el 2.7 %¹²⁸.

La casi desaparición de la patología debe atribuirse precisamente al mejor estado metabólico materno, puesto que in vitro se demuestra la alteración en la síntesis de surfactante en presencia de insulina. La interferencia puede producirse a diversos niveles, actuando directamente sobre el neumocito, sobre el glucógeno utilizado con sustrato, o inhibiendo el efecto estimulador de los glucocorticoides¹²⁸.

6.- Complicaciones Intraparto.

Las gestantes portadoras de un macrosoma tienen mayor incidencia de desproporción pelvicocefálica y es más frecuente que el parto finalice por cesárea¹²⁹.

El período de dilatación es también más largo, sobre todo en primíparas y es más común la necesidad de oxitocina para estimular las contracciones que en mujeres con fetos de peso normal¹³⁰

Los macrosomas tienen mayor probabilidad de presentar distocias intraparto y asfixia perinatal. Se ha calculado que el riesgo de distocia de hombros en los H.M.D. de más de 4.000 gr. es del 31 %¹³¹.

7.- Metabolopatía .

El parto es un momento conflictivo para el H.M.D. no sólo por el problema de tamaño, sino también porque se rompe la relación establecida con la placenta y la madre, que aseguraban un adecuado aporte de nutrientes y ayudaban a mantener el metabolismo fetal.

La metabolopatía diabética no está causada directamente por la macrosomía, pero sí íntimamente ligada a ella, ya que ambas son manifestaciones de un mismo trastorno y en los macrosomas la clínica metabólica es más florida.

La hipoglucemia es la complicación metabólica más frecuente y mejor documentada. Acostumbra a producirse en las primeras 48 horas de vida, en general en las 3 primeras. Se debe, en parte, a los altos niveles de insulina producidos por el feto, que consume más glucosa de lo normal y en parte, al déficit de producción de glucosa endógena.

El feto tiene grandes reservas de glucógeno en hígado o corazón¹³², pero no es capaz de utilizarlas, ya que tanto la glucogenólisis como la neoglucogénesis están disminuidas. También pueden contribuir a producir hipoglucemia, la hiperglucemia materna durante el parto¹³³.

La hipoglucemia es, con frecuencia, asintomática y persistente. Si no es adecuadamente diagnosticada y corregida puede dejar secuelas irreversibles en órganos como el cerebro que carece de reservas de glucosas para mantener la función celular.

La policitemia es debida a eritropoyesis aumentada, en respuesta a hipoxia fetal crónica o por acción directa de la insulina¹³⁴. La clínica es secundaria al aumento de viscosidad sanguínea. Hay incremento de resistencias periféricas con disminución del gasto cardíaco, pudiendo verse en los casos más severos cuadros de insuficiencia cardíaca congestiva o de disfunción cerebral. Indudablemente, los grandes macrosomas son los que con mayor frecuencia presentan otras complicaciones asociadas, pero la metabolopatía no se produce únicamente en ellos, sino también en otros recién nacidos catalogados como normales. De hecho, en muchas series es más frecuente la hipoglucemia que la macrosomía.

La hipoglucemia neonatal se asocia no sólo con el exceso de peso fetal, sino especialmente con el control metabólico previo de la madre, muy concretamente con el control durante el parto. Cifras de glucemia intraparto mayores de 120 mg/dl incrementan el riesgo de hipoglucemia neonatal¹³⁵. Por eso se recomienda un control estricto, con administración continua de glucosa por vía intravenosa, glucemias capilares horarias y administración de insulina en perfusión continua para mantener a la madre en situación euglucemia.

8. - Otras complicaciones.

Las complicaciones no se limitan a las primeras épocas de la vida, sino que se manifiestan también a largo plazo. Los H.M.D. tienen mayor riesgo de ser obesos y de presentar ellos mismos diabetes.

En un estudio epidemiológico en los indios Pima, se observó que los hijos de madres que habían presentado diabetes gestacional tenían entre dos y tres veces más probabilidades de ser obesos en la edad adulta que los hijos de mujeres normales o que desarrollaron la diabetes después del parto¹³⁶.

La intolerancia a la glucosa también es mayor en los hijos de madre diabética que en los de madre no diabética, siendo más frecuente en los descendientes de D.M.N.I.D. que en los de D.M.I.D.

En los recién nacidos de madres con diabetes gestacional está incrementado el riesgo de tener una diabetes cuando sean adultos¹³⁷.

Dorner ha relacionado también la diabetes gestacional con la aparición de D.M.I.D. en el niño ¹³⁸ y ha especulado con que el mejor tratamiento de las diabéticas embarazadas, con la consiguiente disminución de hiperinsulinismo en el feto, podría ser uno de los mecanismos responsables del descenso de diabetes infantil observada en Berlín en la pasada década¹³⁹.

Diversas publicaciones refieren mayor frecuencia de déficit neurológico en los hijos de madre diabética. Puede estar justificado en parte por la incidencia de prematuridad importante, distocias intraparto, sufrimiento fetal y alteraciones metabólicas. Stehbens comunicó una relación entre déficit intelectual y peso al nacimiento o cetonuria materna durante el embarazo¹⁴⁰, aunque Perssons no pudo confirmar dichas asociaciones¹⁴¹.

VI.- CONTROL FETAL EN GESTACIÓN DIABÉTICA.

Las gestantes diabéticas, necesitan aumentar el control tanto de la madre como del feto, a causa de la mayor morbilidad y mortalidad que existe para ambos¹⁴². La intolerancia a los hidratos de carbono es un factor de riesgo que puede estar presente antes del embarazo o desarrollarse durante el mismo.

La diabetes gestacional complica aproximadamente el 3 % de los todos los embarazos¹⁴³, mientras que la incidencia de la diabetes tipo I (insulino-dependiente) y embarazo es del 0.1+0.5 % según Gabbe¹⁴⁴

1.- Control de Glucemia.

Durante las últimas décadas, el control adecuado de la glucemia materna ha sido el factor predominante que ha determinado un mejor resultado fetal y una disminución de la mortalidad perinatal en los casos de Diabetes.

Aunque los niveles de glucemia no proporcionan una información directa sobre el estado del feto, en las embarazadas diabéticas bien controladas sin complicaciones vasculares raras veces se observan resultados anormales en las pruebas sobre el estado del feto¹⁴⁵. La normogluemia lograda con una monitorización intensiva y la terapéutica dietética estricta, si es necesario completada con insulina, pueden prevenir la macrosomía.

Los niveles elevados de glucemia y de HbA1C en el tercer trimestre de la estación, tal y como se observan en las embarazadas mal controladas, se asocian con un mayor riesgo de muerte intrauterina, así como de mortalidad y morbilidad perinatales¹⁴⁶⁻¹⁴⁷.

2.- Control de los Movimientos Fetales.

Además de la exploración física de la mujer embarazada para valorar el crecimiento y la posición del feto, una indicación clínica muy importante sobre el estado de éste es la percepción de sus movimientos por parte de la madre.

Una disminución súbita en el número de movimientos puede indicar que existe un grave compromiso del feto, o incluso su muerte inminente. Los métodos para documentar la actividad del feto incluyen el uso de un tocodinamómetro y la visualización de los movimientos fetales con ecografía de tiempo real. Sadovsky y Yaffe han propuesto un “ registro diario de los movimientos fetales”, emplear en los embarazos de alto riesgo¹⁴⁸

En la actualidad, el clínico tiende a confiar más en los resultados de las pruebas prenatales de Frecuencia Cardíaca Fetal, pero no hay duda de que cuando la madre informa que ha cambiado la percepción de los movimientos fetales, ello debe constituir un motivo de alarma por el médico e inducirle a practicar otras pruebas y si es necesario a emprender las acciones que sean pertinentes.

3.- Registro de la Frecuencia Cardíaca Fetal Anteparto.

Desde la primera comunicación sobre cardiotocografía en 1969¹⁴⁹, la monitorización de la frecuencia cardíaca fetal se ha convertido en la base del control fetal, especialmente en los embarazos de alto riesgo.

Se dice que la prueba es reactiva (lo que indica un feto sano) cuando se presentan al menos 2 aceleraciones durante 20 minutos de monitorización.

La aceleración es la respuesta usual a los movimientos fetales. Generalmente se cataloga así cuando su duración es superior a 15 segundos y aumenta más de 15 latidos sobre el nivel basal de frecuencia cardíaca¹⁵⁰. No está muy claro si las diferencias en los niveles de glucemia causan alteraciones en el patrón de frecuencia cardíaca fetal. Holden y cols, observaron un aumento significativo de la actividad fetal cuando la glucemia era inferior a 3.3 mmol.¹⁵¹

No hay acuerdo acerca de cuando debe comenzarse la monitorización regular en los embarazos de diabéticas sin complicaciones. En las gestantes insulino-dependientes sin hipertensión, Lagrew y col. Han recomendado recientemente iniciar las pruebas de la F.C.F. AP a las 32 semanas de gestación, debido a que el riesgo de compromiso fetal antes de esa época parece ser escaso¹⁵².

Esta fecha quizá sea algo precoz si el control de la diabetes materna ha sido adecuado y el feto se está desarrollando normalmente.

4.- Control Ecográfico.

La ecografía constituye el método más fiable para valorar la edad gestacional durante las primeras fases del embarazo y para seguir el crecimiento del feto. También constituye una prueba valiosa para detectar malformaciones fetales.

En los embarazos complicados con diabetes, la ecografía es especialmente útil para diagnosticar la macrosomía fetal y detectar precozmente polihidramnios.

En éste último hay mayor riesgo de rotura prematura de membranas, parto prematuro, desprendimiento prematuro de placenta y prolapso de cordón; además, está aumentada la incidencia de malformaciones congénitas. Sin embargo, la mayoría de los hijos de madres diabéticas son anatómicamente normales. Aunque el polihidramnios es más frecuente en las gestantes diabéticas, no es fiable recurrir a la medición del líquido amniótico como prueba para diagnosticar la diabetes en una población de alto riesgo.¹⁵³

No existe unanimidad respecto a la frecuencia con que debe practicarse la ecografía. Es aconsejable realizar determinaciones con regularidad, que se iniciarán en una fase temprana del embarazo. Las mediciones sistemáticas de los perímetros abdominales, cefálico y de la longitud del fémur proporcionan datos útiles acerca del patrón de crecimiento fetal.

5.- Puntuación Perfil Biofísico Fetal .

La puntuación del perfil biofísico (P.P.B.) se ha desarrollado con el fin de valorar más correctamente el estado del feto mediante la comparación de cinco variables biofísicas:

- Movimientos respiratorios y corporales del feto
- Tono fetal
- Volumen del líquido
- Reactividad de la Frecuencia Cardíaca Fetal (prueba no estresante).

Manning y cols. han estudiado la P.P.B. en un numeroso grupo de embarazos de alto riesgo. La mortalidad perinatal aumentaba al disminuir la puntuación del perfil biofísico.

En un estudio, 3 de 8 fetos estructuralmente normales, que nacieron muertos en el plazo de 7 días después de haber practicado una P.P.B. con resultados normales, procedían de embarazos complicados con diabetes. Los 3 fetos habían presentado variables ecográficas normales, por lo que se había omitido la monitorización de la F.C.F.A.P.¹⁵⁴ Aunque en número limitado, estos accidentes inadvertidos hacen pensar que la determinación de la F.C.F.A.P. debiera formar parte de la P.P.B.

No existe todavía acuerdo acerca de las posibles ventajas de la P.P.B. sobre la F.C.F.A.P. En la investigación de Golde y cols. La P.P.B. no añadía más datos sobre el estado fetal en los embarazos diabéticos si el patrón de la F.C.F. era reactivo. La P.P.B. y la F.C.F.A.P. permitían predecir el bienestar fetal¹⁵⁵. Asimismo, en el trabajo de Johnson y cols, no pudo demostrarse ventaja alguna de la P.P.B. sobre la F.C.F.A.P. en la valoración del estado fetal, aunque los autores llegaron a la conclusión de que el bajo porcentaje de intervenciones innecesarias al aplicar la P.P.B. constituye una experiencia positiva¹⁵⁶. A pesar de que la especificidad es adecuada el valor predictivo de una P.P.B. anormal y la sensibilidad para las diversas variables en el resultado fetal y neonatal son generalmente mediocres¹⁵⁷.

6.- Velocimetría Doppler.

La velocimetría mediante técnica Doppler se emplea para valorar los patrones del flujo, preferiblemente combinada con la determinación de la resistencia vascular en la circulación uteroplacentaria.

Su aplicación puede ser muy útil en los embarazos de diabéticas, en los cuales hay mayor riesgo de que aparezca patología vascular uteroplacentaria, preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado. En las mujeres diabéticas, la resistencia vascular de la arteria umbilical suele disminuir significativamente en el transcurso del embarazo.

Los índices de resistencia son comparables a los observados en mujeres no diabéticas y se encuentran dentro de los márgenes descritos para estas últimas^{158, 159}. Zimmermans y cols, al estudiar la resistencia vascular umbilical, no pudieron predecir la existencia de macrosomía ni de otros tipos de morbilidad propios de la diabetes. Se desconoce si la vasculopatía materna desempeña algún papel en la vascularización uteroplacentaria.

Se recomienda practicar la velocimetría Doppler para el control fetal prenatal en los casos en que hay mayor riesgo de sufrimiento fetal, que probablemente es más frecuente en los embarazos de diabéticas¹⁶⁰. No se aconseja para la detección de poblaciones de alto riesgo sin seleccionar, con el fin de descubrir la presencia de diabetes mellitus.

VII.- ESTUDIO DE LOS ESTADOS DE COMPORTAMIENTO FETAL.

1.- ESTADOS DE COMPORTAMIENTO FETAL

La evolución experimentada por la Obstetricia en las últimas décadas, al menos en los países desarrollados (mediante el desarrollo de mejoras en las técnicas de diagnóstico de la condición de bienestar fetal), ha permitido avanzar en el conocimiento de la fisiología fetal.

El estudio de los estados de comportamiento del feto supone un notable avance en este sentido aunque en estos momentos los conocimientos que se poseen en este campo son aún parciales e insuficientes.

Las primeras referencias a la existencia de diferentes estados de comportamiento en la exploración neurológica del recién nacido (R.N.) fueron realizadas por Prechtl y Beintema en 1964 y su clasificación en cinco estados diferentes ha alcanzado una gran aceptación¹⁶¹. Pero las variables que permitían describir estos diferentes estados en el R.N. no fueron fáciles de evaluar en el feto humano dada la evidente dificultad para colocar electrodos en el cortex o en los ojos fetales de forma tal que, hasta comienzos de los años ochenta no fue posible demostrar la existencia de estos estados de comportamiento durante el periodo de vida intrauterina.

De Haan y cols¹⁶² encontraron que podían distinguir los estados de reposo y actividad en los recién nacidos analizando sólo las características de la frecuencia cardíaca. Tanto la frecuencia cardíaca basal, como la variabilidad experimentaban un incremento significativo en las fases de actividad del recién nacido en relación con los valores que presentaban en la fase de reposo.

Van Geijn y cols¹⁶³ utilizando registros poligráficos en recién nacidos encontraron que diversos índices de la frecuencia cardíaca (Intervalo R - R, variabilidad a largo plazo) estaban estrechamente relacionados con los estados de conducta neonatal.

Timor-Tritsch y cols¹⁶⁴ en 1978 intentaron identificar estados de comportamiento fetal mediante el análisis de los cambios en la F.C.F. basal y en la variabilidad de esta, relacionándolos con la presencia o ausencia de movimientos fetales. Estudiaron para ello 16 fetos de edades gestacionales comprendidas entre 38 y 40 semanas.

Distinguieron tres estados de comportamiento: **Reposo, Actividad y un Estado Intermedio**, en función de la mayor o menor actividad somática fetal y comprobaron que cada estado presentaba un patrón de F.C.F. distinguible de los otros. En investigaciones posteriores incluyeron una tercera variable: los movimientos respiratorios fetales¹⁶⁵ (movimientos repetitivos de ascenso y descenso de la pared torácica). Pudieron comprobar que estos eran significativamente más regulares en el estado de reposo que en los de no reposo, sin embargo dado que los movimientos respiratorios no estaban presentes siempre, los resultados no fueron concluyentes.

Junge¹⁶⁶, estudió la F.C.F. y los movimientos fetales durante sesiones de 8 horas en gestaciones próximas al término y postérmino y comparó los resultados con los obtenidos en recién nacidos. Aplicó la clasificación de Prechtl de estados de conducta pero agrupando los estados 3,4 y 5 en una sola categoría. Comprobó que en los fetos de más de 40 semanas (postérmino) la distribución del tiempo entre los diferentes estados de comportamiento era similar a la de los recién nacidos.

Sin embargo, dado que tanto la F.C.F. como la variabilidad de esta están en parte condicionadas por la movilidad fetal, es posible que los estados de comportamiento intrauterinos definidos sobre la base de las características de la F.C.F. y de los movimientos fetales, no constituyan verdaderos estados de comportamiento sino simplemente variaciones más o menos cíclicas en la actividad fetal.

En 1981 Bots y cols¹⁶⁷ utilizando ecografía en tiempo real, describieron por primera vez la existencia de movimientos oculares en los fetos humanos. Relacionando la ausencia o presencia de movimientos oculares y las características de estos con el trazado cardiotocográfico establecen la posibilidad de distinguir entre sueño REM y no REM.

En 1982 se produce un avance importante al conseguir Nijhuis y cols¹⁶⁸, detectar y definir la existencia de cuatro estados de comportamiento fetal análogos a cuatro de los cinco revisados y descritos por Prechtl en neonatos, en 1974¹⁶⁹. Estos estados de comportamiento están presentes únicamente después de las 36 semanas de gestación. Antes de que se alcance esta edad gestacional las variables que los caracterizan se modifican de forma cíclica e independiente de forma que es imposible reconocer un estado de comportamiento determinado.

Los conocimientos sobre la relación existente entre los estados de comportamiento fetal y la estructura del S.N.C. son en estos momentos muy deficitarios. Así mismo se sabe muy poco acerca de las diferencias de comportamiento entre los fetos pretérmino y los a término.

Los **estados de comportamiento** en el RN se **definen** como una combinación de variables fisiológicas y conductuales (por ejemplo: ojos cerrados, ausencia de movimientos corporales y respiración regular) que se mantienen estables durante un tiempo determinado, que se repite secuencialmente, y que puede reconocerse de forma similar en todos los infantes (Prechtl 1969).

El concepto de “**estado de comportamiento**” se ha usado como una categorización descriptiva del comportamiento.

Un “**estado de comportamiento**” en concreto reflejaría una forma de respuesta particular del sistema nervioso central del feto a término o del RN (Prechtl 1974).

Las características de comportamiento utilizadas para describir y definir un estado de comportamiento se denominan “**criterios de estado**”, por ejemplo: ojos abiertos, respiración regular.

Existen otros fenómenos relacionados con determinados estados pero que no siempre están presentes como por ejemplo la regularidad de la actividad respiratoria fetal, o los movimientos de la boca y se denominan “**estados concomitantes**”.

Nijhuis y cols definen cuatro estados de comportamiento fetal similares a los previamente descritos por Prechtl y cols en el RN.

- Estado 1 o de sueño tranquilo.
- Estado 2 o de sueño activo.
- Estado 3 o de vigilia inactiva.
- Estado 4 o de vigilia activa.

Para indicar que los criterios utilizados para la valoración intraútero son diferentes se añade el subfijo "F".

1.1.- Estado F1. Sueño tranquilo

Estado de tranquilidad que puede ser regularmente interrumpido por breves, pero amplios, movimientos corporales, principalmente reflejos. No existen movimientos oculares.

La F.C.F. es estable, con oscilaciones pequeñas. Pueden existir aceleraciones transitorias (AT) aisladas, estrictamente relacionadas con los movimientos.

Este patrón de F.C.F. se denomina patrón A de F.C.F.

Worden y cols.¹⁷⁰, en un estudio llevado a cabo en 36 fetos sanos a término, pudieron reconocer la presencia de este estado durante el 25% del tiempo de observación, siendo la duración media del mismo 17 ± 8 minutos.

Los trazados de F.C.F. pueden ser diferentes en relación con la presencia o ausencia de determinados movimientos fetales específicos de este estado. Durante un 6% aproximadamente del tiempo el feto no realiza ningún tipo de movimiento. Durante este periodo la amplitud de las oscilaciones es muy pequeña (7.0 ± 0.5 latidos minuto).

La **F.C.F.** aparece como un trazo prácticamente continuo y el patrón puede confundirse con el correspondiente a un "*ritmo silente*", signo ominoso que indica un deterioro en el bienestar fetal, especialmente si se combina con la presencia de patrones desacelerativos. En tales casos la amplitud de las oscilaciones suele ser menor de 5 latidos.

1.2.- Estado F2. Sueño activo

Durante el mismo se producen movimientos corporales fetales amplios, frecuentes y periódicos, principalmente estiramientos y retroflexiones, y movimientos de flexoextensión de las extremidades. Los movimientos oculares están presentes de forma constante.

La F.C.F. patrón B de F.C.F. Muestra una banda más amplia de oscilaciones que en el patrón A. Existen AT frecuentes en asociación con los movimientos.

El feto pasa más del 95% del tiempo en estado 1F y 2 F.

1.3.- Estado F3. Vigilia inactiva.

Se caracteriza por la ausencia de movimientos corporales amplios, pero existen continuos movimientos oculares.

La F.C.F. patrón C de F.C.F. es estable, pero muestra una banda de oscilaciones más amplia que el patrón A y una frecuencia de oscilaciones más regular que en el patrón B. No existen AT.

1.4.- Estado F4. Vigilia activa.

Existe una actividad corporal continua y vigorosa, incluyendo rotaciones del cuello. Cuando es posible, se observan movimientos oculares.

La F.C.F. patrón D de F.C.F. es inestable, registrándose AT amplias y de larga duración que pueden a menudo sumarse manifestándose como una taquicardia mantenida.

Es necesario hacer un especial énfasis en el hecho de que cada feto muestra pequeñas, pero diferentes, características individuales en lo que se refiere a los patrones de F.C.F.

El observador debe tener en cuenta que es necesario obtener una impresión global del espectro de patrones recogido en la totalidad del registro antes de realizar una designación definitiva de los distintos periodos como patrones A,B,C o D¹⁷¹.

En el RN existe un **estado 5** durante el llanto y los **estados 3, y 4** son estados de vigilia. Aunque las definiciones en el feto y en el neonato son similares no es suficiente considerar que el feto está despierto intraútero. Hasta el momento no existen evidencias sustanciales de que exista intraútero un estado de disforia o llanto.

2.- ESTADOS DE COINCIDENCIA Y ESTADOS DE COMPORTAMIENTO

Los estados de comportamiento se establecen como tales en el feto humano entre las 36 y 38 semanas de gestación^{172,173}.

Por definición, un determinado estado, está presente si existe una combinación específica de parámetros, si ésta combinación permanece estable en el tiempo (al menos 3 minutos) y si las transiciones entre los diferentes estados ocurren en un tiempo inferior a 3 minutos .

Antes de las 36 semanas de gestación hay una alternancia cíclica de los parámetros de las diferentes variables, pero estas combinaciones no son estables, y no pueden detectarse transiciones sincronizadas de un estado a otro. Estas combinaciones específicas se denomina "**periodos de coincidencia**" y no estados^{174,175}.

El concepto de coincidencia hace énfasis en el hecho de que ciertas combinaciones de parámetros puedan ocurrir por casualidad en ausencia de los otros dos criterios utilizados para definir un estado de comportamiento.

3.- ESTADOS CONCOMITANTES Y ESTADOS DE COMPORTAMIENTO.

3.1.- Movimientos Respiratorios Fetales.

Timor-Tritsch y cols.¹⁶⁴ observaron la presencia de movimientos respiratorios regulares (movimientos repetitivos de ascenso y descenso de la pared torácica) durante los periodos de "reposo" fetal, mientras que en las fases de "actividad" fetal los movimientos respiratorios eran irregulares.

Nijhuis y cols.¹⁷⁶ estudiaron estos movimientos mediante ecografía en modo-M y demostraron que son efectivamente mucho más regulares durante el estado 1F que durante el estado 2F. Comprobaron además que la incidencia de los mismos es mucho más alta durante el estado 2F que en el 1F (73 y 36 % de media respectivamente).

Arduini y cols.¹⁷². han comprobado una relación similar entre las características de los movimientos respiratorios y los estados 1F y 2F.

La variabilidad de la línea de base de la FCF durante el estado 1F aumenta en presencia de movimientos respiratorios en 11 ± 2 latidos¹⁷⁷.

En los adultos se han propuesto diferentes mecanismos para explicar estos cambios, tales como una modulación parasimpática o cambios en la presión intratorácica, pero en el feto, hasta el momento, no se ha encontrado justificación para estos fenómenos.

Beretska y cols.¹⁷⁸ observaron una asociación entre los movimientos respiratorios fetales y la presencia de un ritmo sinusoidal en la FCF, pero sugieren que podrían también estar en relación con otros movimientos de la boca o de succión.

3.2.- Micción Fetal.

Visser y cols¹⁷⁹, estudiaron la relación entre la FCF y la micción fetal. En el 95 por ciento de las observaciones realizadas entre las 37 y 39 semanas de gestación el feto orinó en los 30 minutos siguientes a la transición de un estado de baja a alta variabilidad de la F.C.F.

La micción fetal puede estar inhibida durante el estado 1F, o iniciarse o verse facilitada por un cambio al estado 2F. Estos hallazgos han sido confirmados por Arduini y cols¹⁷².

3.3.- Movimientos Regulares de la Boca.

En el RN, las salvas de movimientos rítmicos de la boca se producen con una frecuencia de 2-3 Hz durante los estados 1 y 2 (Prechtl y col.¹⁶⁹).

Nijhuis¹⁸¹, ha comprobado la existencia de movimientos similares en muchos fetos, sin embargo en sus observaciones, estos movimientos están presentes únicamente durante los periodos 1F.

Los movimientos regulares de la boca pueden considerarse también como concomitantes del estado 1F¹⁸⁰. El patrón de estos movimientos se describe como movimientos de la boca, o barbilla, en grupos de 5 a 14 con un patrón regular. La frecuencia media de las salvas es de 3 por minuto, con una frecuencia media de movimientos por salva de 2.5 por segundo. Esta actividad de la boca se observa durante un 75-93% del tiempo que pasa el feto en estado 1F^{181,182}.

Recientemente se ha referido la ausencia de movimientos regulares de la boca en casos de compromiso fetal de diferente etiología. Durante los periodos en los que se producen movimientos regulares de la boca la FCF muestra un patrón de variabilidad típico, con una frecuencia de oscilaciones muy estrechamente relacionada con las salvas de movimientos¹⁸³.

Cuando el feto está en un estado 2F estos patrones se observan esporádicamente, aunque son comunes otros movimientos como apertura y cierre de la boca, protusión de la lengua y bostezos.

3.4 .- Chupeteo ó Succión Fetal.

Algunas veces, durante los períodos de reposo fetal, pueden reconocerse movimientos de succión o chupeteo que se manifiestan por movimientos amplios y regulares de la región bucal y de la laringe. Estos movimientos tienen también un patrón típico en salvas.

Cuando el feto realiza movimientos de chupeteo la FCF muestra unos patrones oscilatorios de tipo sinusoidal, con mayor amplitud y menor frecuencia que durante los ciclos en los que realiza movimientos regulares de la boca. Este tipo de registro no debe confundirse con el ritmo sinusoidal asociado a un compromiso fetal severo, particularmente a los casos de anemia grave. El ritmo sinusoidal asociado a los movimientos de succión no es simétrico y es posible diferenciar una fase acelerativa (simpático) y una fase desacelerativa (parasimpático).

3.5.- Hipo Fetal.

El hipo es percibido por la madre frecuentemente durante la segunda mitad del embarazo. La gestante nota un movimiento de sacudida con carácter rítmico y repetitivo. Ecográficamente ha sido posible observar este tipo de actividad desde las 9 semanas^{184,185}.

En la gestación atérmino, la incidencia de este tipo de movimiento es baja, 1-2% del tiempo. La frecuencia del hipo varia de 10-21 por minuto, con una media de 15. Puede estar presente tanto en estado 1F como 2F y en ambos casos se acompaña de un incremento de la línea de base de la FCF de aproximadamente 5 latidos.

Cuando están presentes simultáneamente movimientos corporales se superponen aceleraciones transitorias. Cuando el hipo termina la línea de base vuelve al nivel original¹⁸⁶.

VIII.- RELACIÓN ENTRE COMPORTAMIENTO FETAL Y ESTÍMULOS.

El análisis de los cambios en el estado de comportamiento del recién nacido como respuesta a un estímulo es una parte esencial en el examen neurológico de éste, por lo tanto, la respuesta del recién nacido ante estímulos constituye un parámetro de primera magnitud para valorar la integridad y el funcionamiento de su sistema nervioso central. Para obtener una respuesta en el recién nacido se han utilizado diferentes estímulos: vibro-táctiles, sonoros u olfativos¹⁸⁷.

La presencia en un registro cardiotocográfico de ascensos transitorios en la F.C.F. asociados a movimientos fetales (estado 2F) es un claro indicador de bienestar fetal intrauterino; parece razonable suponer que al igual que en el recién nacido, los cambios en los estados de conducta intrauterinos inducidos por estímulos externos, podían aportar información acerca del estado de integridad y funcionamiento del sistema nervioso fetal.

En esta línea, varios autores han intentado obtener respuesta en forma de cambios en el estado de comportamiento fetal utilizando para ello diferentes estímulos. Así, se ha comprobado que la actividad conductual fetal permanece inalterada cuando se le somete a estímulos externos luminosos (usando para ello una potente fuente de luz)¹⁸⁸, aplicando un estímulo manual vigoroso sobre el abdomen materno^{189, 190}.

La utilización de un sonido predominantemente grave para la estimulación fetal condiciona un cambio más fisiológico en el comportamiento del feto al pasar de un estado de sueño profundo, 1F, a un estado de sueño activo, 2F, transición que se produce de forma fisiológica en ausencia de estímulo durante el período de vida intrauterina^{191, 192}.

X.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El estudio de los **Estados de Comportamiento**, permite realizar una valoración objetiva del grado de coordinación neurológica del feto.

La información obtenida, cuando se siguen los criterios de Nijhuis¹⁶⁸, se correlaciona directamente con la que ofrecen los estudios poligráficos de comportamiento en los recién nacidos, técnicamente más complejos y también más completos, al incluir electroencefalograma, movimientos respiratorios, movimientos de la boca, movimientos oculares y electrocardiograma.

Se ha señalado la posibilidad de que los hijos de madres diabéticas sufran, entre otras alteraciones conductuales, tanto durante el periodo neonatal como en etapas más avanzadas de la vida^{201,205,233}.

Este trabajo tiene como principal objetivo comprobar si mediante el estudio de los **estados de comportamiento fetal** es posible detectar la existencia de variaciones neuroconductuales en los hijos de madres diabéticas durante la vida intrauterina, diferenciando dos grados de afectación materna, **la diabetes tipo I y la diabetes gestacional**.

IX.- MATERIAL Y MÉTODO

1.- MATERIAL

1.1.- Población

Se ha seleccionado una muestra constituida inicialmente por 60 gestantes, asistidas en la policlínica del Hospital Universitario de Canarias entre octubre de 1994 y septiembre de 1998. En todos los casos se obtuvo el consentimiento de las pacientes para participar en el estudio, tras ser oportunamente informadas del protocolo y objetivos del mismo.

La población inicialmente seleccionada se dividió en:

Grupo I, Control, formado por las gestantes que consultaban inmediatamente después de la inclusión de una paciente con diabetes tipo I en el grupo problema, tras comprobar que cumplían con los criterios de selección. N= 20

Grupo II, grupo problema, formado por embarazadas con **Diabetes tipo I, insulino dependientes**, N=20.

Grupo III, grupo problema, constituido 20 gestantes diagnosticadas de intolerancia a los hidratos de carbono durante la gestación, diabetes gestacional. Se constituyó seleccionando a la primera gestante diagnosticada de **Diabetes Gestacional** después de la inclusión en el grupo II de una paciente con diabetes tipo I. N=20

1.1.1.- Criterios de Selección.

Grupo I .Control.

Se consideraron criterios imprescindibles para formar parte del grupo control el que se tratase de pacientes sanas, sin hábitos tóxicos con embarazos de curso fisiológico y gestación única en presentación cefálica.

La edad gestacional debía estar establecida en función de un estudio ecográfico precoz y en el momento de considerar la inclusión en el estudio era necesario constatar la existencia de un crecimiento fetal adecuado a la edad gestacional, cantidad de líquido amniótico normal y ausencia de anomalías placentarias.

Fue necesario excluir a dos gestantes del grupo control considerado inicialmente porque la posición de la cabeza hizo imposible objetivar los movimientos oculares, quedando finalmente constituido este grupo por 18 pacientes.

Grupo II. Gestantes con Diabetes tipo I.

De las 20 gestantes con diabetes tipo I asistidas durante el período de estudio fueron excluidas 6 por no cumplir los criterios de inclusión establecidos: Gestación única (un embarazo gemelar), un caso con edad gestacional incierta, ausencia de patología asociada (hipertensión en 3 casos), y de hábitos tóxicos (dos fumadoras, coincidiendo en un caso con una hipertensión asociada).

La imposibilidad técnica para realizar una adecuada observación de los movimientos oculares obligó a excluir a una gestante del estudio. Finalmente este grupo quedó constituido por 14 pacientes.

Grupo III. Gestantes con diabetes gestacional.

Los criterios considerados para la inclusión de una gestante en este grupo fueron similares a los del grupo de diabetes tipo I, salvo en lo que respecta al tipo de diabetes.

Fue necesario excluir a 5 gestantes, una de ellas en las que el grosor del panículo adiposo abdominal dificultaba la visualización de los cristalinos fetales, tres pacientes por la coexistencia de patología médica (hipertensión arterial previa a la gestación, hipotiroidismo y asma) y un caso en el que la posición de la cabeza fetal no permitió en ningún momento realizar un seguimiento correcto de los movimientos oculares.

De esta forma la población estudiada queda finalmente constituida por un total de 47 gestantes, distribuidas en los siguientes grupos:

Tabla 1.1.- Representación de la Muestra Estudiada.

Tabla de frecuencia en cada grupo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Control	18	38,3	38,3	38,3
	Diabetes Tipo I	14	29,8	29,8	68,1
	Diabetes Tipo II	15	31,9	31,9	100,0
	Total	47	100,0	100,0	

1.1.2 .- Características Clínicas de los grupos problemas, Diabetes Tipo I y Diabetes Gestacional.

Grupo II. Diabetes tipo I:

Únicamente dos de las 14 gestantes incluidas en el grupo problema habían realizado consultas previas a la gestación y optimización del control metabólico preconcepcional.

El tiempo medio de evolución de la diabetes en este grupo fue de 9 ± 8.41 años, con un rango entre un mínimo de un año y una evolución máxima de 23 años.

En cuanto a la gravedad de la diabetes, 12 casos pertenecen a la clase B de la Clasificación de White⁸, 1 a la Clase C y 1 a la Clase D.

En todos los casos se utilizaron terapias de insulina intensificadas con dosificaciones múltiples y autocontrol según los perfiles glucémicos obtenidos.

Los valores medios de la Hemoglobina Glicosilada en este grupo fueron en el I Trimestre de: 5.93 ± 1.01 %, en el II Trimestre de: 5.48 ± 0.98 % y en el III Trimestre de: 5.38 ± 0.96 %.

No se registró ningún episodio de ceto-acidosis en la muestra estudiada.

Grupo III. Diabetes gestacional.

La intolerancia a los hidratos de carbono se detectó en estas pacientes durante la gestación mediante la detección de un test de O'Sullivan patológico (glucemia \geq 140 mg / dl) seguido de una curva de glucemia con, al menos, dos valores patológicos (curva realizada con una sobrecarga de 100 gramos de glucosa).

Resultado normal según los criterios del Grupo Español para el estudio de la Diabetes y el Embarazo¹⁹².

- Basal: < 105 mg/d,
- 1 hora: < 190 mg/dl,
- 2 horas: < 165 mg/dl,
- 3 horas: < 145 mg/dl

Cinco de las quince gestantes incluidas en este grupo requirieron insulino terapia, mientras que las diez restantes mantuvieron perfiles glucémicos satisfactorios, (\leq 100 -105 en ayunas y \leq 120 postprandial), seguido únicamente con un adecuado control dietético y ejercicio físico.

En cuatro casos la diabetes gestacional se diagnosticó antes de las 24 semanas y en las 11 restantes en etapas más avanzadas de la gestación tras la realización sistemática del test de O'Sullivan en la 24-28 semanas.

Los niveles medios de Hemoglobina Glicosilada obtenidos fueron de 4.6 \pm 0.71 %

1.1.3.- Edad

En a Tabla 3 - I, se muestra la distribución de la edad materna en los distintos grupos de la población estudiada.

La edad media resulta superior en el grupo de Diabetes Gestacional, aunque las diferencias existentes entre los tres grupos considerados no alcanzan significación estadística. ($p>0.05$).

Tabla 3 - I.- Distribución de la población estudiada según la edad.

Descriptivos										
			N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
							Límite inferior	Límite superior		
EDAD	diabetes	Control	18	28.28	5.62	1.33	25.48	31.07	17	39
		Diabetes Tipo I	14	29.00	5.20	1.39	26.00	32.00	22	37
		Diabetes gestacional	15	31.87	4.90	1.26	29.15	34.58	21	39
		Total	47	29.64	5.39	.79	28.05	31.22	17	39

Tabla 3 - II.- Anova de la Edad.

ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
EDAD	Inter-grupos	113.507	2	56.753	2.038	.142
	Intra-grupos	1225.344	44	27.849		
	Total	1338.851	46			

1.1.4.- Paridad

Aunque la proporción de nulíparas es mayor en el grupo I, Diabetes tipo I, y la de multíparas resulta proporcionalmente superior en el Grupo II, las diferencias no resultan estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

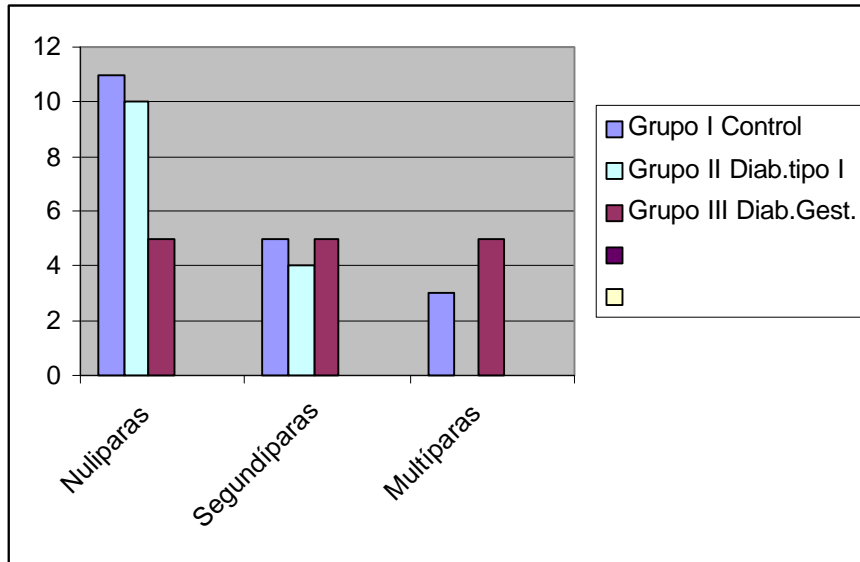
Tabla 4– I .- Distribución de la muestra estudiada según paridad.

	Nulíparas		Segundíparas		Multíparas	
	N	%	N	%	N	%
Grupo I Control	11	61,11	5	27,77	3	16,66
Grupo II Diab.tipo I	10	71,42	4	28,57		
Grupo III Diab.Ges t.	5	33,33	5	33,33	5	33,33

Chi-cuadrado = 8,99 (gl= 2) $p > 0.06$

La Diabetes Gestacional es más frecuente en las gestantes de edad avanzada y por tanto con mayor paridad, hecho que ha podido ser constatado en la muestra estudiada.

Figura 4- 1.-. Representación grafica de la paridad.



1.1.5.- Edad Gestacional en el momento del Parto

La edad gestacional en el momento del parto resultó estadísticamente diferente en la muestra estudiada ($p < 0.007$), siendo significativamente menor en el grupo de gestantes con Diabetes tipo I que en el control. ($p < 0.05$).

La representación gráfica se muestra en las Tablas 5-I - IV y en la Figura 5-1.

Esta circunstancia está en relación con el tipo de patología estudiada, que puede ser en algunos casos la indicación médica que condicione la terminación de la gestación de forma electiva antes de que se inicie el trabajo de parto espontáneo.

Tabla 5 – I .- Distribución de la Edad Gestacional en el momento del parto.

		Descriptivos							
		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
Edad gestacional parto	diabetes Control	18	40.22	1.40	.33	39.53	40.92	38	43
	Diabetes Tipo I	14	38.71	1.38	.37	37.92	39.51	36	41
	Diabetes gestacional	15	39.53	.99	.26	38.98	40.08	38	41
	Total	47	39.55	1.40	.20	39.14	39.96	36	43

Tabla 5 – II .- Edad Gestacional en el momento del parto.

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad gestaciona parto	Inter-grupo	17.915	2	8.958	5.497	.007
	Intra-grupo	71.702	44	1.630		
	Total	89.617	46			

Tabla 5– III .- Comparaciones múltiples del factor Edad Gestacional parto.

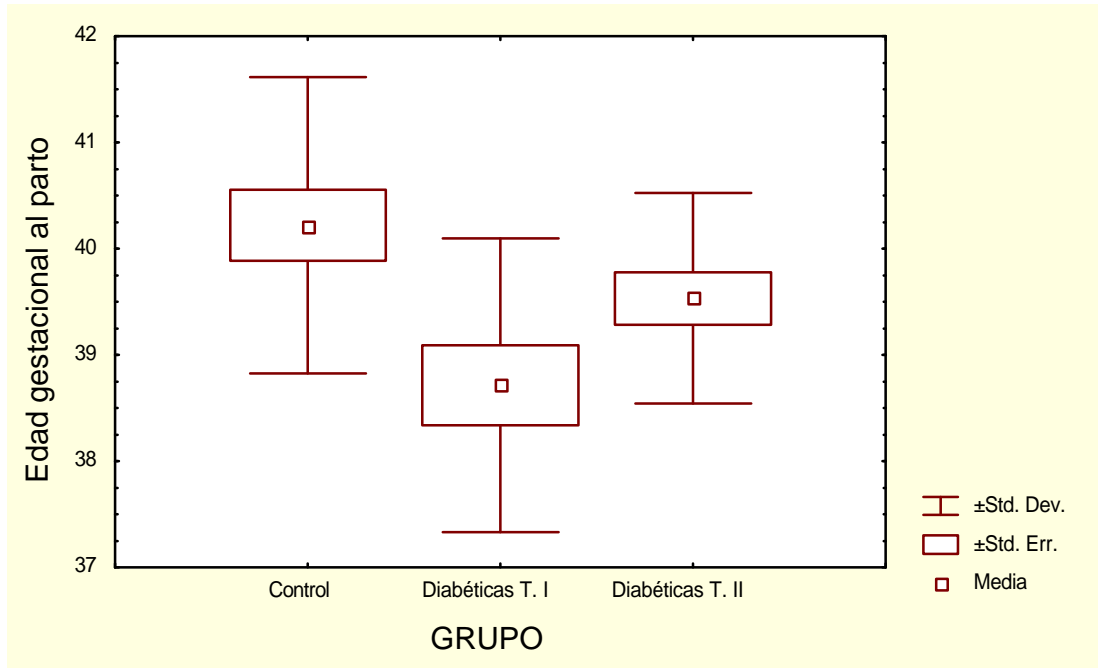
Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Edad gestacional parto

	(I) diabetes	(J) diabetes	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
HSD de Tukey	Control	Diabetes Tipo I	1.51*	.455	.005	.40	2.61
		Diabetes gestacional	.69	.446	.281	-.39	1.77
	Diabetes Tipo I	Control	-1.51*	.455	.005	-2.61	-.40
		Diabetes gestacional	-.82	.474	.207	-1.97	.33
Scheffé	Control	Diabetes Tipo I	1.51*	.455	.007	.36	2.66
		Diabetes gestacional	.69	.446	.313	-.44	1.82
	Diabetes Tipo I	Control	-1.51*	.455	.007	-2.66	-.36
		Diabetes gestacional	-.82	.474	.236	-2.02	.38
	Diabetes gestacional	Control	-.69	.446	.313	-1.82	.44
		Diabetes Tipo I	.82	.474	.236	-.38	2.02

*. La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

Figura 5 - 1.- Representación de la distribución de la Edad Gestacional en el momento del parto.



1.1.6.- Tipo de Parto

La descripción del tipo de parto se muestran, en las Tablas 6-I,– II y en la Figura 6. – 1, donde se incluye la modalidad del parto en cada uno de los grupos de estudio.

Resulta estadísticamente significativa la mayor incidencia de cesáreas registrada en el Grupo II, Diabetes tipo I (Chi-cuadrado = 14.6, $p < 0.023$).

Este hallazgo está en relación con las características de la patología considerada.

Tabla 6 – I .- Tipo de parto.

Tabla de contingencia

			diabetes			Total
			Control	Diabetes Tipo I	Diabetes Tipo II	
Tipo de parto	Normal	Recuento	13	2	8	23
		% de Tipo de parto	56,5%	8,7%	34,8%	100,0%
		% de diabetes	72,2%	14,3%	53,3%	48,9%
	Forceps	Recuento		1	4	5
		% de Tipo de parto		20,0%	80,0%	100,0%
		% de diabetes		7,1%	26,7%	10,6%
	Cesarea	Recuento	5	11	3	19
		% de Tipo de parto	26,3%	57,9%	15,8%	100,0%
		% de diabetes	27,8%	78,6%	20,0%	40,4%
Total	Recuento	18	14	15	47	
	% de Tipo de parto	38,3%	29,8%	31,9%	100,0%	
	% de diabetes	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

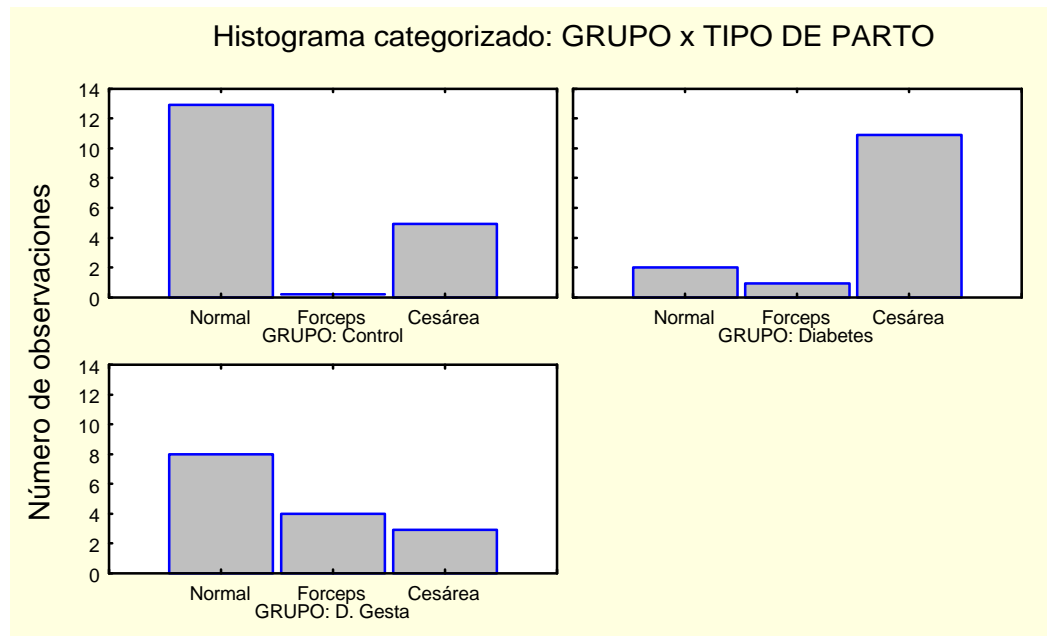
Tabla 6-II .- Tipo de parto.

P r u e b a s d e c h i - c u a d r a d o

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	18,486 ^a	4	,001
Razón de verosimilitud	19,772	4	,001
Asociación lineal por lineal	,254	1	,615
N de casos válidos	47		

a. 3 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia esperada es 1,49.

Figura 6 .-1.- Representación Gráfica del Tipo de Parto.



1.1.7.- Peso del Recién Nacido.

El Peso de los recién nacidos fue superior en el grupo II, hijos de madres con diabetes tipo I, aun cuando en este grupo, la edad gestacional en el momento del parto fue inferior a la de los grupos I y III.

Las diferencias alcanzan significación estadística cuando se consideran conjuntamente los tres grupos estudiados ($F= 3-60$, $p<0.035$) según se muestra en las Tablas 7 – I - II.

En las pruebas post hoc se observa que estas diferencias únicamente tienen significación matemática al comparar los grupos II (Diabetes tipo I) y III (Diabetes Gestacional) ($p<0.05$). Tabla 7 - III, y Figura 7-1.

Tabla 7 - I .- Peso del los Recién Nacidos

Descriptivos

Peso del recién nacido

	Media	N	Desv. típ.	Error típ. de la media	Mínimo	Máximo
Control	3537.50	18	436.13	102.80	2800	4200
Diabetes Tipo I	3893.93	14	505.06	134.98	2990	4540
Diabetes gestacional	3499.00	15	368.69	95.19	3045	4500
Total	3631.38	47	462.49	67.46	2800	4540

Tabla 7.- II.- Peso del Recién Nacido.

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Peso del recién nacido	Inter-grupos	1386553.7	2	693276.8	3.609	.035
	Intra-grupos	8452681.4	44	192106.4		
	Total	9839235.1	46			

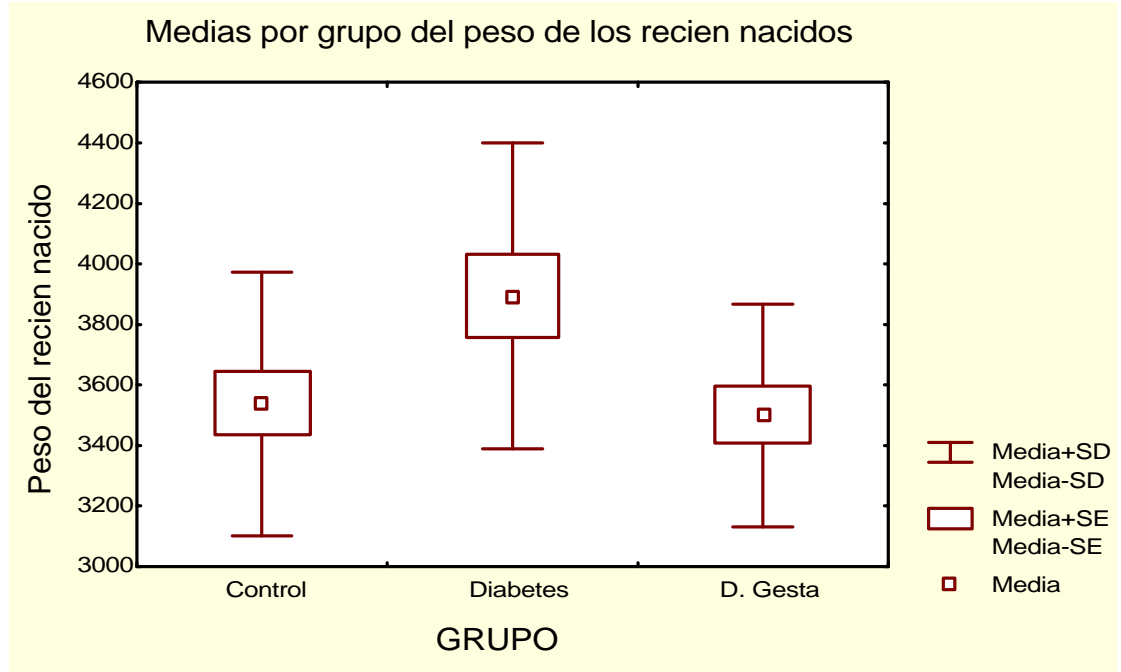
Tabla 7. – III .- Comparaciones múltiples del Peso del Recién Nacido.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Peso del recién nacido

	(I)	(J)	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
HSD de Tukey	Control	Diabetes Tipo I	-356.43	156.187	.069	-735.26	22.40
		Diabetes gestaciona	38.50	153.231	.966	-333.16	410.16
	Diabetes Tipo I	Control	356.43	156.187	.069	-22.40	735.26
		Diabetes gestaciona	394.93	162.877	.050	-.13	789.99
	Diabetes gestaciona	Control	-38.50	153.231	.966	-410.16	333.16
		Diabetes Tipo I	-394.93	162.877	.050	-789.99	.13
Scheffé	Control	Diabetes Tipo I	-356.43	156.187	.085	-752.13	39.27
		Diabetes gestaciona	38.50	153.231	.969	-349.71	426.71
	Diabetes Tipo I	Control	356.43	156.187	.085	-39.27	752.13
		Diabetes gestaciona	394.93	162.877	.063	-17.72	807.58
	Diabetes gestaciona	Control	-38.50	153.231	.969	-426.71	349.71
		Diabetes Tipo I	-394.93	162.877	.063	-807.58	17.72

Figura 7.-1.-Representación Gráfica del Peso de los Recién Nacidos.



1.1.8.- Test de Apgar del Recién Nacido.

El valor del test de Apgar al minuto vida de los recién nacidos en los tres grupos estudiados se recoge en las Tablas 8.-I,- II. Mostrando así mismo la representación grafica, la Figura 8 - 1 .

No existen diferencias significativas entre los tres grupos estudiados.

A los cinco minutos la totalidad de los Recien Nacidos incluidos en la muestra, tuvieron un valor del test de Apgar mayor o igual a 7.

Tabla 8. – I.- Valor del Test de Apgar del Recién Nacido.

Tabla de contingencia APGARIN * diabetes

		diabetes			Total
		Control	Diabetes Tipo I	Diabetes gestacional	
APGARIN apgar menor que 7	Recuento		1	2	3
	% de APGAR		33,3%	66,7%	100,0%
	% de diabetes		7,1%	13,3%	6,4%
apgar mayor o igual	Recuento	18	13	13	44
	% de APGAR	40,9%	29,5%	29,5%	100,0%
	% de diabetes	100,0%	92,9%	86,7%	93,6%
Total	Recuento	18	14	15	47
	% de APGAR	38,3%	29,8%	31,9%	100,0%
	% de diabetes	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

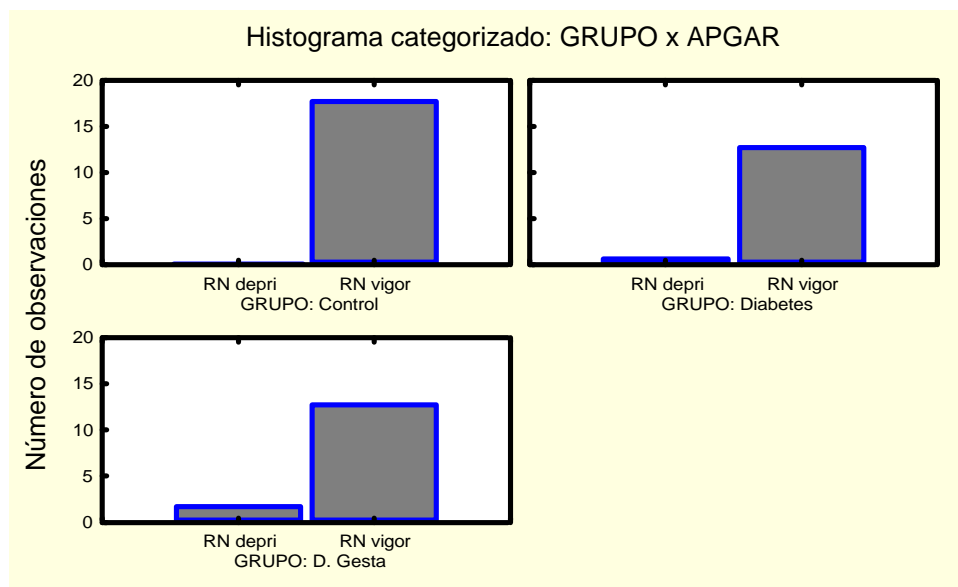
Tabla 8.-II.- Apgar del Recién Nacido .

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,453 ^a	2	,293
Razón de verosimilitud	3,328	2	,189
Asociación lineal por lineal	2,398	1	,122
N de casos válidos	47		

a. 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,89.

Figura 8- 1.- Representación grafica del Apgar



1.1.9.- Valor del pH en Arteria Umbilical del Recién Nacido en el momento del Parto.

En la Tabla 9.- I se recoge los valores descriptivos del pH umbilical arterial de los recién nacidos en los distintos grupos estudiados.

En la Tabla 9.-II, el valor de la Anova demuestra la existencia de diferencias significativas entre los grupos y el analisis a posteriori de los datos obtenidos muestra que estas diferencias tienen significado matemático tanto cuando se compara el Grupo II (Diabetes tipo I), con el Grupo III (Diabetes Gestacional), como cuando se relaciona el Grupo I con el Control ($p < 0.048$, $p < 0.035$).

Es así mismo significativa la diferencia observada entre el Grupo II y el III ($p < 0.045$).

En la Tabla 9-III se incluyen los correspondientes datos numéricos. La representación grafica en la Figura 9 - 1.

Tabla 9 – I .- Valor descriptivo del pH en arteria umbilical.

		Descriptivos							
		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza a la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
Ph del diabet recién nacido	Control	7	7.28	91E-02	51E-02	7.22	7.35	7	7
	Diabetes Tipo I	4	7.19	22E-02	1E-02	7.15	7.22	7	7
	Diabetes gestacional	2	7.32	83E-02	00E-02	7.07	7.57	7	7
	Total	13	7.26	21E-02	00E-02	7.21	7.30	7	7

Tabla 9– II .- pH del R N.

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Ph del recién nacido	Inter-grupo	141E-02	2	570E-02	5.072	.030
	Intra-grupo	096E-02	10	096E-03		
	Total	237E-02	12			

Tabla 9 – III .-Comparaciones múltiples del pH del Recién nacido.

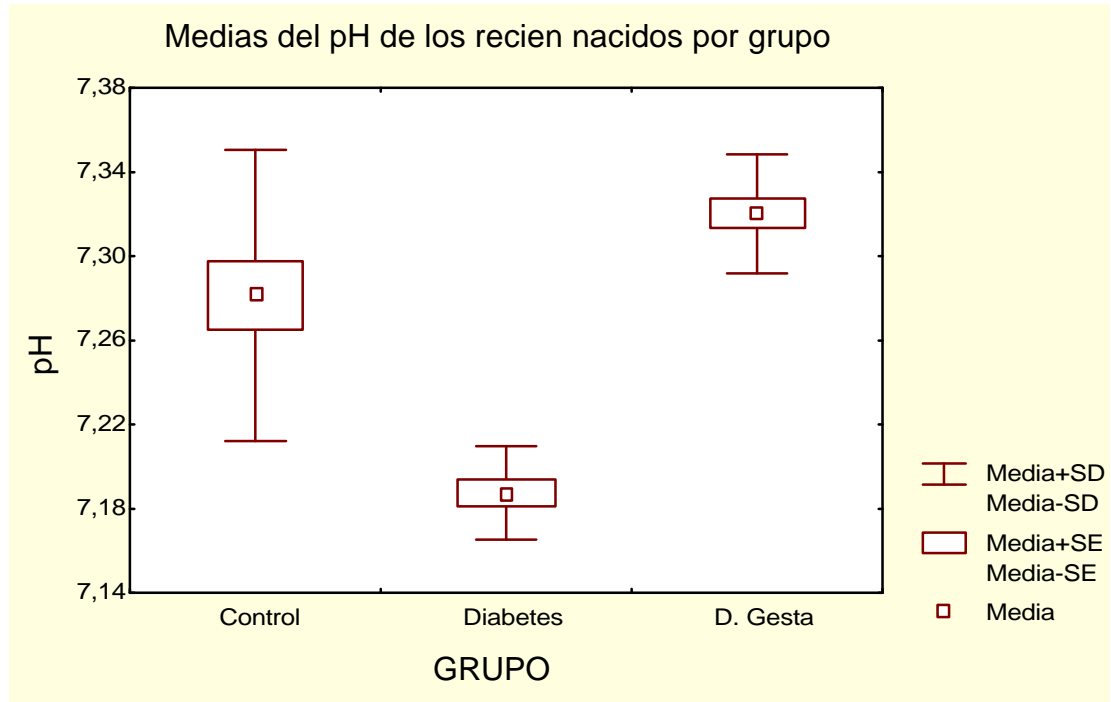
Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Ph del recién nacido

	(I) grupo	(J) grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
HSD de Tukey	Control	Diabetes Tipo I	9,39E-02	,035	,054	-1,68E-03	,19
		Diabetes Tipo II	-3,86E-02	,045	,673	-,16	8,37E-02
	Diabetes Tipo I	Control	-9,39E-02	,035	,054	-,19	1,68E-03
		Diabetes Tipo II	-,13*	,048	,049	-,26	-4,03E-04
	Diabetes Tipo II	Control	3,86E-02	,045	,673	-8,37E-02	,16
		Diabetes Tipo I	,13*	,048	,049	4,03E-04	,26
Scheffé	Control	Diabetes Tipo I	9,39E-02	,035	,065	-5,97E-03	,19
		Diabetes Tipo II	-3,86E-02	,045	,697	-,17	8,92E-02
	Diabetes Tipo I	Control	-9,39E-02	,035	,065	-,19	5,97E-03
		Diabetes Tipo II	-,13	,048	,060	-,27	5,54E-03
	Diabetes Tipo II	Control	3,86E-02	,045	,697	-8,92E-02	,17
		Diabetes Tipo I	,13	,048	,060	-5,54E-03	,27

*. La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

Figura 9 - 1.- Representación gráfica del pH de los Recién Nacidos.



1.2. MATERIAL TÉCNICO

1.2.1.- CARDIOTOCÓGRAFOS-ACTÓGRAFOS

Para el registro continuo de la Frecuencia Cardíaca Fetal (F.C.F.), y de la actividad somática se han utilizado en todos los casos cardiotocógrafos Hewlett Packard SP50A con captores externos de ultrasonidos para el registro de la frecuencia cardíaca fetal, Modelo M1356A. Estos captores tienen incorporado un sistema de registro simultáneo automático mediante doppler de los movimientos corporales fetales, excluidos los movimientos respiratorios.

En el registro obtenido, “cinetocardiograma” se recoge, no sólo la existencia de movimientos, sino también la duración de los mismos con respecto al total de registro y el porcentaje parcial en ventanas de 10 minutos.

La visualización simultánea de la actividad fetal mediante dos equipos de ultrasonidos, demuestra que este sistema de registro permite identificar más del 80% de los movimientos corporales¹⁹³.

Se han utilizado captores de presión HP 1355 A conectados al cardiotocógrafo para el registro simultáneo de los movimientos detectados ecográficamente durante el periodo de observación fetal señalándolos, mediante presión manual del pivote, en el canal de dinámica uterina.

El pulsador de eventos de que disponen los cardiotocógrafos seleccionados ha sido utilizado para registrar paralelamente la actividad ocular fetal observada mediante ultrasonografía.

1.2.2.- EQUIPO DE ULTRASONOGRAFÍA

Para la observación de la actividad ocular y de los movimientos de la cabeza, cuello y/o miembros del feto, se ha contado con un equipo de ultrasonidos Toshiba Sonolayer SSA 250 A, al que se conectó una sonda convexa PVF 375MT de 3.75 MHz.

Las imágenes han sido grabadas en soporte magnético a lo largo de toda la observación, mediante un sistema de video super VHS Panasonic model NV-FS88EC, para permitir de este modo la reevaluación de las mismas.

2.- MÉTODO

Las condiciones asociadas a la patología estudiada, los requerimientos necesarios para que un estudio se pudiera llevar a cabo (posibilidad de visualizar los cristalinos) y la premisa de que se tratase siempre del mismo observador ha condicionado que este estudio se haya realizado de forma transversal en el tiempo y no longitudinal. La edad gestacional mínima para el inicio se fijó en 36-37 semanas, realizándose cortes posteriores a las 38 y 39 semanas.

De esta forma, el número de fetos valorados en cada uno de los periodos temporales diferenciados y en cada uno de los grupos de estudio se distribuyó finalmente como se recoge en la Tabla I.

Todos los estudios fueron realizados entre las 9 y las 13 horas del día, siendo el intervalo entre el inicio de la prueba y la última ingesta materna de 30-60 minutos.

Las observaciones fueron practicadas de forma ininterrumpida, siempre por el mismo investigador, en una habitación insonorizada, estando la gestante en un ambiente tranquilo y relajado, semisentada, de forma que fuese posible la monitorización cardiotocográfica y la observación ecográfica simultánea.

Tabla 1.-Número de fetos valorados en cada uno de los periodos temporales diferenciados para cada uno de los tres grupos de estudio

	C	C	C	C	I	I	I	I	II	II	II	II
	36	37	38	39	36	37	38	39	36	37	38	39
2							X					
3					X		X	X				
4	O	O				X	X					
5		O	O									
6								X				
7					X	X						
8					X	X	X					
9					X	X	X	X				
10									T	T	T	
11											T	
12			O	O							T	
13											T	
14											T	T
15									T			
16									T			
17											T	T
18												
19					X		X					
20							X					
21												
22	O	O	O									
23			O									
24				O								
25			O									
26			O	O								
27												T
28												
29											T	T
30	O	O		O								
31	O											
32	O											
33				O								
34									T	T		T
35						X						
36	O											
37		O	O									
38			O									
39		O										
40									T	T	T	
41					X	X	X					
42											T	
43											T	T
44									T	T	T	
45		O	O	O								
46											T	T
47										T		

O.... Grupo Control
I....Grupo Diabetes Tipo I
II....Grupo Diabetes Gestacional.

Inicialmente se realizó la monitorización cardiotocográfica de la FCF, siguiendo el procedimiento convencional.

Posteriormente se inició una exploración ecográfica con el fin de localizar una zona en la que fuese posible visualizar al menos una de las orbitas oculares fetales de forma que se pudieran seguir los movimientos del cristalino de forma prolongada.

Siempre que la posición del polo cefálico fetal lo permitiese se intentó tener una imagen simultánea de ambas orbitas oculares. A la vez se valoraba la posibilidad de incluir alguna extremidad fetal en el corte realizado. Las imágenes ecográficas obtenidas se grabaron en soporte magnetico por si fuera necesaria una posterior reevaluación de las mismas.

En la Figura 1, se muestra la imagen ecografica que permite visualizar las orbitas oculares. Puede apreciarse la ecorefrigencia del cristalino en su interior.

Figura 1.- Imagen Ecografica de las orbitas oculares, en su interior se puede observar la ecorefrigencia creada por los cristalinos.



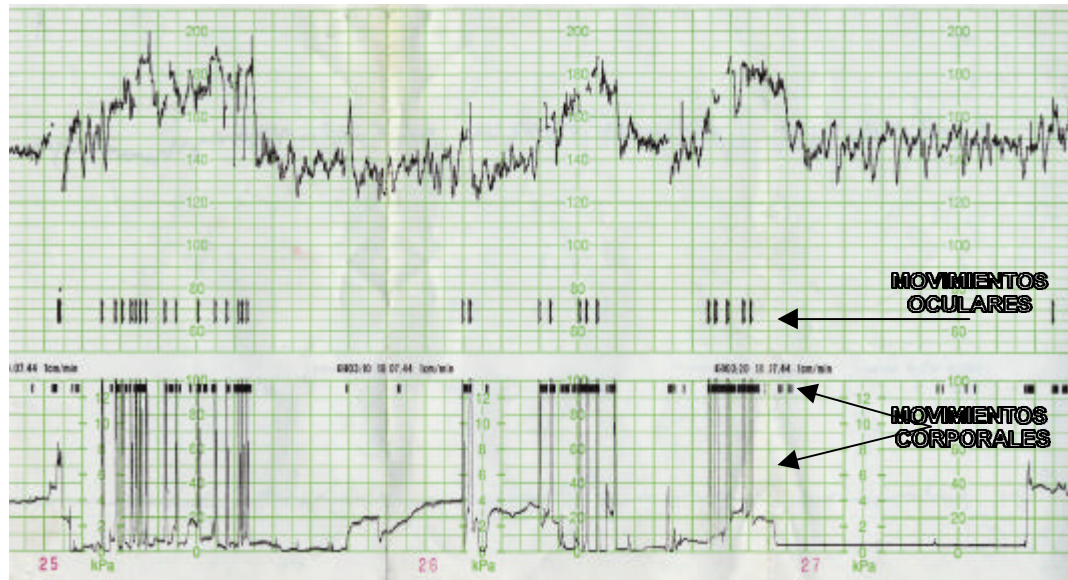
Los movimientos oculares detectados se registraron mediante la pulsación de un señalizador de eventos conectado al cardiotocógrafo de forma simultánea con el registro de la FCF.

La actividad somática fetal constatada ecográficamente se registró manualmente, mediante la realización de posición digital en el pivote del captor externo de actividad uterina de forma que se registrase simultáneamente con la F.C.F. en el correspondiente canal del cardiotocógrafo. De forma complementaria los movimientos fetales fueron captados por el áctografo automáticamente en el canal del cardiotocógrafo destinado a tal fin. En la Figura 2, se muestra un ejemplo del tipo de registro obtenido.

El período de observación útil fue en todos los casos de 60 minutos.

Posteriormente fueron valorados todos los registros por un mismo observador sin que pudiera indentificarse el grupo de estudio al que pertenecían para evitar la aparición de sesgos subjetivos.

Figura 2.- Registro Real de los Estados de Comportamiento.



Registro obtenido para el estudio de los estados de comportamiento, en el que se diferencia el trazado de F.C.F, canal para el registro automatico de movimientos fetales, canal de presion intrauterina utilizado para la señalización de la actividad fetal detectada ecográficamente y canal para la señalización de eventos mediante pulsador, en el que se registró la actividad ocular.

Los Estados de Comportamiento Fetal se establecieron siguiendo los criterios de Nijhuis¹⁶⁸, para lo que deben relacionarse:

Las características de la frecuencia cardiaca fetal, diferenciando cuatro patrones de frecuencia, Patrón A, B C y D.

La presencia de movimientos oculares, y

La actividad corporal detectada a lo largo del estudio, movimientos de los miembros, tronco, y/o cabeza.

En la Figura 3, se incluyen los trazados correspondientes:

Figura 3.- Estados de comportamiento fetal. Variables caracterizadoras de estado.



Se cuantifica de esta forma, el tiempo consumido por el feto en cada uno de los distintos Estados de Comportamiento:

- Estado F1 , o de sueño profundo
- Estado F2, o de sueño activo
- Estado F3, vigilia
- Estado F4, agitación,
- Estado F5, incoordinación.

Hemos denominado F5 a un Estado de Comportamiento fetal en el que no es posible identificar la asociación de las variables caracterizadoras de estado para definir un Estado de Comportamiento de los descritos por Nijhuis¹⁶⁸, siendo el equivalente a un estado de transición, o incoordinación.

Cuando estos intervalos son inferiores a 3 minutos se consideran como transiciones entre estados, fenómeno característico de los fetos maduros.

Se realiza un estudio comparativo, inicialmente entre los distintos grupos y, en los casos en los que se detectó la existencia de diferencias significativas, entre cada uno de los grupos diferenciados dos a dos, de los siguientes parámetros:

- a) Tiempo durante el cual el feto mostró, a lo largo del periodo de observación fijado, un patrón de FCF tipo A, B C o D de Nijhuis .
- b) Tiempo total durante el que el feto desarrolla actividad ocular.
- c) Tiempo consumido por el feto en cada uno de los diferentes estados de comportamiento o estados de coincidencia, o en estado de transición.

El valor de estos periodos temporales se obtiene de la suma total de los diferentes intervalos en los que el feto mostró un determinado patrón, o actividad somática u ocular, a lo largo del período de observación, (60 minutos) expresándose el resultado obtenido en minutos:

Se estudia, además, la posibilidad de que existan diferencias entre los grupos de estudio al valorar, de forma conjunta, dos a dos las siguientes variables.

- (a) La capacidad del feto para establecer estados de comportamiento estables.
- (b) La estabilidad de los estados de comportamiento. Número de cambios de estado durante el periodo de observación.

3.- ESTUDIO ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos han sido recogidos en una base de datos confeccionada en un programa Excel que permitió el procesamiento de los mismos realizándose el estudio estadístico mediante un programa de SPSS.

Las pruebas utilizadas han sido:

Anova de uno o más factores y comparaciones múltiples para la descripción de los parámetros caracterizadores de la muestra.

Análisis de Varianza para la evaluación de la existencia de diferencias entre grupos al analizar las variables cuantitativas, y para el análisis *a posteriori* en los casos en los que se detectaron diferencias los test de Tukey y test de Newman-Keuls.

Las variables cualitativas fueron estudiadas mediante Chi-cuadrado. Se ha considerado como límite de significación estadística la obtención de un valor de $p < 0.05$.

X.- RESULTADOS.

1.- PATRONES DE FRECUENCIA CARDÍACA FETAL. CARACTERIZADORES DE ESTADO DE COMPORTAMIENTO.

1.A. TIEMPO DURANTE EL QUE LOS FETOS MOSTRARON UN PATRÓN DE F.C.F. CARDÍACA DE SUEÑO PROFUNDO.(PATRÓN A).

El período de tiempo en el que los fetos mostraron un patrón de F.C.F. característico de sueño profundo, patrón A, oscilaciones pequeñas y ausencia de aceleraciones transitorias (A.T.) no difiere de forma significativa entre los tres grupos estudiados en ninguno de los períodos gestacionales considerados (36-37, 38, 39, semanas).

En las Tablas 1.A.- I –VI se recogen los correspondientes datos numéricos.

Tabla 1.A.- I.- F.C.F. A en las semanas 36-37

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
MFCA363 diabetes Control	8	13.75	11.64	4.12	4.02	23.48	0	30
Diabetes Tipo I	8	17.56	9.55	3.38	9.58	25.55	3	27
Diabetes gestacion	5	20.20	9.78	4.37	8.05	32.35	7	30
Total	21	16.74	10.26	2.24	12.07	21.41	0	30

Tabla 1.A. - II.-Anova F.C.F. A en la semana 36-37.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
MFCA363 Inter-grupo	136.791	2	68.395	.625	.547
Intra-grupo	970.519	18	109.473		
Total	2107.310	20			

Tabla 1.A.- III – F.C.F. A semana 38

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza a la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
FCFA3 diabetes Control	7	18.29	9.16	3.46	9.81	26.76	4	28
Diabetes Tipo I	8	14.63	11.73	4.15	4.81	24.44	0	30
Diabetes gestacional	10	8.40	9.26	2.93	1.77	15.03	0	28
Total	25	13.16	10.54	2.11	8.81	17.51	0	30

Tabla 1.A.- IV.- F.C.F. A en la semana 38

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
FCFA38 Inter-grupos	427.656	2	213.828	2.100	.146
Intra-grupos	2239.704	22	101.805		
Total	2667.360	24			

Tabla 1.A.-V.- F.C.F. A en la semana 39

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
FCFA39 diabete: Control	6	14.67	12.52	5.11	1.53	27.80	0	36
Diabetes Tipo I	6	8.17	9.00	3.67	-1.28	17.61	0	25
Diabetes gestacion	7	14.71	7.63	2.88	7.66	21.77	0	22
Total	19	12.63	9.75	2.24	7.93	17.33	0	36

Tabla 1.A. - VI.- Anova F.C.F. A en la semana 39

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
FCFA39 Inter-grupos	174.826	2	87.413	.910	.423
Intra-grupos	1537.595	16	96.100		
Total	1712.421	18			

1.B. TIEMPO DURANTE EL QUE LOS FETOS MOSTRARON UN PATRON DE F.C.F. CARDIACA DE SUEÑO ACTIVO. (PATRON B).

Los Analisis de Varianza, realizados al considerar el patrón B de FCF, **SUEÑO ACTIVO**, caracterizado por una mayor variabilidad de la línea de base y la presencia de AT asociadas a los movimientos fetales, muestran que no existen diferencias significativas entre los tres grupos estudiados, fetos de madres con Diabetes tipo I, con Diabetes Gestacional o con el grupo Control, en ninguno de los momentos cronológicos seleccionados (36-37, 38 y 39 semanas).

Los valores descriptivos al considerar este parámetro y al realizar las correspondientes comparaciones se incluyen en las Tablas 1B.I- VI.

Tabla 1.B. -I.-F.C.F. B en las semanas 36-37.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
MFCB3637 diabetes Control	7	42.50	14.45	5.46	29.14	55.86	17	55
Diabetes Tipo I	8	37.94	12.70	4.49	27.32	48.56	16	50
Diabetes gestacional	6	34.50	7.64	3.12	26.49	42.51	26	47
Total	21	38.48	12.01	2.62	33.01	43.94	16	55

Tabla 1.B. – II.- Anova F.C.F. B en las semanas 36-37.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
MFCB3637 Inter-grupos	210.519	2	105.260	.709	.505
Intra-grupos	2673.219	18	148.512		
Total	2883.738	20			

Tabla 1.B. – III .- F.C.F. B en la semana 38.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
FCFB38 diabetes Control	7	31.71	14.96	5.66	17.88	45.55	6	53
Diabetes Tipo I	8	37.63	17.69	6.25	22.84	52.41	0	60
Diabetes gestacional	10	36.00	21.83	6.90	20.39	51.61	0	57
Total	25	35.32	18.21	3.64	27.80	42.84	0	60

Tabla 1.B. - IV.- F.C.F. B en la semana 38.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
FCFB38 Inter-grupo	138.136	2	69.068	.194	.825
Intra-grupo	7821.304	22	355.514		
Total	7959.440	24			

Tabla 1.B. - V.- F.C.F. B en la semana 39

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
FCFB39 diabetes Control	6	41.00	17.73	7.24	22.39	59.61	15	60
Diabetes Tipo I	6	39.83	12.51	5.11	26.70	52.96	25	57
Diabetes gestaciona	7	42.43	8.64	3.26	34.44	50.42	34	60
Total	19	41.16	12.53	2.87	35.12	47.20	15	60

Tabla 1.B. - VI.- F.C.F. B en la semana 39

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
FCFB39 Inter-grupo	21.979	2	10.989	.063	.939
Intra-grupo	2802.548	16	175.159		
Total	2824.526	18			

1.C.- TIEMPO DURANTE EL QUE LOS FETOS MOSTRARON UN PATRÓN DE F.C.F. CARDÍACA DE VIGILIA. (PATRÓN C).

El patrón C de FCF, patrón de **VIGILIA**, estuvo ausente en muchos casos y cuando se registró fué durante períodos de tiempo muy cortos. Los valores obtenidos en cada uno de los grupos y edades gestacionales estudiados se incluyen en las Tablas 1.C. – I –VI.

Las diferencias existentes no resultan significativas en ningún caso.

Tabla 1.C. – I.- F.C.F. C en las semanas 36-37.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
MFCC3637 diabetes Control	8	2.13	3.00	1.06	-.38	4.63	0	7
Diabetes Tipo I	8	3.38	5.95	2.10	-1.60	8.35	0	17
Diabetes gestaciona	6	3.08	5.90	2.41	-3.11	9.28	0	15
Total	22	2.84	4.84	1.03	.70	4.99	0	17

Tabla 1.C. - II.- Anova F.C.F. C en las semanas 36-37.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
MFCC3637 Inter-grupos	6.735	2	3.367	.132	.877
Intra-grupos	484.958	19	25.524		
Total	491.693	21			

Tabla I.C. - III.- F.C.F. C en la semana 38.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
FCFC38 diabetes Control	7	.00	.00	.00	.00	.00	0	0
Diabetes Tipo I	8	5.88	10.48	3.71	-2.89	14.64	0	30
Diabetes gestaciona	10	3.50	5.89	1.86	-.72	7.72	0	17
Total	25	3.28	7.10	1.42	.35	6.21	0	30

Tabla 1.C. - IV.- Anova F.C.F. C en la semana 38.

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
FCFC38	Inter-grupos	129.665	2	64.833	1.319	.288
	Intra-grupos	1081.375	22	49.153		
	Total	1211.040	24			

Tabla 1.C. - V.- F.C.F. C en la semana 39.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
FCFC39 diabetes Control	6	.00	.00	.00	.00	.00	0	0
Diabetes Tipo I	6	3.17	5.38	2.20	-2.48	8.81	0	13
Diabetes gestacional	7	1.00	2.65	1.00	-1.45	3.45	0	7
Total	19	1.37	3.48	.80	-.31	3.05	0	13

Tabla 1.C.- VI.- F.C.F. C en la semana 39

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
FCFC39 Inter-grupos	31.588	2	15.794	1.353	.287
Intra-grupos	186.833	16	11.677		
Total	218.421	18			

1.D. TIEMPO DURANTE EL QUE LOS FETOS MOSTRARON UN PATRÓN DE F.C.F. CARDIACA DE AGITACIÓN. (PATRÓN D).

No se observaron diferencia entre los tres grupos estudiados al considerar el tiempo durante el que los fetos mostraron un patrón D de frecuencia cardíaca, aceleraciones transitorias sucesivas y prolongados, muy amplias, en ninguno de los momentos cronológicos seleccionados para llevar a cabo el estudio.

Los datos numéricos obtenidos se recogen detalladamente en las Tablas 1.D.- I -VI .

Tabla 1.D. - I- F.C.F. D en las semanas 36-37.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
MFCD36: diabete: Control	8	3.75	5.68	2.01	-1.00	8.50	0	15
Diabetes Tipo I	8	1.13	3.18	1.13	-1.54	3.79	0	9
Diabetes gestacion	6	.83	2.04	.83	-1.31	2.98	0	5
Total	22	2.00	4.12	.88	.17	3.83	0	15

Tabla 1.D. - II.- Anova F.C.F. D en las semanas 36-37.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
MFCD3637 Inter-grupo	38.792	2	19.396	1.162	.334
Intra-grupo	317.208	19	16.695		
Total	356.000	21			

Tabla 1.D. - III.- F.C.F. D en la semana 38.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
FCFD38 diabetes Control	7	10.00	19.15	7.24	-7.71	27.71	0	50
Diabetes Tipo I	8	.63	1.77	.63	-.85	2.10	0	5
Diabetes gestacion	10	11.60	24.47	7.74	-5.91	29.11	0	60
Total	25	7.64	18.49	3.70	.27E-03	15.27	0	60

Tabla 1.D. - IV.- F.C.F. D en la semana 38.

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
FCFD38	Inter-grupos	589.485	2	294.743	.852	.440
	Intra-grupos	7612.275	22	346.013		
	Total	8201.760	24			

Tabla 1.D. – V.- F.C.F. D en la semana 39.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
FCFD39 diabetes Control	6	4.33	10.61	4.33	-6.81	15.47	0	26
Diabetes Tipo I	6	8.83	11.46	4.68	-3.19	20.86	0	26
Diabetes gestacional	7	1.86	4.91	1.86	-2.69	6.40	0	13
Total	19	4.84	9.20	2.11	.41	9.28	0	26

Tabla 1.D. - VI.- F.C.F. D en la semana 39

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
FCFD39 Inter-grupos	159.503	2	79.751	.935	.413
Intra-grupos	1365.024	16	85.314		
Total	1524.526	18			

2.- PERÍODOS DE ACTIVIDAD OCULAR

Los tiempos obtenidos de la suma total de los períodos durante los que se detectaron movimientos de los cristalinos fetales a lo largo del estudio realizado en cada uno de los grupos y en las distintas edades gestacionales consideradas se incluyen en las Tablas 2.-I- 2 – VI.

Las diferencias detectadas no alcanzaron en ningún caso valor significativo.

Tabla 2.-I. - Períodos de actividad ocular fetal a las semanas 36-37.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
MOJ36: diabete Control	8	28.38	16.02	5.67	14.98	41.77	0	44
Diabetes Tipo I	8	27.31	7.75	2.74	20.83	33.79	18	42
Diabetes gestacion	6	22.58	12.55	5.12	9.42	35.75	1	33
Total	22	26.41	12.21	2.60	21.00	31.82	0	44

Tabla 2. – II .- Períodos de actividad ocular fetal en las semanas 36-37

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
MOJ3637 Inter-grupo	125.266	2	62.633	.396	.678
Intra-grupo	3005.052	19	158.161		
Total	3130.318	21			

Tabla 2. – III .- Períodos de actividad ocular en la semana 38.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
OJOS3: diabete Control	7	29.71	16.29	6.16	14.65	44.78	0	53
Diabetes Tipo I	8	29.25	9.82	3.47	21.04	37.46	12	45
Diabetes gestacion	10	36.80	15.31	4.84	25.85	47.75	14	60
Total	25	32.40	13.99	2.80	26.62	38.18	0	60

Tabla 2. - IV.- Períodos de actividad ocular en la semana 38.

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
OJOS38	Inter-grupo	323.471	2	161.736	.813	.456
	Intra-grupo	4376.529	22	198.933		
	Total	4700.000	24			

Tabla 2. – V .- Períodos de actividad ocular en la semana 39.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
OJOS39 diabetes Control	6	42.50	10.37	4.23	31.62	53.38	32	60
Diabetes Tipo I	6	32.67	17.52	7.15	14.28	51.06	9	54
Diabetes gestacional	7	24.29	12.71	4.80	12.53	36.04	0	38
Total	19	32.68	15.12	3.47	25.40	39.97	0	60

Tabla 2. – VI .-Períodos de actividad ocular en la semana 39.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
OJOS39 Inter-grupos	1071.843	2	535.922	2.819	.089
Intra-grupos	3042.262	16	190.141		
Total	4114.105	18			

3.- TIEMPO CONSUMIDO POR LOS FETOS EN LOS DIFERENTES ESTADOS DE COMPORTAMIENTO O DE COINCIDENCIA.

3.A.- TIEMPO EN QUE PERMANECIERON LOS FETOS EN SUEÑO PROFUNDO. (F1).

A las 36-37 semanas, al considerar el tiempo que los fetos permanecieron en un estado de sueño profundo, mostrando un patrón de F.C.F. con ausencia de AT y oscilaciones pequeñas, en ausencia de movimientos oculares y corporales, no observamos diferencias significativas entre los distintos grupos estudiados, $p > 0.05$), aunque este estado fue más frecuente entre los fetos del grupo Control.

Tabla 3.A – I– II

Tabla 3.A – I .- Tiempo de permanencia de los Fetos en Estado de Sueño Profundo en la semana 36-37.-

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
MEE1367 diabetes Control	8	9.81	11.01	3.89	.61	19.02	0	30
Diabetes Tipo I	8	5.69	9.58	3.39	-2.32	13.70	0	28
Diabetes gestacional	6	8.00	5.28	2.16	2.46	13.54	0	14
Total	22	7.82	9.00	1.92	3.83	11.81	0	30

Tabla 3.A - II.- Tiempo de permanencia de los Fetos en Estado de Sueño Profundo F1 en la semana 36-37

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
MEE13637 Inter-grupos	68.335	2	34.168	.398	.677
Intra-grupos	1630.938	19	85.839		
Total	1699.273	21			

Sin embargo, hemos podido comprobar que existen diferencias estadísticamente significativas al considerar la duración de este estado de comportamiento a las 38 semanas de gestación ($F=3.536$, $p < 0.047$).

Los valores descriptivos, obtenidos en cada uno de los grupos de estudio y el valor de la Anova se recogen en la Tabla 3.A – III –IV.

Tabla 3.A –III .-Tiempo de permanencia de los Fetos en Estado de Sueño Profundo F1 en la semana 38.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
ESTAD13: diabetes Control	7	17.57	8.52	3.22	9.69	25.45	4	25
Diabetes Tipo I	8	5.75	9.60	3.40	-2.28	13.78	0	27
Diabetes gestacional	10	8.10	9.00	2.85	1.66	14.54	0	28
Total	25	10.00	9.98	2.00	5.88	14.12	0	28

Tabla 3.A – IV.- Tiempo de permanencia de los Fetos en Estado de Sueño Profundo F I en la semana 38.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
ESTAD138 Inter-grupos	581.886	2	290.943	3.536	.047
Intra-grupos	1810.114	22	82.278		
Total	2392.000	24			

El análisis “*a posteriori*” de estos datos demuestra que, aunque el tiempo consumido por los fetos en estado F1 es mayor que en el Grupo Control, tanto al compararlo con el observado en el Grupo de diabetes Tipo I, como el de Diabetes Gestacional, esta diferencia únicamente alcanza significación matemática cuando las comparaciones se establecen entre el Grupo Control y el Grupo de Diabetes Tipo I

($p < 0.49$)..

Los fetos del grupo Control permanecen más tiempo en estado de sueño profundo a las 38 semanas que los incluidos en el Grupo con Diabetes tipo I.

Tabla 3.A- V y Figura 3.A –1.

Tabla 3.A - V.- Comparaciones del tiempo de permanencia de los Fetos en Sueño Profundo F 1 en la semana 38.

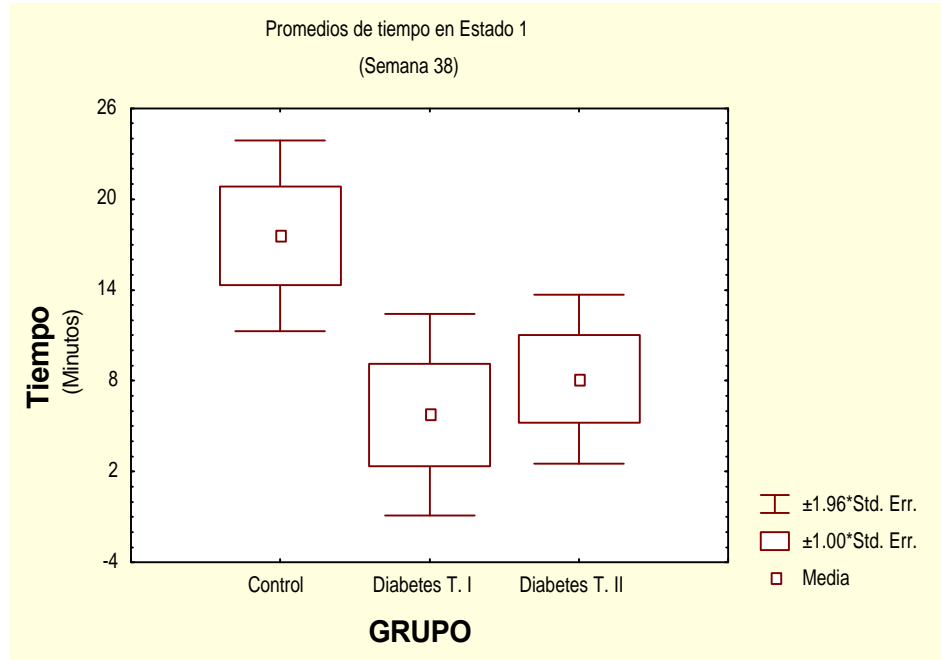
Comparaciones múltiples

Variable dependiente: ESTAD138

	(I) diabetes	(J) diabetes	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
HSD de Tukey	Control	Diabetes Tipo I	11.82*	4.695	.049	2.84E-02	23.61
		Diabetes gestacional	9.47	4.470	.109	-1.76	20.70
	Diabetes Tipo I	Control	-11.82*	4.695	.049	-23.61	-2.84E-02
		Diabetes gestacional	-2.35	4.303	.849	-13.16	8.46
	Diabetes gestacional	Control	-9.47	4.470	.109	-20.70	1.76
		Diabetes Tipo I	2.35	4.303	.849	-8.46	13.16
Scheffé	Control	Diabetes Tipo I	11.82	4.695	.062	-.50	24.14
		Diabetes gestacional	9.47	4.470	.130	-2.26	21.20
	Diabetes Tipo I	Control	-11.82	4.695	.062	-24.14	.50
		Diabetes gestacional	-2.35	4.303	.862	-13.64	8.94
	Diabetes gestacional	Control	-9.47	4.470	.130	-21.20	2.26
		Diabetes Tipo I	2.35	4.303	.862	-8.94	13.64

*. La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

Figura 3.A - 1.- Permanencia de los fetos en Sueño Profundo F1 en la semana 38.



Al considerar los valores obtenidos al estudiar este parámetro en las 39 semana de gestación no hemos podido detectar la existencia de diferencias entre los tres grupos analizados.

En las Tablas 3.A – VI – IX, se recogen los correspondientes valores numéricos.

Tabla 3.A -VI.- Tiempo de permanencia de los Fetos en Estado de Sueño Profundo F1 en la semana 39

Descriptivos										
			N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
							Límite inferior	Límite superior		
ESTAD139	diabetes	Control	6	12.00	7.92	3.24	3.68	20.32	0	20
		Diabetes Tipo I	6	6.50	7.56	3.08	-1.43	14.43	0	17
		Diabetes gestacional	7	14.57	7.61	2.88	7.53	21.61	0	23
		Total	19	11.21	8.04	1.84	7.34	15.08	0	23

Tabla 3.A – VII.- Tiempo de permanencia de los Fetos en Sueño Profundo F1 en la semana 39.

ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
ESTAD139	Inter-grupos	215.876	2	107.938	1.824	.193
	Intra-grupos	947.046	16	59.190		
	Total	1162.922	18			

3.B.- TIEMPO CONSUMIDO POR LOS FETOS EN EN ESTADO DE SUEÑO ACTIVO. (F2)

El tiempo que permanecieron los fetos en estado de sueño activo no difiere de forma significativa entre los tres grupos considerados en ninguno de los momentos gestacionales seleccionados en este estudio.

Las Tablas 3.B – I –VI recogen los datos obtenidos en las diferentes observaciones.

Tabla 3.B. – I .- Tiempo de permanencia de los fetos en Estado de Sueño Activo F2 en la semana 36-37.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
MEE2363 diabetes Control	8	32.25	15.28	5.40	19.47	45.03	12	53
Diabetes Tipo I	8	19.81	13.56	4.80	8.47	31.15	0	42
Diabetes gestacion	6	16.92	13.15	5.37	3.11	30.72	0	33
Total	22	23.55	15.07	3.21	16.86	30.23	0	53

Tabla 3.B. – II .- Tiempo de Permanencia de los Fetos en Estado de Sueño Activo F2 en la semanas 36-37.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
MEE23637 Inter-grupo	981.277	2	490.639	2.461	.112
Intra-grupo	3788.177	19	199.378		
Total	4769.455	21			

Tabla 3.B. - III.- Tiempo de Permanencia de los Fetos en Estado de Sueño Activo F2 en la semana 38.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
ESTAD2: diabete Control	7	24.43	14.73	5.57	10.81	38.05	0	37
Diabetes Tipo I	8	21.38	15.12	5.35	8.74	34.01	0	36
Diabetes gestacion	10	22.20	17.77	5.62	9.49	34.91	0	52
Total	25	22.56	15.52	3.10	16.15	28.97	0	52

Tabla 3.B. – IV .-Tiempo de Permanencia de los Fetos en Estado de Sueño Activo F2 en la semana 38.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
ESTAD238 Inter-grupos	36.971	2	18.485	.071	.932
Intra-grupos	5743.189	22	261.054		
Total	5780.160	24			

Tabla 3.B. –V .- Tiempo de Permanencia de Iso Fetos en Estado de Sueño Activo F2 en la semana 39.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
ESTAD239 diabetes Control	6	34.17	21.29	8.69	11.82	56.51	8	60
Diabetes Tipo I	6	25.67	15.45	6.31	9.45	41.88	9	54
Diabetes gestacional	7	32.00	6.53	2.47	25.96	38.04	23	42
Total	19	30.68	14.82	3.40	23.54	37.83	8	60

Tabla 3.B. –VI .- Tiempo permanencia de los Fetos en Estado de Sueño Activo F2 en la semana 39.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
ESTAD239 Inter-grupo	235.939	2	117.969	.508	.611
Intra-grupo	3716.167	16	232.260		
Total	3952.105	18			

3.C.- TIEMPO DE PERMANENCIA EN ESTADO DE VIGILIA. (F3).

En un importante número de casos no se detectó el estado F3 en ningún momento de la observación, y en los fetos en los que se manifestó siempre fue durante un intervalo de tiempo corto.

En las Tablas 3.C- I - VI se muestran los valores obtenidos en cada uno de los grupos de estudio y edades gestacionales considerados. En ninguna de las comparaciones establecidas se ha podido demostrar la existencia de diferencias estadísticamente significativas al analizar los valores correspondientes a este parámetro.

Tabla 3.C- I.- Tiempo de permanencia de los Fetos en Estado de Vigilia F3 en la semanas 36- 37.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
MEE3363 diabete Control	8	1.50	2.83	1.00	-.86	3.86	0	7
Diabetes Tipo I	8	.50	1.41	.50	-.68	1.68	0	4
Diabetes gestacion	6	1.08	1.86	.76	-.86	3.03	0	5
Total	22	1.02	2.08	.44	86E-02	1.95	0	7

Tabla 3.C- II.- Tiempo de Permanencia de los Fetos en Estado de Vigilia F3 en las semanas 36-37

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
MEE3363 Inter-grup	4.030	2	2.015	.439	.651
Intra-grup	87.208	19	4.590		
Total	91.239	21			

Tabla 3.C- III- Tiempo de Permanencia de los Fetos en Estado de Vigilia F 3 en la semana 38.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
ESTAD3: diabete Control	7	.00	.00	.00	.00	.00	0	0
Diabetes Tipo I	8	1.13	3.18	1.13	-1.54	3.79	0	9
Diabetes gestacion	10	4.90	9.81	3.10	-2.12	11.92	0	31
Total	25	2.32	6.63	1.33	-.41	5.05	0	31

Tabla 3.C- IV.-Tiempo de Permanencia de los Fetos en Estado de Vigilia F3 en la semana 38

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
ESTAD338 Inter-grupo	115.665	2	57.833	1.357	.278
Intra-grupo	937.775	22	42.626		
Total	1053.440	24			

Tabla 3.C- V .-Tiempo de Permanencia de los Fetos en Estado de Vigilia F3 en la semana 39.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
ESTAD3: diabete Control	6	.00	.00	.00	.00	.00	0	0
Diabetes Tipo I	6	.00	.00	.00	.00	.00	0	0
Diabetes gestacion	7	1.00	2.65	1.00	-1.45	3.45	0	7
Total	19	.37	1.61	.37	-.41	1.14	0	7

Tabla 3.C- VI.- Tiempo de Permanencia de los Fetos en Estado de Vigilia F3 en la semana 39.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
ESTAD339 Inter-grupos	4.421	2	2.211	.842	.449
Intra-grupos	42.000	16	2.625		
Total	46.421	18			

3.D.- TIEMPO DE PERMANENCIA DE LOS FETOS EN ESTADO DE AGITACIÓN. (F4).

El tiempo durante el cual los fetos mostraron un estado de agitación, F4, no difiere de forma significativa entre los grupos control y problema, en ninguno de los puntos de corte cronológicos realizados.

Este estado no se detectó en ninguno de los fetos pertenecientes a los grupos problemas, y diabetes gestacional, diabetes tipo I, al considerar la edad gestacional comprendida entre 36 y 37 semanas. Tabla 3.D.I- VI.

Tablas 3.D - I.- Tiempo de permanencia de los Fetos en Estado de Agitación F4 en las semanas 36-37.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
MEE43637 diabetes Control	8	3.75	5.68	2.01	-1.00	8.50	0	15
Diabetes Tipo I	8	.00	.00	.00	.00	.00	0	0
Diabetes gestacional	6	.00	.00	.00	.00	.00	0	0
Total	22	1.36	3.76	.80	-.30	3.03	0	15

Tabla 3.D- II.- Tiempo de permanencia de los Fetos en Estado de Agitación F4 en la semanas 36-37.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
MEE43637 Inter-grupos	71.591	2	35.795	3.016	.073
Intra-grupos	225.500	19	11.868		
Total	297.091	21			

Tabla 3.D- III- Tiempo de permanencia de los Fetos en Estado de Agitación F4 en la semana 38.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
ESTAD438 diabetes Control	7	10.43	20.20	7.63	-8.25	29.11	0	53
Diabetes Tipo I	8	.63	1.77	.63	-.85	2.10	0	5
Diabetes gestacional	10	11.00	23.21	7.34	-5.60	27.60	0	57
Total	25	7.52	18.12	3.62	4.13E-02	15.00	0	57

Tabla 3.D – IV.- Tiempo de permanencia de los Fetos en Estado de Agitación F4 en la semana 38.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
ESTAD438 Inter-grupos	560.651	2	280.325	.843	.444
Intra-grupos	7317.589	22	332.618		
Total	7878.240	24			

Tabla 3.D.-V- Tiempo de permanencia de los Fetos en Estado de Agitación F4 en la semana 39.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
ESTAD43 diabetes Control	6	4.33	10.61	4.33	-6.81	15.47	0	26
Diabetes Tipo I	6	7.67	12.03	4.91	-4.96	20.29	0	26
Diabetes gestacion	7	1.86	4.91	1.86	-2.69	6.40	0	13
Total	19	4.47	9.25	2.12	.44E-02	8.93	0	26

Tabla 3.D – VI. - Tiempo de permanencia de los Fetos en Estado de Agitación F4 en la semana 39.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
ESTAD43: Inter-grupos	109.213	2	54.607	.610	.555
Intra-grupos	431.524	16	89.470		
Total	540.737	18			

3 .E.- TIEMPO DE PERMANENCIA EN ESTADO DE INCOORDINACIÓN. (F5)

A las 36-37 semanas, el tiempo durante el que los fetos no fueron capaces de coordinar las variables analizadas para establecer un estado de coincidencia, estado de incoordinación o F5, fue mayor en los grupos con Diabetes tipo I y Diabetes Gestacional que en el Grupo Control, aunque únicamente alcanzan significación matemática las diferencias existentes entre el Grupo I, Diabetes tipo I y el Control ($p < 0.026$).

En las Tablas 3.E - I - III, se recogen los datos descriptivos de la muestra, el resultado de la Anova y de las comparaciones múltiples establecidas “a posteriori” entre los tres grupos estudiados. En la Figura 3.E - 1 se muestran estos resultados gráficamente mediante un diagrama de cajas.

El comportamiento de estas variables es similar en las semanas 38 y 39, aunque en a estas edades gestacionales las diferencias detectadas no llegan a alcanzar significado estadístico. Tablas 3.E –V - VIII.

Tabla 3.E -I.- Tiempo de permanencia de los Fetos en Estado de Incoordinación F5 en las semanas 36-37.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
MEE536: diabete Control	8	9.13	13.83	4.89	-2.44	20.69	0	43
Diabetes Tipo I	8	32.31	15.58	5.51	19.29	45.34	12	60
Diabetes gestacion	6	26.17	19.21	7.84	6.01	46.33	3	48
Total	22	22.20	18.47	3.94	14.02	30.39	0	60

Tabla 3.E- II.- Tiempo de permanencia de Iso Fetos en Estado de Incoordinación F5, en la semanas 36-37.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
MEE53637 Inter-grupo	2280.152	2	1140.076	4.436	.026
Intra-grupo	4882.677	19	256.983		
Total	7162.830	21			

Tabla 3.E - III.- Comparaciones del Tiempo de Permanencia de los fetos en Estado de Incoordinación F5, en las semanas 36-37.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: MEE53637

	(I) diabetes	(J) diabetes	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
HSD de Tukey	Control	Diabetes Tipo I	-23.19*	8.015	.024	-43.55	-2.82
		Diabetes gestacional	-17.04	8.658	.147	-39.04	4.95
	Diabetes Tipo I	Control	23.19*	8.015	.024	2.82	43.55
		Diabetes gestacional	6.15	8.658	.761	-15.85	28.14
	Diabetes gestacional	Control	17.04	8.658	.147	-4.95	39.04
		Diabetes Tipo I	-6.15	8.658	.761	-28.14	15.85
Scheffé	Control	Diabetes Tipo I	-23.19*	8.015	.031	-44.46	-1.91
		Diabetes gestacional	-17.04	8.658	.172	-40.02	5.94
	Diabetes Tipo I	Control	23.19*	8.015	.031	1.91	44.46
		Diabetes gestacional	6.15	8.658	.780	-16.83	29.12
	Diabetes gestacional	Control	17.04	8.658	.172	-5.94	40.02
		Diabetes Tipo I	-6.15	8.658	.780	-29.12	16.83

*. La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

Figura 3.E -1.- Representación del Tiempo de Permanencia de los Fetos en Estado de Incoordinación F5, en las semanas 36-37.

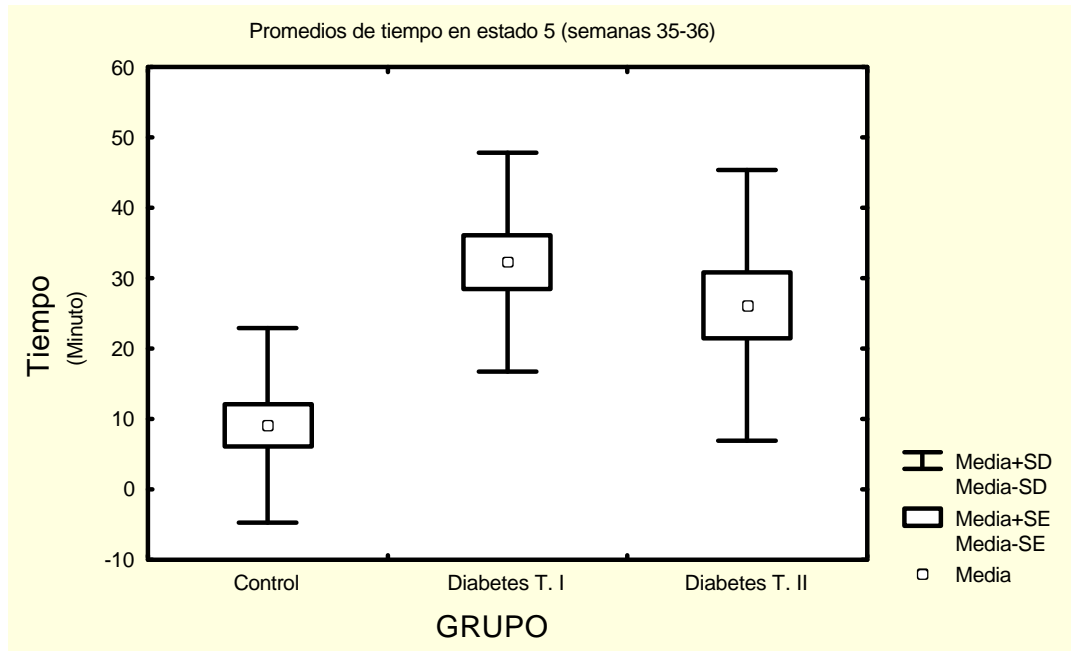


Tabla 3.E-V .- Tiempo de Permanencia de los Fetos en Estado de Incoordinación F5 en la semana 38.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
ESTAD5: diabete Control	7	7.57	7.30	2.76	.82	14.32	0	17
Diabetes Tipo I	8	25.50	21.21	7.50	7.77	43.23	0	60
Diabetes gestacion	10	14.30	17.85	5.64	1.53	27.07	0	57
Total	25	16.00	17.77	3.55	8.66	23.34	0	60

Tabla 3.E-VI.- Tiempo de Permanencia de los Fetos en el Estado de Incoordinación F5 en la semana 38.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
ESTAD538 Inter-grupo	1248.186	2	624.093	2.168	.138
Intra-grupo	6333.814	22	287.901		
Total	7582.000	24			

Tabla 3.E-VII.- Tiempo de Permanencia de los Fetos en Estado de Incoordinación F5 en la semana 39.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
ESTAD53 diabetes Control	6	7.83	7.44	3.04	.47E-02	15.64	0	22
Diabetes Tipo I	6	20.00	14.55	5.94	4.73	35.27	0	38
Diabetes gestacion	7	10.71	12.83	4.85	-1.15	22.58	0	34
Total	19	12.74	12.50	2.87	6.71	18.76	0	38

Tabla 3.E -VIII.- Tiempo de Permanencia de los Fetos en Estado de Incoordinación F5 en la semana 39.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
ESTAD53 Inter-grupos	489.422	2	244.711	1.686	.217
Intra-grupos	2322.262	16	145.141		
Total	2811.684	18			

4.- CAPACIDAD DEL FETO PARA ESTABLECER ESTADOS DE COMPORTAMIENTO ESTABLES. COORDINACIÓN NEUROLÓGICA FETAL.

El estudio del grado de **Coordinación Neurológica Fetal**, valorado a través de su capacidad para establecer **Estados de Comportamiento Estables**, muestra que ninguno de los fetos pertenecientes al Grupo de Diabetes tipo I, fue capaz de establecer estados de comportamiento estables a las 36-37 semanas.

En la Tabla 4 - I se recogen los valores obtenidos en cada uno de los grupos, al comparar estos datos se obtiene un valor de Chi-cuadrado de 10.08 y una $p \leq 0,006$.

En la Figura 4-1 se recogen la representación gráfica de dichos resultados.

Tabla 4 - I.-Capacidad Fetal para establecer Estados de Comportamiento estables de Coordinación Neurológica a la semana 36 - 37.

Tabla de contingencia Coordinación semanas 36-37

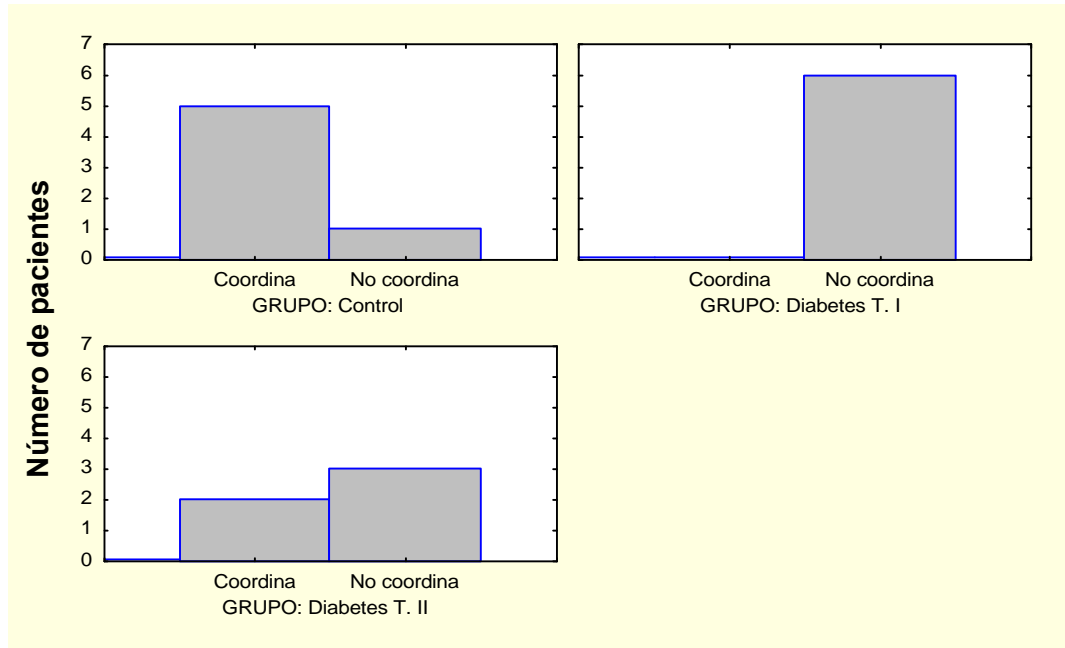
					Total
			1	2	
diabetes	Control	Recuento	7	4	11
		% de diabetes	63,3%	36,36%	100.0%
		% de COORDINACION	63,3%	19,04%	34,37%
		% del total	29.4%	5.9%	35.3%
	Diabetes Tipo I	Recuento		11	11
		% de diabetes		100.0%	100.0%
		% de COORDINACION		52,38%	34,37%
		% del total		35.3%	35.3%
	Diabetes gestacional	Recuento	4	6	10
		% de diabetes	40.0%	60,0%	100.0%
		% de COORDINACION	36,36	28,57%	31,21%
		% del total	11.8%	17.6%	29.4%
Total		Recuento	11	21	32
		% de diabetes	41.2%	58.8%	100.0%
		% de COORDINACION	100.0%	100.0%	100.0%
		% del total	34,37%	65,62%	100.0%

Chi-Cuadrado 10.08 $p \leq 006$

1.- Fetos que muestran capacidad para establecer estados de comportamiento estables a lo largo del periodo de observación establecido.

2.- Fetos incapaces de establecer estados de comportamiento estables a lo largo del período de observación establecido

Figura 4- 1.-Representación gráfica del Estado de Coordinación Neurológica Fetal.



A las 38 semanas todos los niños incluidos en el grupo control son capaces de establecer estados de comportamiento estables, mientras que únicamente el 25% de los pertenecientes al Grupo de Diabetes tipo I y el 60% de los del Grupo de Diabetes Gestacional muestran esta capacidad, estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.013$).

En las Tablas 4 -II y III se recogen los correspondientes valores numéricos y el resultado de la prueba de Chi-cuadrado, y la Figura 4 - 2 los refleja gráficamente.

Tabla 4-II.- Capacidad Fetal para establecer Estados de Comportamiento Estables de Coordinación Neurológica en la semana 38.

diabete	Contro	Recuent	COORDI		Total
			1	2	
		% de diabete	100.0		100.0
		% de COORDI	46.7%		28.0%
	Diabete	Recuent	2	6	8
	Tipo	% de diabete	25.0%	75.0%	100.0
		% de COORDI	13.3%	60.0%	32.0%
	Diabete	Recuent	6	4	10
	gestacion	% de diabete	60.0%	40.0%	100.0
		% de COORDI	40.0%	40.0%	40.0%
Total		Recuent	15	10	25
		% de diabete	60.0%	40.0%	100.0
		% de COORDI	100.0	100.0	100.0

- 1.- Fetos que muestran capacidad para establecrr Estados de Comportamiento Estables en el periodo de observación establecido.
- 2.- Fetos incapaces de establecer Estados de Comportamiento Estables en el período de observación establecidos.

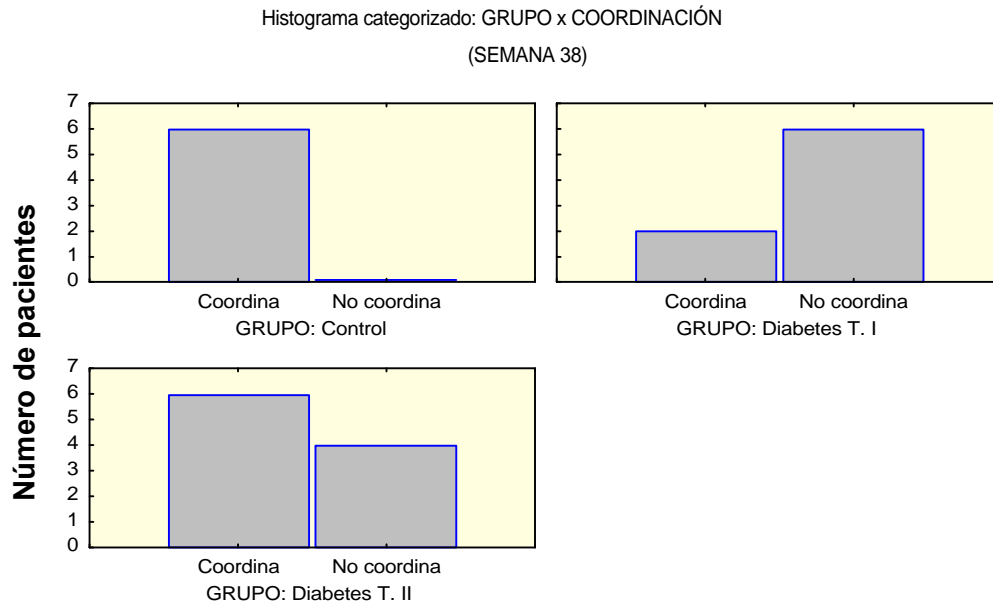
Tabla 4 - III.- Estados de Comportamiento Estables de Coordinación Neurológica en la semana 38.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8.750 ^a	2	.013
Razón de verosimilitud	11.193	2	.004
Asociación lineal por lineal	1.885	1	.170
N de casos válidos	25		

a. 5 casillas (83.3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.80.

Figura 4- 2.- Representación gráfica de la Coordinación Neurológica fetal en la semana 38



A las 39 semanas la proporción de fetos incapaces de establecer **Estados de Comportamiento Estables** sigue siendo superior en el Grupo de Diabetes tipo I, pero las diferencias detectadas entre los diferentes Grupos no llegan a tener significación estadística ($p > 0.05$). Las Tablas 4-IV-V, recogen los correspondientes valores numéricos y el resultado de la prueba de Chi-cuadrado.

Tabla 4-IV.- Capacidad Fetal para Establecer Estados de Comportamiento Estables de Coordinación en la semana 39.

Tabla de contingencia

			COORDI39		Total
			1	2	
diabetes	Control	Recuento	5	1	6
		% de diabetes	83.3%	16.7%	100.0%
		% de COORDI39	41.7%	14.3%	31.6%
	Diabetes Tipo I	Recuento	2	4	6
		% de diabetes	33.3%	66.7%	100.0%
		% de COORDI39	16.7%	57.1%	31.6%
	Diabetes gestacional	Recuento	5	2	7
		% de diabetes	71.4%	28.6%	100.0%
		% de COORDI39	41.7%	28.6%	36.8%
Total		Recuento	12	7	19
		% de diabetes	63.2%	36.8%	100.0%
		% de COORDI39	100.0%	100.0%	100.0%

- 1.- Fetos que muestran capacidad para establecer Estados de Comportamiento Estables a lo largo del periodo de observación establecido.
- 2.- Fetos que muestran capacidad para establecer Estados de Comportamiento Estables a lo largo del periodo de observación establecido

Tabla 4 -V.- Capacidad Fetal para establecer Estados de Coordinación en la semana 39.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.549 ^a	2	.170
Razón de verosimilitud	3.588	2	.166
Asociación lineal por lineal	.125	1	.723
N de casos válidos	19		

a. 6 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.21.

5.- ESTABILIDAD DE LOS ESTADOS DE COMPORTAMIENTO FETAL. NÚMERO DE CAMBIOS DE ESTADO.

El número de cambios de estado de comportamiento, o de estado de coincidencia, que mostraron los fetos incluidos en el estudio es mayor en el Grupo de Diabetes tipo I que en el Grupo Control a las 36-37 semanas y también a las 38 semanas, aunque en estos períodos las diferencias observadas en la muestra estudiada no alcanzan significación estadística. Tablas 5.-I a la 5 - IV.

Tabla 5 -I- Número de Cambios de Estado en la semana 36-37.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
MNC363 diabete Control	8	2.06	1.47	.52	.83	3.30	0	5
Diabetes Tipo I	8	3.00	2.02	.71	1.31	4.69	0	7
Diabetes gestacion	6	2.67	1.47	.60	1.12	4.21	0	5
Total	22	2.57	1.66	.35	1.83	3.31	0	7

Tabla 5 -II.- Número de Cambios de Estado en la semana 36-37.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
MNC363 Inter-grup	3.596	2	1.798	.626	.545
Intra-grup	54.552	19	2.871		
Total	58.148	21			

Tabla 5 – III.-Número de Cambios de Estado en la semana 38.

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
NCAMB: diabete Control	7	2.71	.95	.36	1.83	3.59	1	4
Diabetes Tipo I	8	2.00	2.39	.85	53E-03	4.00	0	7
Diabetes gestacion	10	2.30	1.34	.42	1.34	3.26	0	5
Total	25	2.32	1.63	.33	1.65	2.99	0	7

Tabla 5 -IV.- Número de Cambios de Estado en la semana 38.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
NCAMB38 Inter-grupos	1.911	2	.956	.342	.714
Intra-grupos	61.529	22	2.797		
Total	63.440	24			

A las **39 semanas** de gestación el mayor número de **CAMBIOS DE ESTADO DE COMPORTAMIENTO** observado en los fetos de madres con Diabetes tipo I resulta significativamente superior que en el Grupo Control, poniéndose así de manifiesto una mayor inestabilidad en las características conductuales de los fetos incluidos en este grupo ($p < 0.028$).

El número de cambios de estado es así mismo mayor en el grupo de fetos con diabetes gestacional que en el control, pero en este caso las diferencias no alcanzan significado estadístico

En la Tabla 5 - V se recogen los valores descriptivos correspondientes y los resultados de la Anova, en la Tabla 5 –VI. Las comparaciones múltiples entre los diferentes grupos, se incluyen en la Tabla 5 -VII. La Figura 5 -1 incluye la representación grafica de los datos.

Tabla 5 –V .- Número de Cambios de Estado en la semana 39

Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
NCAMB3 diabete Control	6	1.33	1.21	.49	24E-02	2.60	0	3
Diabetes Tipo I	6	3.67	1.86	.76	1.71	5.62	2	6
Diabetes gestacion	7	2.14	1.07	.40	1.15	3.13	1	3
Total	19	2.37	1.64	.38	1.58	3.16	0	6

Tabla 5 VI.- Número de Cambios de Estado en la semana 39.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
NCAMB39 Inter-grupos	16.897	2	8.449	4.288	.032
Intra-grupos	31.524	16	1.970		
Total	48.421	18			

Tabla 5 -VII.-Número de Cambios de Estado en la semana 39.

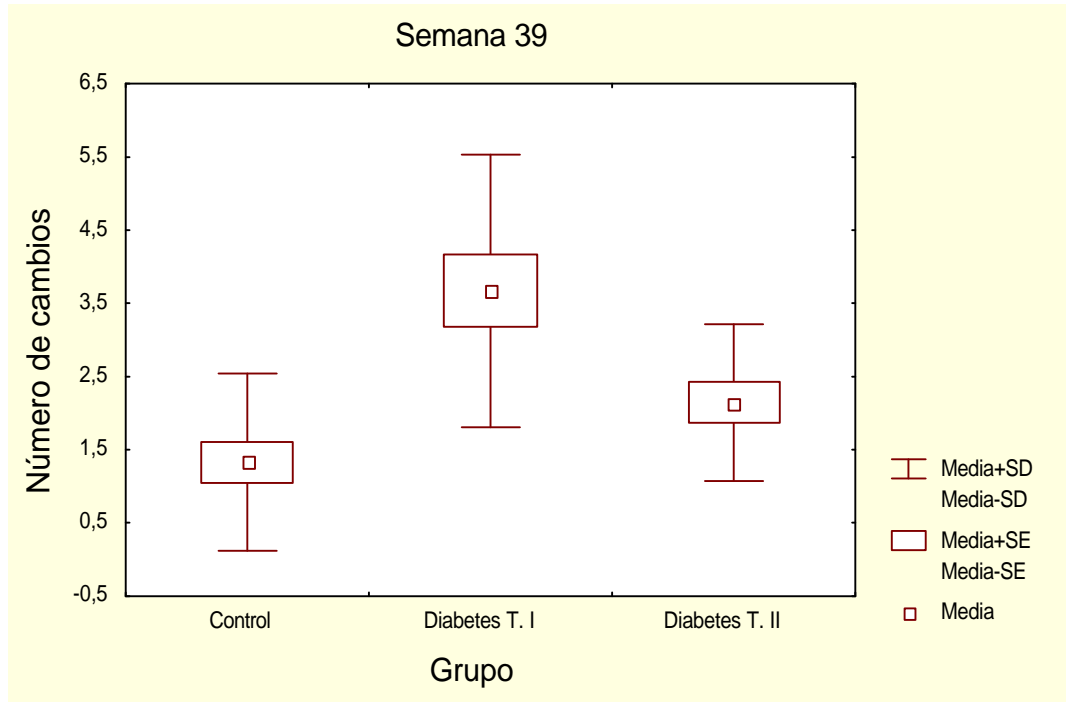
Comparaciones múltiples

Variable dependiente: NCAMB39

	(I) diabetes	(J) diabetes	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
HSD de Tukey	Control	Diabetes Tipo I	-2.33*	.810	.028	-4.42	-.24
		Diabetes gestacional	-.81	.781	.565	-2.82	1.21
	Diabetes Tipo I	Control	2.33*	.810	.028	.24	4.42
		Diabetes gestacional	1.52	.781	.157	-.49	3.54
	Diabetes gestacional	Control	.81	.781	.565	-1.21	2.82
		Diabetes Tipo I	-1.52	.781	.157	-3.54	.49
Scheffé	Control	Diabetes Tipo I	-2.33*	.810	.035	-4.52	-.15
		Diabetes gestacional	-.81	.781	.595	-2.91	1.30
	Diabetes Tipo I	Control	2.33*	.810	.035	.15	4.52
		Diabetes gestacional	1.52	.781	.181	-.58	3.63
	Diabetes gestacional	Control	.81	.781	.595	-1.30	2.91
		Diabetes Tipo I	-1.52	.781	.181	-3.63	.58

*. La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

Figura 5 - 1.- Representación Grafica del Número de Cambios de Estado en la semana 39.



XI.- DISCUSIÓN.

XI.- DISCUSIÓN.

Los avances que se han producido en la obstetricia en los últimos años, la monitorización fetal y el desarrollo de la medicina perinatal, han hecho posible disminuir la morbilidad y mortalidad de los hijos de madres diabéticas (HMD). Sin embargo, a pesar de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos de que disponemos actualmente, la presencia de una diabetes durante la gestación genera un espectro de posibles efectos adversos que pueden incidir sobre la salud del feto y del niño.

La incidencia de malformaciones congénitas en estos niños es aproximadamente tres o cuatro veces mayor que la encontrada en la población de gestantes no diabéticas^{194, 195, 196}.

Estas malformaciones pueden afectar a una gran variedad de órganos, aunque el síndrome de regresión caudal o displasia sacra, aparece casi exclusivamente en los HMD³. Ha habido muchas especulaciones en torno a la posible etiología de estas anomalías¹⁹⁷.

La hiperglucemia materna, las hipoglucemias, las alteraciones en los substratos metabólicos y en los niveles de insulina representan algunos ejemplos de posibles agentes teratogénicos que pudieran estar implicados.

Actualmente se considera determinante del resultado perinatal del embarazo en la gestante diabética el que exista un adecuado control metabólico de la diabetes en el período periconcepcional^{198, 199}, especialmente en las primeras 8 semanas, período crítico de la embriogénesis²⁰⁰, de ahí la importancia que se ha dado en los últimos años a la necesidad de que estas pacientes realicen una consulta preconcepcional y que queden embarazadas cuando los perfiles metabólicos sean óptimos.

Los embriones y fetos de las gestantes con diabetes tipo I, pueden presentar un retraso de crecimiento precoz²⁰¹, o una macrosomía en etapas más avanzadas del embarazo, alteraciones en el desarrollo funcional de la placenta^{202, 203}, y en órganos de la economía fetal, como por ejemplo en el hígado²⁰⁴, pulmones²⁰⁵, riñones¹¹ y en el sistema nervioso central²⁰⁶.

Los H.M.D. tienen además un mayor riesgo de presentar una obesidad, en algunas series hasta un 50% de los H.M.D. desarrollan obesidad durante la infancia, intolerancia a los hidratos de carbono, o hipertensión arterial, riesgo que se relaciona también con la calidad del control metabólico logrado por la madre²⁰⁷.

Además de las malformaciones orgánicas y de las complicaciones médicas referidas, los H.M.D. pueden sufrir alteraciones neuro-psicológicas. Existen muchos estudios en los que se sugiere que estos niños pueden mostrar signos de retraso en el desarrollo intelectual^{208, 209}.

La existencia de cetonuria materna durante la gestación se ha asociado con la presencia de alteraciones neurológicas en los niños a los 8 meses de vida y a los 4 años (retraso en el desarrollo mental y motor y menor coeficiente intelectual que los niños considerados control)²¹⁰. En otras series se ha observado así mismo un menor coeficiente intelectual en los H.M.D. a los 3 y 5 años de vida²¹¹, asociándolo con la coexistencia de un bajo peso al nacer en estos niños.

Petersen y cols.²¹², han referido la existencia de un retraso en la adquisición del lenguaje en niños de cuatro años, hijos de madres diabéticas, que sufrieron además un retraso de crecimiento intrauterino.

Los niños, hijos de madres diabéticas, pero con un desarrollo intrauterino normal, no mostraron alteraciones con respecto al grupo considerado como control.

Naeye²¹³, encuentra que los H.M.D. presentaban alteraciones psicomotoras que inicialmente asoció con la existencia de cetosis materna durante la gestación, pero esta correlación desapareció cuando se consideró la coincidencia de infecciones bacterianas asociadas en las gestantes.

En algunas series se ha relacionado la existencia de un retraso en el desarrollo intelectual de los H.M.D. con la existencia de glucemias maternas elevadas durante el segundo y tercer trimestre de gestación^{214, 215}, sin embargo, encontramos también varios estudios en los que no se ha demostrado ningún tipo de alteración en el desarrollo intelectual de estos niños^{216, 217, 218} y tampoco se ha podido relacionar la hipoglucemia neonatal con la existencia de anomalías en el desarrollo psico-neurológico a largo plazo^{16, 219, 220, 221}.

Aunque muchos de estos efectos, como la obesidad infantil, la limitación del coeficiente intelectual, y el retraso en el desarrollo psicomotor, pueden estar o no relacionados con el grado de alteración metabólica experimentado por la gestante, han de considerarse otros problemas, tales como las alteraciones en el comportamiento que pueden estar en relación con la necesidad que tienen el niño y su familia de enfrentarse a la existencia de secuelas, como por ejemplo la obesidad y no pueden atribuirse únicamente a la diabetes materna^{26, 222, 223, 224, 28}.

Se han realizado diversos estudios en animales de experimentación con el fin de determinar la existencia de anomalías neurológicas atribuibles a la diabetes materna y se ha visto la existencia de cambios morfológicos en las células de Purkinge en los hijos de ratas diabéticas²²⁵, alteraciones en los niveles de progesterona y estrógenos en el hipotálamo de ratas hembras adultas hijas de ratas diabéticas tras la administración experimental de estreptozotocina²²⁶ y retrasos en el desarrollo de las funciones neurológicas en los productos de ratas espontáneamente diabéticas³³.

Sin embargo Johansson y cols.²²⁷ encuentran anomalías en el comportamiento neonatal de los hijos de ratas diabéticas experimentales, pero éstas desaparecen en la etapa adulta en la que no se aprecia ninguna diferencia en el estado neurológico de estas ratas en relación con los controles.

La observación de alteraciones en el desarrollo neurológico o psicomotor de los H.M.D. se han realizado principalmente en una época en que las posibilidades de conseguir unos perfiles glucémicos aceptables en las gestantes diabéticas eran muy pocas. La incorporación a la práctica clínica de pautas de insulina intensificadas o de bombas de perfusión subcutánea continua, en combinación con las determinaciones de HbA1C y la autodeterminación de las glucemias ha permitido mejorar las posibilidades de control metabólico en estas gestantes, y con ello la salud de sus hijos.

No obstante, en la actualidad seguimos sin conocer cuál es el efecto de la diabetes sobre el desarrollo neurológico del producto de la gestación.

Nos hemos propuesto establecer si existen diferencias en el comportamiento neurológico fetal atribuibles a la diabetes, diferenciando la diabetes tipo I y la diabetes gestacional, en las últimas semanas del embarazo, analizando para tal fin la actividad somática fetal, los movimientos oculares y los trazados de frecuencia cardíaca fetal, relacionados de forma que permitan definir los distintos tipos de estado de comportamiento descritos por Nijhuis¹⁶⁸: **Sueño profundo, sueño activo, vigilia, agitación, o estado de transición o incoordinación.**

Las características de los estados de comportamiento fetal permiten valorar el grado de madurez o integridad neurológica alcanzado por el cerebro fetal y son similares a los que muestra el recién nacido y nos aportan una información detallada del funcionamiento del Sistema Nervioso Central durante la vida intrauterina.

El estudio de los Estados de Comportamiento permite realizar una valoración de algunos aspectos de la maduración cerebral en las gestaciones fisiológicas. A lo largo del desarrollo de un feto normal los ciclos en los que coinciden las características de las variables que definen un estado de comportamiento, actividad corporal, movimientos oculares y trazado de frecuencia cardíaca, se van aproximando más y más, a la vez que se reducen los periodos de incoordinación de estos parámetros caracterizadores de estado.

En las últimas semanas de gestación se incrementa la duración de los estados de coincidencia y se consigue una simultaneidad en los cambios de las diferentes variables al pasar el feto de un estado de comportamiento a otro, acortándose los periodos de incoordinación transicional.

Alrededor de las 36-38 semanas la relación entre variables empieza a ser completa y el feto sano es capaz de coordinar estados de comportamiento estables, de más de 3 minutos, con periodos transicionales inferiores a 3 minutos.

Al considerar aisladamente el tiempo consumido por los fetos en mantener un patrón de F.C.F. caracterizador de estado, A,B, C o D observamos que la duración de los mismos, no ha diferido entre los grupos de fetos H.M.D. tipo I, o H.M.D. gestacional y los considerados como controles, en ninguna de las edades gestacionales en que se estudiaron. Hemos obtenido resultados similares al valorar los periodos de actividad ocular.

Sin embargo, al valorar conjuntamente movimientos oculares, actividad corporal y tipo de trazado de la F.C.F. hemos podido comprobar que el tiempo que permanecen los fetos en estado de sueño profundo, F1; es mayor en el grupo control que en el grupo de H.M.D. gestacional y, a su vez, éste periodo es superior al correspondiente a los fetos H.M.D. tipo I. en todos los momentos cronológicos seleccionados (36-37 semanas, 38 y 39 semanas) aunque las diferencias alcanzan significado matemático únicamente los fetos H.M.D. tipo I con los controles, a las 38 semanas de gestación.

El tiempo que permanecen los fetos en estado de sueño activo, F2, vigilia, F3 o en estado de agitación, F4, no difiere en ninguna de las edades gestacionales seleccionadas para el estudio en los tres grupos, control, H.M.D. tipo I y H.M.D. gestacional.

El **Estado F2** es un estado frecuentemente adoptado por los fetos, al igual que F1, más cuanto más se aproxima el término, de forma que un feto sano pasa más del 95% del tiempo en estado F1 o F2 en las últimas semanas de gestación²²⁸. F3 y F4 son estados que adopta el feto en condiciones fisiológicas durante intervalos de tiempo muy cortos, hasta el punto que hay autores que no consideran el estado F3 al realizar valoraciones de los estados de comportamiento fetal.

En nuestra serie el estado F3 fue muy poco frecuente, hasta el punto de estar totalmente ausente en muchos de los fetos incluidos en el grupo control.

El estado F4, de agitación, es más frecuente y unánimemente aceptado en todos los estudios de estados de comportamiento fetal. Se ha relacionado con la sensación disforia, ya que en los recién nacidos se presenta frecuentemente ante este tipo de circunstancias.

El estado F4 se presenta en muchos casos como parte de la respuesta fisiológica a la estimulación vibroacústica con laringes artificiales²²⁹. En condiciones fisiológicas está presente durante menos del 5% del tiempo en los fetos sanos a término.

A las 36-37 semanas ninguno de los fetos H.M.D. tipo I o de los fetos H.M.D. gestacional mostró este estado de comportamiento.

A las 36-37 semanas los fetos permanecen más tiempo en un estado de incoordinación de las variables descriptivas de los estados de comportamiento, F5 o estado transicional, en los dos grupos problema que en el control. El tiempo que permanecen los fetos en estado F5 es menor en el grupo control que en el grupo de H.M.D. gestacional y a su vez éste es menor que la observada en los fetos H.M.D. tipo I.

No obstante, estas diferencias resultan estadísticamente significativas únicamente al comparar el grupo de H.M.D. tipo I con el grupo control en el intervalo de corte cronológico realizado a las 36-37 semanas..

Hemos comprobado la existencia de una inestabilidad en el comportamiento de los H.M.D. tipo I. En todos los momentos cronológicos considerados, estos fetos, mostraron un mayor número de cambios de estado que los controles, esta diferencia, significativa únicamente a las 39 semanas, contribuye a la mayor duración de los períodos transicionales, F5, observada en estos fetos.

Las diferencias existentes con respecto al número de cambios de estado entre el grupo de H.M.D. **gestacional** y los fetos de madres con diabetes **tipo I** o con las pertenecientes al grupo control, no resultan estadísticamente significativas.

La valoración de la capacidad fetal para coordinar los cambios de las variables caracterizadoras de estado y para mantener estables las combinaciones de las mismas, una vez alcanzadas, expresa un grado de madurez neurológico objetivable por esta capacidad de coordinación.

El número de fetos que mostraron estados de comportamiento estables fue significativamente inferior en el grupo de gestantes con diabetes tipo I que en los controles a las 36-37 y 38 semanas en la serie estudiada, mientras que no han resultado significativas las diferencias encontradas al comparar el grupo de fetos H.M.D. gestacional con los fetos H.M.D. tipo I o con los controles.

En conjunto, se ha demostrado la existencia de una alteración en el desarrollo neurológico de los H.M.D. tipo I con respecto a los controles que se manifiesta por una menor duración de los periodos de sueño profundo, significativa a las 38 semanas, una prolongación los estados de incoordinación, o transición, especialmente manifiesta a las 36-37 semanas, y un mayor número de cambios de estado, o inestabilidad conductual, significativa a las 39 semanas. Globalmente la capacidad fetal para establecer o coordinar estados de comportamiento estables se ve alterada en los H.M.D. tipo I a las 36-37 y 38 semanas.

Son muy escasas las referencias existentes en la literatura a las que podemos recurrir para comparar nuestros resultados, pero existen en cambio múltiples publicaciones sobre las características del desarrollo neuroconductual de los niños H.M.D.

Hace ya 30 años que Schultte y cols^{230, 231, 232}, comprobaron la existencia de alteraciones en los estados de comportamiento de los recién nacidos H.M.D. realizando estudios poligráficos en 14 niños H.M.D. tanto tipo I como gestacional, tratadas solo con dieta o insulinizadas.

Los electroencefalogramas mostraban una menor madurez neurológica al compararlos con los de niños control y el comportamiento motor de una gran proporción de estos niños fue considerado como de hiperexcitabilidad.

Aunque los períodos de sueño profundo fueron identificados exclusivamente sobre la base de la ausencia o presencia de movimientos oculares, detectaron una menor duración de los periodos de sueño-no REM, equivalentes a los periodos de sueño profundo F1 fetal, en los H.M.D. que en los controles, observación coincidente con la que hemos establecido en nuestra serie durante el periodo de vida fetal. Comprobando también la existencia de una prolongación de las fases de sueño-REM, comparable al sueño activo F2 fetal, que no hemos podido demostrar en los fetos incluidos en nuestro estudio.

La muestra de Schulte, es muy heterogénea, y desde entonces han mejorado de forma sustancial los tratamientos seguidos por las gestantes diabéticas y sus recién nacidos, pero, a pesar de ello, en nuestra serie hemos observado alteraciones en los estados de comportamiento de los H.M.D. tipo I detectables prenatalmente.

Son prácticamente inexistentes las referencias al desarrollo neurológico de los H.M.D. durante la vida fetal. Únicamente podemos comparar nuestros resultados con los obtenidos por el grupo holandés de Mulder y cols²³³, quienes estudiaron los estados de comportamiento siguiendo los criterios de Nijhuis¹⁶⁸, en una serie de 17 gestantes con diabetes tipo I que fueron estrictamente controladas con bombas de inyección automática de insulina durante toda la gestación, y en algunos casos también en el período preconcepcional.

Su objetivo era demostrar que con el control metabólico estricto de la diabetes evitaría la aparición de alteraciones en el desarrollo somático o neurológico de los H.M.D. Esta hipótesis no se confirma y encuentran una alteración en la emergencia de los estados de comportamiento en los fetos H.M.D. al compararlos con los considerados como controles.

La escasa duración de los patrones de F.C.F. tipo A y del estado de coincidencia de sueño profundo F1 fue un hecho común en estos fetos. Por otra parte, los fetos H.M.D. mostraron durante más tiempo un patrón de F.C.F. tipo B, pero la incidencia del estado de comportamiento F2, o sueño activo, fue similar a la observada en los fetos controles.

Nuestros resultados son superponibles en lo que respecta a la duración de los períodos en los que los fetos muestran un estado F1 o F2, pero no observamos diferencias al considerar individualmente los patrones de F.C.F. caracterizadores de estado. Mulder y Cols.²³³, no hacen mención específica de los estados de comportamiento F3 y F4 o estado de agitación. Si refieren, sin embargo, un mayor número de transiciones asincrónicas, o de cambios de estado, también observado por nosotros. Y el efecto inmediato en que se traduce esta circunstancia, es decir, una prolongación de los períodos de no coincidencia o estado de incoordinación F5, también hemos podido constatarlo.

Resultados similares habían obtenido Dierker y cols.²³⁴ al investigar la duración de los períodos de actividad y reposo fetal basándose únicamente en las características de la F.C.F. y en la actividad corporal fetal. Encuentran que en los fetos sanos la duración de los períodos de actividad y reposo se duplica entre las 28 y las 40 semanas, disminuyendo el número de transiciones de un estado al otro, estos cambios neurologicos madurativos no se producen en los fetos H.M.D.

Se podría especular que los H.M.D. permanecen menos tiempo en estado de sueño profundo F1 que los fetos sanos buscando incrementar el consumo de energía en los periodos de vigilia, ante el excesivo aporte de sustrato al que se ven sometidos.

Pero esta explicación es demasiado simplista cuando nos enfrentamos a una alteración metabólica tan sumamente compleja. Debe tenerse en cuenta que los valores de Hemoglobina Glicosilada (HbA1C) se mantuvieron en límites normales en todos los casos (6-8.5%) en la serie de Mulder y cols.²³³ circunstancia que también se dio en nuestra serie, aunque únicamente en el III trimestre de gestación. La utilización de terapias intensificadas de insulina no permite, indudablemente, un control tan estricto de los perfiles glucémicos como el que se alcanza al utilizar bombas de perfusión. Se ha comprobado también la ausencia de correlación entre los valores de Hb A1C y la macrosomía^{235, 236}

De hecho los H.M.D. tipo I, tuvieron un peso significativamente superior en nuestra serie, que los controles, pero también en la de Mulder, el 30% de los niños mostraron un peso situado por encima del percentil 90.

No obstante, actualmente sabemos que el estricto control glucémico no previene eficazmente las alteraciones del desarrollo fetal evidenciándose retrasos en el crecimiento embrionario y desarrollo fetal precoz^{237, 238}, en gestantes tratadas con bombas de inyección de insulina desde el período preconcepcional y macrosomías en etapas avanzadas de la gestación^{239, 240}, a pesar de existir un estricto control glucémico.

Los problemas surgidos en los embarazos de las gestantes diabéticas deben estar en relación con otros trastornos metabólicos más complejos, no corregibles únicamente con la normalización de los perfiles glucémicos, como ponen en evidencia los resultados obtenidos Mulder y cols.²³³, tanto en lo que respecta a la presencia de macrosomía, como a las alteraciones en los estados de comportamiento neurológicos.

El estudio de los factores de crecimiento "insulin-like" y de sus proteínas transportadoras puede arrojar alguna luz en este sentido. Recientemente se ha comprobado la existencia de una correlación entre los niveles del IGF-I (Insulin-like growth factor I) y el crecimiento fetal, especialmente a nivel de los depósitos de tejido graso. EL IGF-I tiene un papel fundamental en el desarrollo somático fetal²⁴¹. Se ha podido demostrar que el incremento en los niveles de IGF-I se relaciona directamente con la presencia de macrosomía en los H.M.D., independientemente de los perfiles glucémicos de la gestante²⁴².

Por otra parte, los niveles de IGF-II (Insulin-like growth factor II), se ha relacionado con la formación de la glia de manera que tanto las modificaciones que experimentan los IGF-I, y principalmente los IGF-II, y sus proteínas transportadoras, podrían estar relacionadas con las alteraciones que presentan los H.M.D. en la instauración de estados de comportamiento estables. Este es un campo de investigación que debe ser inexcusablemente explorado.

Por otra parte, los resultados que hemos obtenido al estudiar el grupo de fetos H.M.D. gestacional sugieren que también podría existir alteración en el desarrollo neurológico intrauterino de estos niños, y están en concordancia con los obtenidos en el grupo de H.M.D. tipo I, si bien en ninguna de las comparaciones establecidas las diferencias han alcanzado significación estadística, por lo que no podemos considerarlos concluyentes.

Es evidente la necesidad de ampliar el tamaño de la muestra, y quizás prolongar los periodos de observación, “limitados” a 60 minutos, aunque este aspecto se ve dificultado por la dedicación requerida por parte del observador, que debe ser, preferentemente, siempre el mismo, por las circunstancias clínicas inherentes al estudio y por las dificultades técnicas añadidas (imposibilidad en algunos casos para visualizar adecuadamente los cristalinos o hiperactividad fetal que dificulta el seguimiento de los movimientos de los mismos, intolerancia de la gestante al decúbito supino prolongado, etc..).

En función de la experiencia obtenida a lo largo de este estudio, es posible que pueda resultar también útil el tipificar los movimientos fetales o las características de los movimientos oculares, que en algunas ocasiones se manifiestan como movimientos aislados del cristalino, frecuentemente lentos. ya verticales u horizontales, y en otras como salvas de movimientos rápidos que hacen recordar a un nistagmus.

La única referencia existente para poder comparar los resultados que hemos obtenido al estudiar a los fetos H.M.D. gestacional, es la que aportan Gazzolo y col.²⁴³, en un estudio colaborativo realizado en Génova, con el grupo de Di Renzo en Perugia y con Visser en la escuela holandesa de Utrecht.

Estudian una serie amplia, 70 pacientes diagnosticadas de diabetes gestacional y tratadas tanto solo con dieta, como insulinizadas, a las que compara con un grupo control de 100 gestantes sanas. Consideran dos puntos de corte cronológicos para la valoración de los estados de comportamiento, las 27-32 semanas y 33-36 semanas, los períodos de observación son, al igual que en nuestra serie, de 60 minutos.

El intervalo de 27-32 semanas no parece el adecuado para estudiar los estados de comportamiento ya que a esta edad gestacional los fetos, en condiciones fisiológicas, no han alcanzado el desarrollo neurológico suficiente para establecer estados de comportamiento estables, estos estados empiezan a emerger a las 36 semanas, momento en el que se trunca el estudio.

Por otra parte, un intervalo de 4 semanas de variabilidad en los periodos cronológicos fijados para realizar las observaciones, en los dos momentos cronológicos en los que se lleva a cabo el estudio es, sin duda, excesivamente amplio, ya que en cuatro semanas las características de comportamiento fetal pueden variar radicalmente. Este hecho habrá contribuido a que, a pesar del tamaño de la muestra, se hayan dispersado en gran manera los resultados obtenidos.

Aún con estos inconvenientes metodológicos, que indudablemente están en relación con las dificultades inherentes a las características del estudio, Gazzolo y cols.²⁴³ detectan la existencia de diferencias significativas al considerar la duración del estado de sueño activo, 2 F, que resulta menor en el grupo de fetos HMD gestacional en los dos intervalos gestacionales estudiados.

El porcentaje de coincidencia en estado 1F fue similar en ambos grupos, tanto a las 27-32 semanas, como a las 33-36. No se valoran los estados F3 y F4. Coincide con nuestras observaciones el hecho de que el tiempo que permanecieron los fetos en un estado de no coincidencia, o incoordinación, F5, fue superior en el grupo de HMD gestacional, aunque esta diferencia únicamente resultó significativa al considerar el intervalo de 33-36 semanas.

No hacen referencia a la capacidad fetal para establecer estados de comportamiento estables, coincidencias mayores de 3 minutos con periodos transicionales inferiores a 3 minutos).

Concluyen que existe una alteración en las características del comportamiento fetal en los hijos de madres con diabetes gestacional. Resulta relevante la necesidad de ampliar nuestro conocimiento sobre el desarrollo neurológico de estos niños,

XII.- CONCLUSIONES

XII.- CONCLUSIONES.

1.- La diabetes, tipo I o gestacional, *no condiciona* modificaciones significativas en la duración de los periodos durante los que el feto muestra los diferentes patrones de frecuencia cardíaca caracterizadores de los estados de comportamiento, patrones A, B, C y D de la calificación de Nijhuis, en la 36 - 37 , 38 o 39 semanas de gestación.

2.- Los períodos de actividad ocular resultan *similares* en los fetos hijos de madres diabéticas, ya sea tipo I o gestacional, y en los fetos sanos a las 36 - 37, 38 o 39 semanas de gestación.

3.- El tiempo que permanecen los fetos en estado de sueño profundo, F1, es *mayor* en el grupo control que en el grupo de fetos hijos de madres con diabetes gestacional, y a su vez este período es *superior* al correspondiente a los fetos de gestantes con diabetes tipo I, en todos los momentos gestacionales considerados (36-37, 38 y 39 semanas), aunque las diferencias alcanzan significado matemático únicamente al considerar el grupo de pacientes afectas de diabetes tipo I a las 38 semanas de gestación.

4.- *No resultan significativas* las diferencias existentes entre el grupo de fetos sanos y los productos de gestaciones con diabetes tipo I o gestacional al considerar la duración de los períodos de sueño activo, F2, vigilia F3, o agitación, F4, a las 36-37, a las 38 o a las 39 semanas de gestación.

5.- El tiempo que permanecen los fetos en un estado de incoordinación o transicional, F5, es *menor* en el grupo control que el grupo de fetos hijos de madres con diabetes gestacional, y *a su vez éste es menor* que el observado en los fetos hijos de madres con diabetes tipo I. No obstante estas diferencias resultan estadísticamente significativas únicamente al comparar el grupo de fetos hijos de madres con diabetes tipo I con el control en el intervalo de corte cronológico realizado a las 36-37 semanas.

6.- La diabetes tipo I condiciona una *inestabilidad* en el comportamiento fetal que se manifiesta en un aumento en el número de cambios de estado con respecto al experimentado por los fetos producto de gestaciones fisiológicas, y que es patente desde la 36-37 semanas hasta la 39, si bien esta diferencia es únicamente significativa a las 39 semanas de gestación.

Las diferencias detectadas entre el grupo de fetos hijos de madres con diabetes gestacional y el control no resultan significativas.

7.- El número de fetos que fueron capaces de mostrar estados de comportamiento estables fue *significativamente inferior* en el grupo de gestantes con diabetes tipo I que en los fetos pertenecientes al grupo control a las 36, 37 y 38 semanas.

No han resultado significativas las diferencias encontradas entre el grupo de gestantes afectas de diabetes gestacional y el control.

8.- Se ha demostrado la diabetes tipo I condiciona una *alteración las características de los estados de comportamiento neurológico* del feto que se manifiesta en:

- Una menor duración de los períodos de sueño profundo a las 38 semanas,
- Una prolongación de los estados de incoordinación, manfiesta a las 36-37 semanas,
- Una inestabilidad conductual traducida en un mayor número de cambios transicionales, patente a las 39 semanas, y
- En una incapacidad global para establecer estados de comportamiento estables a las 36,37 y 38 semanas.

Aunque los resultados obtenidos al considerar a los fetos hijos de madres con diabetes gestacional son similares a los correspondientes a los hijos de madres con diabetes tipo I, la falta de significación en las comparaciones establecidas con el grupo control nos impiden concluir que esta patología se asocie con, modificaciones en los estados de comportamiento fetal

XIV.- BIBLIOGRAFÍA.

-
1. Bennewitz HG. Symptomatic diabetes mellitus (abstracted from Osann's 12ter Jahresbericht des Poliklinischen Institutes zu Berlin, p 23). Edinburgh Medical Journal 1828; 30:217-218.
 2. Duncan MJ. "On puerperal diabetes. Transactions of the Obstetric Society of London, 1882.24: 256-285.
 3. Williams JW. The clinical significance of glucosuria in pregnant women. Am J Med Sci, 1909. 137: 1-26.
 4. White P. Diabetes in Childhood and Adolescence. Philadelphia, Lea and Febiger, 1932: 224.
 5. White P. "Pregnancy complicating diabetes". Surg Gynecol Obstet, 1935, 61: 324-332.
 6. White P, Titus RS, Joslin EP. Prediction and prevention of late pregnancy accidents in diabetes. Am J Med Sci, 1939.198: 482-492.
 7. White P. "Pregnancy complicating diabetes". Am J Med, , 1949.7: 609-616.
 8. White P, "Diabetes mellitus in pregnancy". Clin Perinatol, 1974. 1: 331.
 9. White P. Classification of obstetric diabetes. Am J Obstet Gynecol, 1978.130: 228.
 10. Hare JW, White P. Gestational diabetes and the White classification. Diabetes Care, 1980.3: 394.
 11. Cousins L. The California Diabetes and Pregnancy Programme: a statewide collaborative programme for the pre-conception and prenatal care of diabetic women. Bailliere`s Clin Obstet Gynecol, 1991.5: 443-459.
 12. Lando MB, Gabbe SG. Diabetes mellitus and pregnancy. Obstet Gynecol Clin NA, 1992.19: 633-654.
 13. Felig P, Coustan D. "Diabetes mellitus". En: Complications during Pregnancy. Eds. Burrow Gn, Feris M, Ferris TF. Saunder WB, Philadelphia, 1981.36-61.

-
14. Pedowitz P, Shelvin EL. "Review of management of pregnancy complicated by diabetes and altered carbohydrate metabolism" *Obstet Gynecol*, 1964.23: 716-729.
15. Cousins L. "Etiología y prevención de anomalías congénitas en lactantes de mujeres con diabetes manifiesta". *Clin Obstet Gynecol*, 1991. 3: 469-480.
16. Jovanovic L, Braun CB, Druzin MI y Peterson CM. "The management of diabetes and pregnancy". En: *Diabetes management in the 80's*. Ed. Peterson CM. Praeger, Nueva York, 1982, 253.-325.
17. Hagay ZJ. "Diabetic ketoacidosis in pregnancy: Etiology, pathophysiology and management". *Clin Obstet Gynecol*, 1994. 37: 50-58.
18. Greene MF. "Prevención y diagnóstico de anomalías congénitas en el embarazo de la diabética". *Clin Perinatol*, 1993.3: 537-550.
19. Cerqueira MJ, Cabero LI. "Clasificación de la diabetes durante la gestación". Salvat, Barcelona, 1989, 87-93.
20. Pedersen J, Molsted. Pedersen L. "Prognosis of the outcome of pregnancies in diabetics". A new classification. *Acta Endo*.1965.50: 70-78.
21. Pedersen J. "La diabética gestante y su recién nacido". Salvat, Barcelona, 1991, 181,199-201.
22. National Diabetes Data Group. "Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance". *Diabetes*, 1979, 28: 1039.
23. Cerqueira MJ. "Asistencia a la gestante diabética". En: *Protocolos Asistenciales en Ginecología y Obstetricia*. Coordinador Cabero L, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Comunicación y Servicio, Madrid, Tomo I, 1994, 99-102.
24. Freinkel N and Conference Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 1985, 34 (Suppl 2): 123-126.
25. Freinkel N, Josinovich J, and Conference Planning Committee. American Diabetes Association. Workshop-Conference on Gestational Diabetes. Summary and Recommendations. *Diabetes Care*, 1980. 3: 499-501.
26. Summary and Recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes*, 1991, 40 (suppl 2): 197.

²⁷ Gabbe SG, Metsman JH, Freeman RK. "Management and outcome of class A diabetes mellitus". Am J Obstet Gynecol, 1997, 129: 723.

²⁸Freinkel N. "The Banting Lecture 1980: Of Pregnancy and Progeny". Diabetes, 1980, 29: 1357-1359.

²⁹Freinkel N, Metzger Be. " Pregnancy as a tissue culture experience: The critical implications of maternal metabolism for fetal development". En: Pregnancy Metabolism, Diabetes and the Fetus. CIBA Foundation Symposium nº 63, Amsterdam, Excerpta Medica, 1979, 3-12.

³⁰. Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL. " Gestational diabetes mellitus: Heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic beta-cell and somatic development in the offspring". Diabetes, 1985, 34 (Suppl. 2): 1-7.

³¹. Freinkel N, Metzger Be, Potter JM. "Pregnancy in diabetes. En: Ellenberg M, Rifkin H (eds.). Diabetes Mellitus: Theory and Practice, 3rd ed. New York, Medical Examination Publishing Co.,1983. 689-714.

³². Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N. "Carbohydrate metabolism in pregnancy. En: Scirra JJ (ed.). Gynecology and Obstetrics, Vol. 3, Hagerstown, Harper y Row, 1979,1-10.

³³.Metzger BE, Bybee DE, Freinkel N. "Gestational diabetes mellitus: Correlations between the phenotypic and genotypic characteristics of the mother and abnormal glucose tolerance during the first year postpartum. Diabetes, 1985.34 (Suppl 2): 111-115.

³⁴Cabero Roura L. Riesgo elevado obstétrico. Edt Masson, SA.Barcelona 169:195

³⁵Freinkel N, Phelps RL, Metzger BE. The mother in pregnancies complicated by diabetes. En: Rifkin H, Porte D (eds). Theory and practice. Elsevier. New York. 1990,634-650.

³⁶ Pederson J. La diabética gestante y su recién nacido, Salt. Edit.Barcelona1981, 199-201.

³⁷ Small M, Cassidy M, Leiper JM, et al, Outcome of pregnancy in insulin-dependent (type I) diabetic women between 1971 and 1984. QJ Med 1986; 61:236.

-
- ³⁸ Cousin L. Obstetric complications. En: Reece EA, Coustan, Dr. Diabetes Mellitus in Pregnancy. Principles and practice. Churchill Livingstone, New York 1988. 455-468..
- ³⁹ Rodgers BD, Rodegers DE. Clinical variables associated with diabetes mellitus. An 18-year survey. *Obstet. Gynecol* 1976;36:797.
- ⁴⁰ Gabbe SG, Mertsman JH, Hibbard LT, Maternal mortality in diabetes mellitus, An 18-year survey. *Obstet Gynecol* 1976; 48:549
- ⁴¹ Drury MI, Greene AT, Stronge JM, Pregnancy complicated by clinical diabetes mellitus. A study of 600 pregnancies *Obstet Gynecol* 1977; 49:519
- ⁴² Kitzmiller LJ. Diabetic ketoacidosis and pregnancy. *Contemp Obstet Gynecol* 1982; 20:141
- ⁴³ Cerqueira MJ, Corcoy R, Cetoacidosis diabética. En: Cabero LI, Cararach. MCR. Barcelona, 1993, 63-75.
- ⁴⁴ Schneider MJ, Kitzmiller JL. Medical management of diabetes mellitus during pregnancy. En Brody SA, Ueland K *Endocrine disorders in pregnancy*. Appleton & Lange Connecticut. 1989. 313.
- ⁴⁵ Myers RE. Brain damage due to asphyxia. Mechanism of causation, *J. Perinatol Met* 1981; 9:78
- ⁴⁶ Coustan DR. Diabetic ketoacidosis. En: Brerkowitz . *Critical care of the obstetric patients*. Churchill Livingstone New York. 1983, 411.
- ⁴⁷ Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, et al, correlacion between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J med* 1991; 325:911.
- ⁴⁸ Stehbens JA, Baker GL, Kitchen M, Outcome at ages 1,3 and 5 of children born to diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127:408.
- ⁴⁹ Hay WW. Fetal metabolic consequences of maternal diabetes. En Jovanovic, Peterson CM, Fuhrmann K. *Diabetes an pregnancy*, Praeger Publishers New York. 1986, 185-198.
- ⁵⁰ Miodovnik M, sikillman C, Hetzberg V, et al. Effects of hyperketonemia on hyperglycemic pregnancy ewes and their fetuses. *Am J Obstets Gynecol* 1986:154:394.
- ⁵¹ Ditzel J, Standl E. The oxygen transport system of red blood cells during diabetic ketoacidosis an recovery. *Diabetologia* 1975; 11:255.

-
- ⁵² Coustan DR, Reece RA, Sherwin R et al. A randomized clinical trial of insulin pumps vs, intensive conventional therapy in diabetic pregnancies. JAMA 1986; 255:631
- ⁵³ Reece EA, Roberts A, Hagay Z et al, Induced hypoglycemia in pregnant women (insulin clamp technique) and the assessment of maternal and fetal responses. Proceedings, 11th Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetrics 1991 (abstr.).
- ⁵⁴ Holden KP, Jovanovic, Druzin ML, et al. Increased fetal activity with low maternal blood glucose levels in pregnancies complicated by diabetes. Am J Perinatol 1984; 1:161.
- ⁵⁵ Comb Ca, Kitzmiller JL. Nefropatía diabética y embarazo. En: Clínicas obstétricas y ginecológicas. 3/1991. Interamericana–McGraw-Hill. Mexico. 1991.491-500
- ⁵⁶ Kitzmiller JL, Brown ER, Philipe M, et al. Diabetic nephropathy and perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1981; 141:741
- ⁵⁷ Reece EA, Coustan DR, Hayslett JP, et al. Diabetic nephropathy. Pregnancy performance and fetal-maternal outcome. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:56
- ⁵⁸ Reece EA, Winn HN, Hayslett JT, et al. Does pregnancy alter the rate of progression of diabetic nephropathy. Am J Perinatol 1990; 7:193.
- ⁵⁹ Klein R. Recent developments in the understanding and management of diabetic retinopathy. Med Clin North Am. 1988; 72:1415.
- ⁶⁰ Klein R, Klein BEK, Mose SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol. 1984; 102:520.
- ⁶¹ Klein R, Klein BEK, Mosa SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is more than 30 years. Arch Ophthalmol 1984; 102:527.
- ⁶² Horvat M, McLean H, Goldberg L, Crock GW. Diabetic retinopathy in pregnancy. A 12 year prospective survey. Br. J Ophthalmol 1980; 64:398.
- ⁶³ Klein BEK, Moss SE, Klein R, Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. Diabetes Care 1990; 13:34.

-
- ⁶⁴ Moloney JBM, Drury IM, The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1982; 93:745
- ⁶⁵ Price JH, Hadden Dr, Archer DB, et al . Diabetic retinopathy in pregnancy, *Br J Obstet Gynaecik* 1984;91:110.
- ⁶⁶ JovanovicL, Peterson CM. Retinopatía diabética . *Clinicas Obstétricas y Ginecológicas* 3/1991. Diabetes durante la gestación. Inter.McGraw-Hill. Mexico 1991, 501-509.
- ⁶⁷ Davidorf FH, ChambersRB. Retinopatía diabética durante el embarazo. En *Clinicas de Perinatología* 3/1993. WB. Saunders, Mexico 1993, 573-582.
- ⁶⁸ Phelps RL. Sakol P, Metzger Be, et al, Changes in diabetica retinopathy during prenancy. Correlation with regulation of hyperglycemia, *Arch Ophtalmol* 1986;104:1806.
- ⁶⁹ Klein R, Kelin BEK, Moss SE, et al, Retinopathy in yourng-onset diabetic patients. *Diabetes Care* 1985; 8:311.
- ⁷⁰ The Diabetic Retinopathy Study Reserarvh Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopath. The second report of Diabetic Retinopathy Study Findings. *Ophthalmology* 1978; 82:85.
- ⁷¹ Hare JW. Diabetic neuropathy and coronay heart disease. En: Reece EA, Coustan DR *Diabetes mellitus in pregnancy. Principles and practice.* Churchill Livingstone New York. 1988, 515-522.
- ⁷² Reece EA, The history of diabetes mellitus. En: Reece EA Constan DR. *Diabetes mellitus in Pregnancy. Principles and practice.* Churchill Livingstone. New York. 1988, 3-16.
- ⁷³ Cousin L. Obstetric complications. En: Reece EA, Coustan DR. *Diabets mellitus in pregnancy. Principles and practice.* Churchill Livingstone. New York. 1988. págs.455-468.
- ⁷⁴ Cabero LL, Cerqueira MJ. Complicaciones obstétricas de la gestante diabética. En CaberoLI, de Leiva A. *Diabetes y Embarazo. Clinica Ginecológica* 12/3. Salvat 1989,.180-189
- ⁷⁵ Molsted-Pedersen L. Preterm Labour and perinatal mortality in diabetic pregnancy. *Obstetric consideration.* En: Sutherland Hw, Stowers Jm *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn, 1978.* Springer. Berlin. 1979, 392-475.

-
- ⁷⁶ Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, et al. High spontaneous premature labour rate in insulin-dependent diabetic pregnant women. An association with poor glycemic control and urogenital infection. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 175.
- ⁷⁷ Stell JM, Parboosingh H. Insulin requirements in pregnant diabetics with premature labour controlled by ritodrine. *BR Med J*. 1977;1:880
- ⁷⁸ Cabero L. Tratamiento farmacológico de la amenaza de parto prematuro. En : Cabero L .Perinatología (vol.1).Salvat.Barcelona.1986,195-215.
- ⁷⁹ Richards SR, Klingelberger CE. Intravenous ritodrine as a provocative test in gestational diabetes. *J Reprod Med* 1987; 32:798-810.
- ⁸⁰ Regenstein AC, Belluomini J, Katz M, Terbutaline tocolysis and glucose intolerance. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 739.
- ⁸¹ Leslie D, Coats PM. Salbutamol-induced diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 1977;2:768
- ⁸² Thomas DJB, Gill B, Brown P, et al. Salbutamol-induced diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 1997;2:438.
- ⁸³ Miodovnik M, Peros N, Holroyde JC, et al. Treatment of premature labour in insulin-dependent diabetic women. *Obstet Gynecol* 1985;65:621.
- ⁸⁴ Borberg C, Gillmer MDG, Beard RW et al. Metabolic effects of beta-sympathomimetic drugs and dexamethasone in normal and diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1978; 85-184.
- ⁸⁵ White P. Infants of diabetic mother, *Am J Med* 1974; 7-609.
- ⁸⁶ Suhonene L, Termo R, Hypertension and preeclampsia in women with gestational glucose intolerance, *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72-269.
- ⁸⁷ Arkwright PD, Rademacher TW, Dwek RA, Redman CW. Pre-eclampsia is associated with an increase in trophoblast content and glycogen synthetase activity, similar to that found in hydatiform moles. *J Clin Invest* 1993; 91:44.
- ⁸⁸ Pedersen J. La diabética gestante y su recién nacido. Salvat Barcelona. 1981 ;199-201.
- ⁸⁹ Lufkin G, Nelson R, Hill, et al .an analysis of diabetic pregnancies at Mayo Clinic, 1950-79. *Diabetes Care* 1984;7:539.

-
- ⁹⁰ Cassady G, Amniocentesis. Clin Perinatol 1974;1:87
- ⁹¹ Van Otterlo Lc, Wladimiroff JW, Wallenburg Cs. Relationship between fetal urine production and amniotic volumen in normal pregnancy and pregnancy complicated by diabetes.Br J Obstet Gynaecol 1977; 84:205.
- ⁹² Freinkel N, Ogata E, Metzger BE.The offspring of the mother with diabetes, En : Rifkin H, Porte D (Eds) Diabetes Mellitus .Theory and practice. Elsevier. New York.1990, 651-660.
- ⁹³ Miodovnik M, Mimouni F, Siddiqi TA,et al. Periconceptional metabolic status and risk for spontaneous abortion in insulin-dependent diabetic pregnancies.Am J. Perinatol 1988;5:368.
- ⁹⁴ Miodovnik m, Lavin JP, Knowles HC, et al. Spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. Am J Obstet Gynecol 1984;150:372.
- ⁹⁵ Mills JL, A prospective study of fetal losses in diabetic and control pregnancies from the thierd week postconception. Diabetes 1984;33:46
- ⁹⁶ Kalter H.Diabetes and spontaneous abortion.An historical review.Am J Obstet ynecol 1987; 156:1243.
- ⁹⁷ Mimouni F, Miodovnik M, Tsang RC, et al. Decreased maternal serum magnesium concentration and adverse fetal outcome in insulin-dependent diabetic women. Obstet Gynecol 1987; 70:85
- ⁹⁸ Atchley DW. On ddiabetic acidosis. Detailed study of electrolyte balance following withdrawal and re-establishement of insulin therapy.J Clin Invest 1983; 12:297.
- ⁹⁹ Miodovnik M, Mimouni F, Tsang RC, et al. Glycemic control and spontaneous abortion in insulin-dependent diabetic women. Obstet Gynecol 1986; 68:366.
- ¹⁰⁰ Molsted-Pedersen L.Pregnancy and diabetes.A Survey.Acta Endocrinol 1980; 94:13
- ¹⁰¹ Molded-Pedersen L. Congenital malformations in offspring of diabetic mothers.Av Diabetol 1992;5 (supl I):23
- ¹⁰² Kucera J. Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. J.Reprod Med 1971; 7:61-75.

¹⁰³ Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981; (304):22:1331.

¹⁰⁴ Rosen b, Miodovrik M, Dignan PS, et al. Minor congenital malformations in infants in insulin-dependent diabetic women. Association with poor glycemic control. *Obstet Gynecol* 1990; 76:745.

¹⁰⁵ Pinter E, Reece EA. Diabetes-associated congenital malformations. Epidemiology, pathogenesis, and experimental methods of induction and prevention. En; Reece Ea, Coustan DR (eds). *Diabetes mellitus in pregnancy. Principles and practice.* Churchill Livingstone. New York 1988, 208-61

¹⁰⁶ Reece EA, Gabrielli S, Abdala M. The prevention of diabetes-associated birth defects. *Semin Perinatol* 1980;12:292.

¹⁰⁷ Bauman WA, Yolon RS. Transplacental passage of insulin complexed to antibody. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:4588

¹⁰⁸ Cabero LL, Codina M, Leiva A, Raspalla F. Embriopatía diabética. En Cabero LL, de Leiva A. *Diabetes y embarazo. Clínica Ginecológica 12/3* Salvat. Barcelona 1989, 172-179.

¹⁰⁹ Akazawa M, Akazawa S, Hashimoto m et al, Effects of brief exposure to insulin-induced hypoglycemic serum during organogenesis in rat embryo culture. *N Engl J Med* 1984;310:323.

¹¹⁰ Buchanan TA, Schemmer JK, Freinkel N. Embryotoxic effects of brief maternal insulin induced hypoglycemia during organogenesis in the rat. *J. Clin Invest* 1986; 78:643-732.

¹¹¹ Mills JL, Knopp RH, Simpson JL. The NICHD-Diabetes in Early y Pregnancy Study. Lack of Relation of Increased Malformation Rate in infants of Diabetic Mothers to Glycemic Control during Organogenesis. *N.Engl. J Med.* 1988; 318 : 671-675.

¹¹² Kitzmiller JL. Gavin LA, Gin GS et Al. Preconception management of diabetes continued through early pregnancy prevents the excess frequency of major congenital anomalies in infants of diabetic mother. *JAMA* 1991; 265: 731.

¹¹³ Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infant of diabetic mothers. *N engl J ed* 1981; 304:1331.

-
- ¹¹⁴ Eriksson UJ, Haham Borg LA, Forsberg H, et al. Diabetic embryopathy. Studies with animal and in vitro models. *Diabetes* 1991;40:94
- ¹¹⁵ Reece EA, Homko CJ, Ying-King CDE, Wotnizer A. Mezclas energéticas metabólicas y embriopatía por diabetes. *Clin. Perinatol* 3/1993. Diabetes durante el embarazo. Ed. Iberoamericana-McGraw Hill. México. 1993;521.
- ¹¹⁶ White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med* 1949;7:609.
- ¹¹⁷ Connell FA, Vadheim C, et al. Diabetes in pregnancy. A population based study of incidence, referral for care, and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:598
- ¹¹⁸ Landon MB, Gabbe SG. Vigilancia fetal de embarazos complicados por diabetes sacarina. *Clin. Obstet Gynecol* 3/1991 Inter. México 1991, 519-526 .
- ¹¹⁹ Salvensen DR, Brudenell MJ, Nicolaidis KH. Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1287.
- ¹²⁰ Jovanovic L, Druzin M, Peterson CM. Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin dependent diabetic women as compared with normal control subjects. *Am J Med* 1981; 21:27.
- ¹²¹ Barss Va. Obstetrical complications. En : Hare JW Diabetes complicating pregnancy. *The Joslin Clinic Method*. Alan R. Liss. New York. 1989;125-134
- ¹²² Allen E. The glycosurics in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1939;39:982
- ¹²³ Facquhar JW. The child of diabetic women. *Arch D. Child* 1959;34:76
- ¹²⁴ Susa J: Effects of diabetes on fetal growth. En : Reace A Coustan CD Diabetes Mellitus in Pregnancy Principles and Practice. Churchill Livingstone. New York. 1988;105:121.
- ¹²⁵ Bradley RJ, Nicolaidis KH, Brudenell JM. Are al of diabetic mother "macrosomic" *Br Med J* 1988;23:35.
- ¹²⁶ Pederson J. El feto y el recién nacido. En: Pedersen La diabética gestante y su recién nacido. Salvat 1981; 117-130.
- ¹²⁷ Gellis S, Hsia Y. The infant of the diabetic mother *Dis Child* 1959;97:115.

-
- ¹²⁸ Moya FR, Gross I. Diabetes and fetal lung dev. Reace A Coustan C .Diabetes Mellitus pregnancy. Principales and practice, Churchill Lings York 1988; 23: 141.
- ¹²⁹ Modanlou HD, Dorchester WL, Thorosian A, Freeman RK. Macrosomía. Maternal, fetal and neonatal implications. *Obstet Gynecol* 1980; 55:420
- ¹³⁰ Stevenson DK, Hopper AO, Cohen RS, et al. Macrosomia, Causes and consequences. *J Pediatr* 1982;100:515
- ¹³¹ Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 1985; 66:762.
- ¹³² Oh W. Neonatal outcome an care. Reace A, Coustan C Diabetes Mellitus in Regnanacy. Priniples and practice. Churchill Livingstone. New York 1988; 547-557.
- ¹³³ Andersen O, Hertel JU, Schmolker L, Kuhl C. Influence of the maternal intravenous glucose administration as a cause of hypoglycemia in the infant of diabetic mother. *Acta Pediatr Scand* 1985; 74 :268-275.
- ¹³⁴ Thomopoulus P, Testa T, Flamier A, et al. Insulin receptors and protein syntesis in bone marrow cells and reticulocytes. *Diabetes* 1980;29:820.
- ¹³⁵ Andersen O Hertel J, Schmolker L, Kuhl C. Influence of the maternal plasma glucose concetration at delivery on the risk of hypoglycemia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Acta Pediatr.Scand* 1985;74:268.
- ¹³⁶ Pettit DJ, Baird HR, Aleck KA, et al .Excessive obesity in offspring of Pima 29 Indian women with diabets during pregnancy, *N Engl J Med* 1983;308:242
- ¹³⁷ Pettit DJ, Aleck KA, Baird Hr, et al. Congenital susceptibilty to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes* 1988;37:622.
- ¹³⁸ Dörner G, Plagemann A, Reinagel H. Familial diabetes aggregation in type I diabetics. Gestational diabetes as apparent risk factor for increased diabetes susceptibilty in the offspring. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1987;89-84
- ¹³⁹ Dörner G, Steindel E, Thaelke H, Schliack V. Evidence for decreasing prevalence of diabetes mellitus in childhood apparently produced by prevention of hyperinsulinism in the foetus and newborn. *Exp. Clin, Endocrinol* 1984; 84:134.
- ¹⁴⁰ Stehbens JA, Baker GL, Kitchel M. Outcome at ages 1,3 an 5 years of children born to diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127-408

-
- ¹⁴¹ Persson B, Gentz J. Follow-up of children of insulin-dependent and gestational diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand* 1984;73-49.
- ¹⁴² Van Geijn HP, Copray FJA, Diabetes Materna y Control fetal. En procedimientos de control fetal, Masson Barcelona, 1997; 67:-2.
- ¹⁴³ US Departmente of Health Human Services. Public Health Service, Centers for Disease Control. Centre for Prevention Services. División of Diabets Control. Public health Guidelines for enhancing diabetes control through materna and child health programs. Atlanta 1986
- ¹⁴⁴ Gabbe SG. Management of diabetes mellitus in pregnanacy *Am.J Obstet Gynecol* 1985; 153-824.
- ¹⁴⁵ Landon MB, Langer O, Gabbe SG, Schick C, Brustman L. Fetal surveillance in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167-617
- ¹⁴⁶ Hralely JMG, Montgomery DAD. Management of pregnancy complicated by diabetes *Br. Med.J.* 1965; 1:14-18.
- ¹⁴⁷ Duray MF. The give birth astride of a grave. *Diabeteic Med* 1989;2: 291-298.
- ¹⁴⁸ Sadovskiy E, Yaffe H. Daily fetal movement recording and fetal prognosis. *Obstet Gynecol* 1973; 41 - 845.
- ¹⁴⁹ Hammacher K. The clinical significance of cardiotocography. In *Perinatal Medicine*. Huntingford PJ, Huter KA, Saling E New Yor:Academic Press 1969:80-93.
- ¹⁵⁰ Oats JN, Obstetrical management of patients with diabetes in pregnancy. *Baill Clin Obstet Gynecol* 1991;5:395-411.
- ¹⁵¹ Holden KP, Jovanovic L, Druzin ML Peterson CM. Increased fetal activity with low maternal blood glucose levels in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Perinatal* 1984;1:164-165
- ¹⁵² Lagrew DC, Pircon RA, Towers CV, Dorchester W, Freeman RK, Antepartum fetal surveillance in patients with diabetes: when to start .*Am J Obstet Gynceol* 1993;168-1820.
- ¹⁵³ Devoe L. Garrdner P, Dear C, Castillo Ra. The diagnostic values of concurrent nonstress testing, amniotic fluid measurement and Doppler velocimetry in screening a general high-risk population. *Am J. Obstet Gynecol* 1990; 163-1040.

-
- ¹⁵⁴ Manning FA, Morrison I, Lange IR, Harmen CR, Chamberlain PF. Assessment based on fetal biophysical profile scoring: experience in 12620 referred high risk pregnancies. *Am.J.Obstet Gynecol* 1985;151-345.
- ¹⁵⁵ Golde SH, Montoro M, Good-Anderson B, Broussard P, Jacobs N, Loesser C, Trujillo M, Walla C, Phelan J, Platt LD. The role of nonstress tests, fetal biophysical profile and contraction stress tests in the outpatient management of insulin requiring diabetic pregnancies. *Am J. Obstet Gynecol* 1984;148: 29-73.
- ¹⁵⁶ Johnson JM, Lange IR, Harmen CR, Torchia MG, Mannig FA. Biophysical profile scoring in the management of diabetic pregnancy. *Obstet.Gynecol* 1988;72:841-846.
- ¹⁵⁷ Diecker D, Feldberg D, Yeshaya A, Peleeg D, Karp M, Goldman JA. Fetal surveillance in insulin-dependent diabetic pregnancy: predictive value of the biophysical profile. *Am.J.Obstet Gynecol* 1988; 159:800-804.
- ¹⁵⁸ Zimmerman P, Jujansuu E, Tuimala R. Doppler velocimetry of the umbilical artery in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur.J. Obstet Gynecol.*1992;47:85-93.
- ¹⁵⁹ Landon MB, Gabbe SG, Bruner JP, et al. Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancy complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1989;73;961-965.
- ¹⁶⁰ Olofsson P, Lingman G, Marsal K, Sjobergs N. Fetal Blood flow in diabetic pregnancy. *J Perinat.Med* 1987;15:545-553.
- ¹⁶¹ Prechtl HFR, Beintema DJ. The neurological examination of the full term newborn infant. *Clin Dev Med*; 1964: 12-15.
- ¹⁶² De Haan R, Patrick J, Chess JF, and Jaco MT. Definition of sleep state in newborn infant by heart rate analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 127: 753-758
- ¹⁶³ Geijn H, Jongsma HW, Worden E, Caron FJM, Brons JTJ and Arts NFT. Fetal behavioural states in epileptic pregnancies. *Euro J Obstet Gynecol and Reprod Biolo* 1986; 21: 753-758
- ¹⁶⁴ Timor-Tritsch IE, Dierker LJ, Hertz RH, Deagan C, y Rosen MG. Studies of antepartum behavioral states in human fetus at term. *Am J Obstet Gynecol*; 1978: 132: 524-528.

-
- ¹⁶⁵ Timor-Tritsch IE, Dierker LJ, Hertz RH, Chick L, y Rosen MG. Regular and irregular human fetal respiratory movements. *Early Hum Dev.* 1980; 4: 315-324.
- ¹⁶⁶ Junge HD. Behavioral states and related heart rate and motor activity patterns in newborn infant and the fetus antepartum. A comparative study. I. Technique, illustration of recording and general results. *J of Perinatal Medicine*; 1979; 7: 231-251.
- ¹⁶⁷ Bots RS, Nijhuis JG, Martín JrCB y cols. Human fetal eye movements: detection in utero by ultrasonography. *Early Hum. Dev.* 1981;5, 87-94
- ¹⁶⁸ Nijhuis JC, Prechtl HFR, Martin Jr CB y Bots RS. Are there behavioural states in the human fetus. *Early Hum Dev* 1982; 6: 177-195.
- ¹⁶⁹ Prechtl HFR. The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Res* 1974; 76; 185-212.
- ¹⁷⁰ Worden EE, van Geijn HP, Caron FJ y cols. Automated assignment of fetal behavioral states near term. *Early Hum Dev.* 1989; 19: 137-146.
- ¹⁷¹ Nijhuis JG, Martin CB Jr, Prechtl HFR. Behavioural states of the human fetus. En: *Continuity of neural functions from prenatal to postnatal life*. Prechtl HFR ed. *Clin Dev Med*, 1984; 94: 65-79.
- ¹⁷² Arduini D, Rizzo G, Parlati E y cols. Modifications of ultradian and circadian rhythms of fetal heart rate after fetal -maternal adrenal gland suppression: a double blind study. *Prenat Diagn* 1986; 6: 409-417.
- ¹⁷³ Vliet MAT van, Martin CB Jr, Nijhuis JG, Prechtl HFR. The relation between fetal activity and behavioural states and fetal breathing movements in normal and growth-retarded fetuses. *Early Hum Dev* 1985; 12: 183-197.
- ¹⁷⁴ Swartjes JM, van Geijn HP, Mantel R y cols. Coincidence of behavioural state parameters in the human fetus at three gestational ages. *Early Hum Dev* 1990; 23: 75-83.
- ¹⁷⁵ Drogtop AP, Ubels R, Nijhuis JG. The association between fetal body movements, eye movements, and heart rate patterns in pregnancies between 25 and 30 weeks of gestation. *Early Hum Dev* 1990; 23: 67-73.
- ¹⁷⁶ Nijhuis JG, Martin CB Jr, Gommers S y cols. The rhythmicity of fetal breathing varies with behavioural state in the human fetus. *Early Hum Dev*, 1983; 9: 1-7.

¹⁷⁷ Wheeler T, Genser G, Lindvall R, Murrills AF. Changes in fetal heart rate associated with fetal breathing and fetal movements. *Br J Obstet Gynecol* 1979; 87: 1068-1071.

¹⁷⁸ Beretska JS, Johnson TRB, Hrushesky WJM. Sinusoidal fetal heart rate pattern during breathing is related to the respiratory sinus arrhythmia; A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 690-691.

¹⁷⁹ Visser GHA, Goodman JDS, Levine DH, and Dawes GS. Micturition and heart rate period cycle in the human fetus. *Brit J Obstet Gynecol*; 1981: 88,803-805.

¹⁸⁰ Nijhuis JG. Behavioural states: concomitants, clinical implications and the assessment of the condition of the nervous system. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 1986; 21: 301-308.

¹⁸¹ Pillai M y James D. Human fetal mouthing movements: a potential biophysical variable for distinguishing state 1F from abnormal fetal behaviour; report of 4 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1990; 38: 151.

¹⁸² Woerden EE van, Geijn HP van, Caron FJM y cols. Fetal mouth movements during behavioural states 1F and 2F. *Eu J Obstet Gynecol and Reprod Biol*. 1988; 29: 97-101.

¹⁸³ Woerden EE van, Geijn HP van. Heart-rate patterns and fetal movements. En: *Fetal behaviour. Developmental and perinatal aspects*. Nijhuis JG Ed. Oxford University Press, Oxford 1992; 40-56.

¹⁸⁴ Swan I. Intrauterine hiccup *Br Med J*. 1978, 1497.

¹⁸⁵ Vries JIP d, Visser GHA, Prechtl HFR. The emergence of fetal behaviour 1. Qualitative aspects. *Early Hum Devel* 1982; 7: 301-314.

¹⁸⁶ Worden EE van, Geijn HP van, Caron FJM y cols. Fetal hiccups, characteristics and relation to the fetal heart rate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989; 30: 209-216.

¹⁸⁷ González González HL. Studien des fetalen Verhaltens. VII Kongres Deutsch-Spanische Gesellchaf für Geburtshilfe und Gynäkologie, Berlin 1997;4.

¹⁸⁸ González González, NL, Martín JI, Marcos Y, Suarez MN, Laynez E, Jimenez A, Parache J. Estados de comportamiento fetal y estimulación vibroacústica con laringe artificial. *Prog. Obstet. Ginecol*. 1998; 403-408.

¹⁸⁹ Gonzalez Gonzalez, NL, Parache J, Armas H, Ormazábal JC, Rodriguez Peña R, Respuesta fetal a la estimulación vibroacústica en condiciones basales con sonidos de baja frecuencia. Prog. Obst. Ginecol. 1995;374-380.

¹⁹⁰ Druzin MLL, Gratacos J, Paul RH, Broussard P, McCART D and Smith M. Antepartum fetal heart rate tstring XII. The effect of manual manipulation of the fetus on the nonstress test. Am J Obstet Gynecol: 1985: 151,61-64

¹⁹¹ Domenech E, González González NL, Compos C y cols, Fetal and neonatal neuro-behavioral states afterstimulación vibro-acoustic. 14th European Congress of Perinatal Medicine. Helsinki.1994;101.

¹⁹² Grupo Español para el Estudio de la Diabetes y el Embarazo (GEDE). Guia Asistencial. Madrid,1995.45.

¹⁹³ Schmidt W. Application of kinetocardiocography. En: A critical appraisal of fetal surveillance. Van Geijn HP, Copray FJA Ed. Elsevier, Amsterdam , 1994: 287-296.

¹⁹⁴ Holmes L.B; Congenital malformation, in Cloherty JP .Stark AR: Manual of Neonatal Care, Boston, Little, Brown, 1980, 91 – 96

¹⁹⁵ Freinkel N: Of pregnancy and progeny. Diabetes, 1980. 29:1023—1035.

¹⁹⁶ Mills JL; Malformation in infants of diabetic mothers. Teratology 1982;25:385-394,

¹⁹⁷ Dignan PStJ: Teratogenic risk and counseling in diabetes. Clin. Obstet. Gynecol 1971.24; 149-159.

¹⁹⁸ Miller E. Hare JW. Cloherty JP et al: Elevated maternal hemoglobin A in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. N Engl J Med 1981.304;1331—1334.

¹⁹⁹ Tsang RC, Ballard J, Braun C: The infant of the diabetic mother today and tomorrow Clin. Obstet Gynecol 1981. 24; 125-147.

²⁰⁰ Brownscheidele C.M; Wooten v, Mathieu MH, Davis, and I. A. Hofmann: The Effects of Maternal Diabetes on Fetal Maturation and Neonatal Health .1983. Metabolism vol 32, n^o 7 Suppl 1, 148—155.

-
- ²⁰¹ Mulder, E.J.H. Visser G.H.A. Morssink, L.P. and De Vries, J.I.P. Growth and motor development in fetuses of women with type-1 diabetes. III. First trimester quantity of fetal movement patterns. *Early Hum Dev.* 1991; 25, 117-33.
- ²⁰² Laurini, R.M. Visser, G.H.A. Ballegoic, E. van, and Schoots, C.J.F. Morphological findings in placentas of insulin-dependent diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CCSII). *Placenta* 1987; 8: 153-165.
- ²⁰³ Pedersen, J.F. Molsted-Pedersen, L. and Lebech, P.E. Is the early growth delay in the diabetic pregnancy accompanied by a delay in placental development. *Acta Obst et Gynecol Scand*, 1986; 65, 675-677.
- ²⁰⁴ Cowett, R.M. and Schwartz, R. The infant of the diabetic mother. *Pediatric Clinics of North America*, 1982; 29: 1213-1231.
- ²⁰⁵ Bourbon, J.R. and Farrell, P.M. Fetal lung development in the diabetic pregnancy. *Pediatric Research*, 1985; 19, 253-267.
- ²⁰⁶ Hassan, M.M. Bottoms, S.F. Evans, M.I. Dombrowski; M.P. Mariona, F.G. and Mukherjee, A.B. Fetal alpha melanocyte-stimulating hormone levels: No correlation with late fetal growth but increased with diabetes mellitus. *Am. J of Obst and Gynecol* , 1986; 154, 428-30.
- ²⁰⁷ Silverman BL. Landsberg L. Metzger BE. Fetal hyperinsulinism in offspring of diabetic mothers: Association with the subsequent development of childhood obesity. *Ann NY Acad. Sc.* 1993; 699: 36-45.
- ²⁰⁸ Bibergeil H, Godel E, Amendt P: Diabetes and pregnancy: Early and late prognosis of children of diabetic mothers; in Camerini-Davalos RA. *Cole HS Early Diabetes in Early Life* New York Academic Press, 1975, 427-434.
- ²⁰⁹ Haworth JC. McRae KN, Dilling LA: Prognosis of infants of diabetic mothers in relation to neonatal hypoglycemia. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1976; 18: 471-479
- ²¹⁰ Churchill JA. Berendes HW. Nemoire J: Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers. *Am J Obstet. Gynecol.* 1969; 105: 257-268.
- ²¹¹ Stehbens JA. Baker GL. Kitchell M: Outcome at ages 1, 3 and 5 years of children born to diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127; 408-413.

-
- ²¹² Petersen MB, Pedersen SA, Greisen G et al: Early growth delay in diabetic pregnancy; Relation of psychomotor development at age 4. *Br. Med.* 1988;196: 598-600.
- ²¹³ Naeye RL. The outcome of diabetic pregnancies; A prospective study; in Elliot K, O'Connor M. *Pregnancy Metabolism. Diabetes and Fetus.* Amsterdam, Excerpta Medica, 1979, 227-238.
- ²¹⁴ Rizzo T, Freinkel N, Metzger B, et al. Fetus mediated behavioral teratogenesis; Correlation between maternal metabolism in diabetic pregnancies and Brazelton tests in the newborn. *Diabetes* 1988; 37(supp I).
- ²¹⁵ Rizzo T, Freinkel N, Metzger BE, et al. Fetus mediated behavioral teratogenesis: Correlation between antepartum maternal glucose regulation and child intelligence at 2 and 4 years. *Diabetes* 1989; 38 (supp 2).
- ²¹⁶ Cummins M, Norrish M; Follow-up of children of diabetic mothers. *Arch Dis Child* 1980; 55: 255-264
- ²¹⁷ Persson B, Bentz J: Follow-up children of insulin-dependent and gestational diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73:349-358.
- ²¹⁸ Rizzo TA, Silverman BL, Metzger BE, and Cho NH. Behavioral adjustment in children of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand*, 1997; 86: 969-974.
- ²¹⁹ Pizzo T, Dooley S, Metzger B, Cho N, Ogata E, Silverman B. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173; 1753-1758
- ²²⁰ Rizzo T, Ogata E, Dooley S, Metzger B, Cho N. Perinatal complications and cognitive development in 2 to 5 year-old children of diabetic mother. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171; 706-713.
- ²²¹ Rizzo TA, Metzger BE, Dooley SL, Cho NH. Early malnutrition and child neurobehavioral development: Insights from the study of children of diabetic mothers. *Child Develop* 1997; 68: 26-38.
- ²²² Silverman BI, Purdy LP, Metzger BE. The intrauterine environment: Implications for the offspring of diabetic mothers. *Diabetes Rev* 1996; 4: 21-35
- ²²³ Sells CJ, Robinsons NM, Brown Z, Knopp RH. Long-term development follow-up of infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1994; 125: 59-17

-
- ²²⁴ Yamashita Y, Kawano Y, Kuriya N, Murakami Y, Matsuishi T, Yoshimatsu K, Kato H. Intellectual development of offspring of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand* 1996; 85: 1192-1196
- ²²⁵ Yamano M, Shimada M, Fujizeki Y, et al: Quantitative synaptic changes on Purkinje cell dendritic spines of rats born from streptozotocin-induced diabetic mothers. *Brain Dev* 1986; 8: 269-273.
- ²²⁶ Brownscheilde CM, Wooten V, Mathieu M, et al ; The effects of maternal diabetes on fetal maturation on neonatal health. *Metabolism* 1983; 32: 148-155
- ²²⁷ Johansson B, Meyerson B, Erikson UJ. Behavioral Effects of an Intrauterine or Neonatal Diabetic Environment in the Rat. *Biol Neonate* 1991; 59; 226- 235.
- ²²⁸ González González NL. Estados de comportamiento fetal intraparto. XVI Congreso Nacional de Medicina Perinatal. Libro de Ponencias. Cádiz, 1997;36-41.
- ²²⁹ González González NL, Martín JI, Padrón E, Jimenez A, Parache UJ. Fetal behavioral after different intensity levels of vibroacoustic stimulation. Voto LS, Margulies M, Cosmi EV. 4^o World Congress of Perinatal Medicine. Ed. Moduzi ed- Bolonia, 1999; 549-553.
- ²³⁰ Schulte, F.J., Michaelis, R., Nolte, R., Albert, G., Parl, U. and Lasson, U. Brain and behavioural maturation in newborn infants of diabetic mothers. Part I: Nerve conduction and EEG patterns. *Neuropädiatrie*, 1969; 1, 24 – 35.
- ²³¹ Schulte, F.J. Lasson, U., Parl, U., Nolte, R. and Jürgens, U.: Brain and behavioural maturation in newborn infants of diabetic mothers. Part II: Sleep cycles. *Neuropädiatrie*, 1969, 1, 36 – 43.
- ²³² Schulte, F.J., Albert, G. and Michaelis, R.: Brain and behavioural maturation in newborn infants of diabetic mothers. Part. III: Motor behaviour. *Neuropädiatrie*, 1969; 1, 44-55.
- ²³³ Mulder, E.J.H, Visser, G.H.A. Visser, Bekedam and H.F.R. Prechtl: Emergence of behavioural states in fetuses of type-1-diabetic women, *Early Hum Dev* 1987; 15: 231-251.
- ²³⁴ Dierker LJ, Pillay S, Sorokin W, Rosen MG. The change in fetal activity periods in diabetic and nondiabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:181-185.

-
- ²³⁵ Flückiger,R.and Winterhalter,K.H.: In vitro synthesis of hemoglobin Alc.Febs Lett., 1976; 71,356 – 360.
- ²³⁶ Visser, G.H.A., van Ballegooie E.abd Sluiter, W.J.: Macrosomia despite well-controlled diabetic pregnancy. Lancet, i, 1984; 284 –285.
- ²³⁷ Pedersen, J.F.and Molsted-Pedersen, L.:Early fetal growth delay detected by ultrasound marks increased risk of congenital malformations in diabetic pregnancy. Br. Med.J.,1981;283: 69 – 271.
- ²³⁸ Visser,G.H.A.,van Bekedam,D.J.,Mulder,E.J.H.and van Ballegooie.E:Delayed emergence of fetal behaviour in type-1-diabetic women .Early Hum.Dev.,1985; 12,167 – 172.
- ²³⁹ Cowett,R.M.and Schwartz,R.:The infant of the diabetic mothers.Pediatr.Clin North Am.,1982; 29, 1213 – 1231.
- ²⁴⁰ Kinght,G.,Worth,R.C.and Ward,J.D.: Macrosomy despite a well-controlled diabetic pregnancy.Lancet,ii,1983; 1431.
- ²⁴¹ Funakoshi T, Ueda Y, Kobahashi A, Morikawa H, Mochizuki M. Studies on insulin-like growth factors (IGF-I, -II) and their binding proteins in normal human pregnancy. Nippon Naiburpi Gakkai Zasshi 1990;66:688-699
- ²⁴² Roth S, Abernathy MP, Lee WH, Pratt L, Denne S, Golichowski A, escovitz OH. Insulin-like growth factors I and II peptide and messenger RNA levels in macrosomic infants of diabetic pregnancies. J Soc Gynecol. Investig 1996; 3: 78-84.
- ²⁴³ Gazzolo D.,Scopesi F.,Russo A. Camoriano R. Santi F.:Doppler velocimetry and behavioural state development in relation to perinatal outcome in pregnancies complicated by gestational diabetes. Early Hum Devel,1995; 41, 193 – 201.