

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Nosotras, **SILVANA SONIA MALDONADO PÉREZ C.I. 1716724545** Y **DORIS JACQUELINE ROMERO SALTOS C.I. 1710887942** autoras del trabajo de graduación intitulado: **“REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL RETRASO DE LA MADURACIÓN PULMONAR FETAL EN MUJERES EMBARAZADAS CON DIABETES PREGESTACIONAL Y GESTACIONAL EN COMPARACIÓN CON LAS MUJERES EMBARAZADAS SIN PATOLOGÍA”**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA** en la Facultad de **Medicina**:

- 1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
- 2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 10 de septiembre del 2012



Dra. Silvana S. Maldonado P.
C.C. 1716724545



Dra. Doris J. Romero S.
C.C. 1710887942

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**“REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL RETRASO DE LA MADURACIÓN PULMONAR FETAL
EN MUJERES EMBARAZADAS CON DIABETES PREGESTACIONAL Y
GESTACIONAL EN COMPARACION CON LAS MUJERES EMBARAZADAS SIN
PATOLOGIA”**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

DRA. MALDONADO PEREZ SILVANA SONIA

DRA. ROMERO SALTOS DORIS JACQUELINE

DIRECTOR: DR. ANTONIO DOMÍNGUEZ

QUITO, 2012

Agradecimientos

A nuestros padres, hermanos y esposos por su apoyo incondicional que nos permitió llegar al final de este camino.

A María Soledad por su inocente paciencia.

A la MSc. Patricia Ortiz por su paciencia, aportes y comentarios en la realización de esta revisión.

Al Dr. Alberto Cifuentes Amador por su información epidemiológica al inicio de nuestra revisión.

Al Centro de Documentación de la Escuela de Salud Pública de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por su ayuda en la obtención de la información.

Índice

	Pág.
Índice.....	1
Resumen.....	3
I. Introducción.....	5
II. Revisión Bibliográfica.....	6
III. Objetivos.....	21
IV. Métodos.....	21
Diseño.....	21
Criterio de Selección de los Estudios.....	22
Tipo de participantes.....	22
Tipo de Intervención.....	22
Medidas de resultados.....	22
Tipo de estudios.....	23
Estrategia de Búsqueda.....	23
Métodos de Revisión.....	23
Elegibilidad de los estudios.....	23
Evaluación de la calidad de los estudios.....	24
Extracción de datos.....	24
Análisis de Datos.....	25
V. Descripción de los Estudios.....	25
Resultados de la búsqueda.....	25
Razones de exclusión de los estudios.....	27
Estudios Incluidos.....	28
Participantes.....	29
Intervenciones.....	30
Medidas de resultados.....	30
VI. Valoración del Riesgo de Sesgo.....	33
VII. Resultados.....	37
VIII. Discusión.....	46
IX. Conclusiones y Recomendaciones.....	48
Implicaciones para la Investigación.....	49

Referencias.....	50
Referencias Bibliográficas.....	50
Referencias estudios incluidos.....	52
Referencias estudios excluidos.....	53
Anexos.....	57

Índice de Tablas

Tabla 1. Morbilidad Perinatal en Embarazadas con Diabetes.....	10
Tabla 2. Composición de fosfolípidos del surfactante humano	14
Tabla 3. Características de los Estudios.....	32
Tabla 4. Valoración del Riesgo de Sesgo.....	34
Tabla 5.Principales Resultados.....	43

Índice de Figuras

Figura 1 Identificación de elegibilidad de los estudios casos. Control.....	26
---	----

Índice de Anexos

Anexo 1 Tabla de extracción de datos.....	57
Anexo 2 Tabla de validación.....	83

Resumen

Antecedentes

La diabetes mellitus (DM) constituye la alteración metabólica más frecuente asociada al embarazo. El embarazo es un estado de intolerancia a los carbohidratos. En los embarazos de madres diabéticas, los niveles de glucosa descienden rápidamente al no ingerir alimento y se elevan bruscamente luego de alimentarse, esto comparado con los embarazos de no diabéticas. La resistencia a la insulina incrementa a medida que progresa el embarazo, esto secundario a la elevación de los antagonistas de la insulina como el cortisol, prolactina, lactógeno placentario y leptina. Esta resistencia resulta en un incremento de la demanda de insulina en las madres embarazadas con diabetes preexistente. También esto predispone a unas pacientes a desarrollar diabetes gestacional. La madurez pulmonar fetal es la última en completarse, por lo tanto, al confirmarla sabemos que existe una maduración orgánica completa. La diabetes mal controlada durante el embarazo puede retrasar la maduración pulmonar fetal y orgánica, por ello los cuadros de distrés respiratorio e ictericia en estos pacientes son más prevalentes. Sin embargo, las madres diabéticas con controles adecuados de glucosa pueden tener hijos con madurez pulmonar adecuada al igual que las madres sin patología asociada.

Objetivo

Determinar que existe un retraso en la maduración pulmonar fetal en hijos de mujeres embarazadas con diabetes pregestacional y gestacional en relación a mujeres embarazadas sin patología, con la medición de marcadores bioquímicos en líquido amniótico.

Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda de todos los estudios casos-control sobre retraso de la madurez pulmonar fetal en mujeres embarazadas con diabetes y sin patología.

Se realizó una búsqueda electrónica amplia utilizando la pregunta PICO, en los siguientes buscadores: Medline, Cochrane library, Trip database, OVID, EBSCO.

No se limitó en idioma ni año de realización de los estudios.

Criterios de Selección

Se obtuvieron 7 estudios potencialmente relacionados con el tema de interés tres de ellos midieron niveles de fosfatidilglicerol (FG) y también niveles de lecitina/esfingomielina (L/S), uno midió además niveles de fosfatidilinositol (FI); dos artículos midieron niveles de lecitina fósforo (LF); uno midió proteína asociada al surfactante (SAP-35) y uno midió niveles de surfactante/albúmina (SA) y fosfatidilcolina (FC).

Los criterios de inclusión considerados fueron: humanos, embarazadas sin patología, embarazadas con diabetes mellitus pregestacional o gestacional, realización de amniocentesis para el diagnóstico de maduración pulmonar fetal, sin antecedentes de maduración pulmonar fetal; y los de exclusión fueron: estudios realizados en animales, estudios en niños, uso previo de corticoides, embarazos con otras patologías además de diabetes.

Resultados

La medición de Lecitina/esfingomielina no está afectada por la diabetes materna. Los niveles de fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol sufren variaciones en el transcurso de la gestación, no se ha encontrado datos claros sobre esta variación. La medición de fosfatidilcolina desaturada no varía en patología diabética. La lecitina fósforo aumenta su concentración a medida que avanza el embarazo tanto de madres diabéticas y no diabéticas. El control de glucosa no siempre es determinante en la madurez pulmonar fetal.

I. Introducción

La diabetes mellitus (DM) constituye la alteración metabólica más frecuente asociada al embarazo. Aproximadamente un 1% de todas las mujeres embarazadas presenta DM antes de la gestación (DM pregestacional: DPG) y hasta un 12% presentará DM en el transcurso del embarazo (DM gestacional: DG). (Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo, 2006)

A nivel mundial, en el año 2007, 246 millones de personas tenían diabetes, las proyecciones para el 2025 es de 380 millones, ósea un incremento de un 55 %. Y para el 2030 se espera que se dupliquen las cifras del 2007. (Zeck 2007)

En el Ecuador, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial han experimentado un incremento sostenido en el periodo 1994 – 2009. (INEC, 2010)

Para el 2009, los casos notificados fueron de 68,355 para diabetes mellitus. En el periodo 2000 a 2009, la incidencia de diabetes mellitus se incrementó de 80/100,000 habitantes a 488/100,000 habitantes. (INEC, 2010)

La región costa y zona insular ocupan el 1ero y 2do lugar respectivamente en prevalencia y el sexo femenino es el más afectado. (INEC, 2010)

En el 2008 la diabetes ocupó el primer lugar dentro de las 10 causas de mortalidad femenina. (INEC, 2010)

Considerando todos estos datos estadísticos descritos, sabemos que en la actualidad, la diabetes mellitus en la mujer es la enfermedad más prevalente, ha incrementado en los últimos años y las proyecciones son muy alarmantes.

Frente al despunte de esta enfermedad en el sexo femenino, la gestación, la poca información, el errado diagnóstico y el mal manejo que se da a la paciente gestante diabética, pretendemos lograr que se optimice la atención brindada a este tipo de pacientes.

Sería ideal la terminación del embarazo en una mujer diabética confirmando la madurez pulmonar, sin embargo la amniocentesis es un proceso invasivo que requiere valorar riesgo-beneficio antes de realizarla. Por ende, esta revisión sistemática será de mucha utilidad porque nos aportará evidencia científica que determine si es necesario o no valorar madurez pulmonar fetal tomando como sustento la medición de marcadores bioquímicos, las características de la madre y sus antecedentes de control metabólico.

Al revisar las Normas de Atención Materna difundidas por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador hemos encontrado una falta de información con respecto al manejo de la maduración pulmonar fetal en mujeres embarazadas con diabetes mellitus pregestacional y gestacional, por lo tanto, intentamos aclarar dudas y plantear fundamentos para el uso de corticoides.

II. Revisión Bibliográfica

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por la deficiencia absoluta o relativa de insulina, dando como resultado un incremento de los niveles de glucosa en sangre. (Gabbe 2004)

En un 3-10 % de los embarazos ocurre una regulación anormal de la glucosa. El incremento de Diabetes Mellitus en los últimos años se ha atribuido a estilos de vida sedentarios, dieta poco saludable, migración de la población, obesidad infantil y en adolescentes (USA). (Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo, 2006)

El embarazo es un estado de intolerancia a los carbohidratos. En los embarazos de diabéticas los niveles de glucosa descienden rápidamente al no ingerir alimento y se elevan bruscamente luego de alimentarse, comparado con los embarazos de no diabéticas. La resistencia a la insulina incrementa a medida que progresa el embarazo, esto secundario a la elevación de los antagonistas de la insulina como el cortisol, prolactina, lactógeno placentario y leptina. Esta resistencia resulta en un incremento de la demanda de insulina en las madres embarazadas con diabetes preexistente. También esto predispone a unas pacientes a desarrollar diabetes gestacional. (Kapoor 2007)

A inicios del siglo XX la diabetes mellitus tenía un pronóstico poco alentador, era común la muerte materna y la supervivencia perinatal apenas llegaba al 40 %. Según las estadísticas existe cinco veces más riesgo de muerte fetal intraútero y muerte perinatal en las mujeres con diabetes insulino-dependiente que en las madres sin patología. (Cornelia 2008)

Desde 1930 se realizaban manejos inadecuados, cesáreas por macrosomía fetal que lograban disminuir la muerte perinatal, sin embargo persistían las muertes ante parto y frente al temor se atendieron partos tempranos con las consecuencias de la prematuridad. En los últimos 30 años ha ocurrido el desarrollo de dos procedimientos muy importantes para disminuir la prematuridad "iatrogénica", las mejoras en el desarrollo del ultrasonido han permitido realizar un diagnóstico claro de la edad gestacional y la amniocentesis para la realización de marcadores bioquímicos y determinación de madurez pulmonar fetal han permitido elegir adecuadamente el momento de terminación del embarazo. (Piper 2002)

En 1949, White realiza una clasificación y desde ese entonces se determina que el riesgo fetal es proporcional a la gravedad de la diabetes. (Cunningham 2002)

El Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1997 propusieron la última clasificación que contempla 4 grupos: (Cabrera 2000)

1. Diabetes mellitus tipo 1
2. Diabetes mellitus tipo 2
3. Otros tipos específicos de diabetes.
4. Diabetes mellitus gestacional

Desafortunadamente la fisiopatología del compromiso fetal en la diabetes es poco conocido y generalmente multifactorial. Se han descrito tres procesos patológicos que intervienen en el compromiso fetal:

- Hipoxia fetal: alteraciones de la membrana basal con disminución del intercambio de O₂, flujo sanguíneo uterino disminuido por la vasculopatía diabética y mal control de glucosa, cambios metabólicos, hiperinsulinemia que dan como resultado incremento en el consumo de O₂ y disminución de los niveles de O₂ arterial. (Cornelia 2008)
- Acidemia fetal (en cordón umbilical): refleja una reducida capacidad para el metabolismo oxidativo. Efecto observado principalmente en madres con cetoacidosis. (Cornelia 2008)
- Alteraciones en el metabolismo materno/fetal: la hiperglicemia materna/fetal persistente puede reducir el flujo sanguíneo, resultando en una incapacidad de la placenta para responder a las demandas metabólicas del feto, principalmente macrosómicos, finalmente la hiperinsulinemia puede producir hipopotasemia resultando en arritmias cardíacas fatales. (Cornelia 2008)

La exposición intrauterina del feto de una mujer con diabetes en el embarazo, a un exceso de combustible (glucosa) causa cambios permanentes en el feto, que lo llevan a malformaciones, alto peso al nacer, riesgo de obesidad y diabetes tipo 2 más tarde en la vida.

La noxa que causa malformaciones en el hijo de madre diabética causa daños a la mayoría de los órganos y debe actuar antes de la séptima semana de gestación. Las malformaciones del sistema nervioso central (anencefalia, espina bífida abierta, holopresencefalia) están aumentadas diez veces. Las anomalías cardíacas (defectos del tabique ventricular, trasposición de grandes vasos) están aumentadas cinco veces. (Gabbe 2004)

El mal control de glucemia y los trastornos asociados al metabolismo materno parecen contribuir a la alteración de la embriogénesis.

Los factores propuestos como asociados a la teratogenia son:

- Hiperglucemias
- Exceso de cuerpos cetónicos
- Inhibición de la somatomedina
- Déficit del ácido araquidónico
- Exceso de radicales libres de oxígeno (Gabbe 2004)

En experimentos realizados en animales (ratas) Freinkel y cols. sugerían que las anomalías podrían presentarse por la inhibición de la glucólisis, estos investigadores produjeron una embriogénesis anormal alterando los mecanismos productores de energía proceso que lo denominó "teratogénesis combustible dependiente". Goldman y Baker han sugerido que el mecanismo responsable de los defectos del tubo neural puede ser una deficiencia funcional del ácido araquidónico, en modelos experimentales suplementaron con ácido araquidónico o mioinositol reduciendo la frecuencia de defectos del tubo neural. (Gabbe 2004)

La alteración del metabolismo materno por la diabetes puede aumentar por la producción de radicales libres de oxígeno en el embrión en desarrollo, lo que es probablemente teratogénico. Se ha sugerido que el exceso de radicales libres puede tener un efecto directo sobre la síntesis de prostaglandinas a nivel del embrión, aumentando la peroxidación lipídica lo que provocaría generación de hidroperóxidos que podrían estimular la biosíntesis del tromboxano e inhibir la producción de prostaciclina.

Los riesgos en niños de madres diabéticas se incrementan, se duplica el riesgo de lesión en el parto, triplica el riesgo de partos por cesárea y cuadriplica el ingreso de recién nacidos a UCIN. La morbi-mortalidad fetal y neonatal atribuida a la DM pueden prevenirse con un diagnóstico y tratamiento efectivo. (Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo 2006).

La morbilidad perinatal en hijos de madres diabéticas se resume en el siguiente cuadro:

Tabla 1. Morbilidad Perinatal en Embarazadas con Diabetes

Morbilidad	Diabetes Gestacional	Tipo 1	Tipo 2
Hiperbilirrubinemia	29%	55%	44%
Hipoglucemia	9%	29%	24%
Distrés respiratorio	3%	8%	4%
Taquipnea transitoria	2%	3%	4%
Hipocalcemia	1%	4%	1%

Cardiomiopatía	1%	2%	1%
Policitemia	1%	3%	3%

Adaptado y traducido de California Department of Health Services, 1991

La DM durante el embarazo es un factor de riesgo, para el desarrollo de complicaciones en la madre y su descendencia:

a) Repercusión de la DM sobre la gestación: infecciones urinarias, candidiasis vaginal, polihidramnios, estados hipertensivos del embarazo y prematuridad.

b) Repercusión de la DM sobre el feto y el neonato: malformaciones y/o abortos (periodo de organogénesis) y restricción de crecimiento intrauterino en situaciones de vasculopatía materna secundaria a diabetes. Macrosomía (distocias, traumatismo obstétrico y aumento de la tasa de cesáreas), riesgo de pérdida de bienestar fetal ante o intraparto, miocardiopatía hipertrófica, inmadurez fetal que puede manifestarse como síndrome de distrés respiratorio, o alteraciones metabólicas. (Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo 2006)

El hijo de madre diabética, principalmente con diabetes pregestacional, es un neonato de riesgo elevado por las frecuentes complicaciones que presenta. (Ver tabla 1).

Surfactante Pulmonar

El surfactante reduce en forma significativa la tensión superficial dentro del alvéolo pulmonar previniendo el colapso durante la espiración. Su composición varía con la edad gestacional, consiste en un 80% de fosfolípidos, 8% de lípidos neutrales (colesterol) y 12% de proteínas. (Sánchez 2004)

El principal fosfolípido es la fosfatidilcolina, también llamada lecitina, que da cuenta del 50% de los fosfolípidos presentes en el surfactante, ya sea en sus formas desaturada (40-50%) y saturada. El fosfatidilglicerol (FG) es el segundo fosfolípido en importancia, constituyendo el 5-15% del total de fosfolípidos. Otro fosfolípidos relevantes son fosfatidiletanolamina (3-5%), fosfatidilinositol (2%) y esfingomielina (2%). (Pino 2002)

Se han descrito 4 proteínas presentes en el surfactante: la proteína A (2-4% del total del surfactante) que juega un rol en la secreción del surfactante por el neumocito tipo II. Las proteínas B y C constituyen el 2-4% del surfactante y serían importantes para la activación en superficie del surfactante. Por último la proteína D, cuya estructura y función específica no ha sido determinada. (Pino 2002)

A partir de la semana 25 de gestación se inicia en forma progresiva la producción de lecitina en el pulmón fetal, seguido de un aumento progresivo de otros fosfolípidos entre las 32 y 37 semanas. Por el contrario la esfingomielina mantiene su producción de modo constante a través de la gestación, lo cual justifica la utilización del índice lecitina/esfingomielina como predictor de madurez pulmonar. El fosfatidilglicerol, se encuentra en mínimas cantidades antes de las 34 semanas; después de las 35 semanas aumenta marcadamente, alcanzando un máximo entre las 38-40 semanas, por lo que su presencia en el líquido amniótico es también un reflejo de la madurez del pulmón fetal. (Pino 2002)

1. Fosfolípidos: la clase predominante de fosfolípidos es la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) además de fosfatidilcolina insaturada, fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol. De todos éstos, la DPPC por sí sola tiene la propiedad de reducir la tensión superficial alveolar, pero requiere de las proteínas de surfactante y otros lípidos para facilitar su adsorción en la interfase aire-líquido.

2. Proteínas. Las apoproteínas del surfactante son cuatro: SP-A, SP- B, SP-C y SP-D.

a) Proteínas hidrofílicas: SP-A y SP-D juegan un rol en la defensa contra patógenos inhalados y la primera además tendría una función regulatoria en la formación de la mono-capa que reduce la tensión de superficie.

b) Proteínas hidrofóbicas: Son necesarias para mejorar la extensión de los fosfolípidos en los espacios aéreos. SP-B promueve la adsorción de los fosfolípidos e induce la inserción de ellos dentro de la mono-capa. SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos y puede incrementar la resistencia del surfactante a la inhibición por proteínas séricas y líquido pulmonar. (Sánchez 2004)

El surfactante es producido en los neumocitos tipo II del alvéolo, ensamblado y almacenado en los cuerpos lamelares, éstos son transportados por exocitosis a la capa líquida del alvéolo, formando una estructura llamada mielina tubular que es la principal fuente de la mono-capa que permite que los grupos acil-grasos hidrofóbicos de los fosfolípidos, se extiendan hacia el aire, mientras que las cabezas polares hidrofílicas lo hacen hacia el agua. (Sánchez 2004)

Esta mono-capa de surfactante disminuye la tensión superficial en la interfase aire-líquido reemplazando el agua en la superficie. Los fosfolípidos desde la monocapa pueden re-entrar al neumocito tipo II por endocitosis y formar cuerpos multivesiculares, los que son reciclados por la incorporación rápida a los cuerpos lamelares o degradados en los lisosomas. (Sánchez 2004)

Tabla 2. Composición de fosfolípidos del surfactante humano obtenido por lavado pulmonar

FOSFOLÍPIDO	PORCENTAJE
FOSFATIDILCOLINA	67.5 %
FOSFATIDILCOLINA SATURADA	49.7 %
FOSFATIDILCOLINA NO SATURADA	17.7%
FOSFATIDILGLICEROL	10 %
FOSFATIDILETANOLAMINA	5.3 %
ESFINGOMIELINA	4 %
FOSFATIDILINOSITOL	3.6 %
FOSFATIDILSERINA	1.6 %
OTROS	8 %

MODIFICADO DE ROONEY SA

La madurez pulmonar fetal es la última en completarse, por lo tanto, al confirmarla sabemos que existe una maduración orgánica completa. La diabetes mal controlada durante el embarazo puede retrasar la maduración pulmonar fetal y orgánica, por ello los cuadros de distrés respiratorio e ictericia en estos pacientes son más prevalentes.

El mecanismo exacto por el que la diabetes materna altera el metabolismo pulmonar no se conoce. Los estudios en animales de experimentación se han centrado en los efectos de la hiperglucemia y la hiperinsulinemia en la biosíntesis del surfactante. Estudios in-vitro han documentado que la insulina puede interferir con la disponibilidad de sustrato para la biosíntesis de surfactante. Smith ha postulado que la insulina interfiere en el ciclo temporal de maduración pulmonar fetal inducida por glucocorticoides. aparentemente el cortisol induce en los fibroblastos pulmonares la síntesis del factor fibroblasto-neumocito que estimula a las células tipo II a sintetizar fosfolípidos. Carlson y cols. han mostrado que la insulina bloquea la acción del cortisol a nivel del fibroblasto, reduciendo la producción de factor fibroblasto neumocito. (Gabbe 2004)

Sin embargo, las madres diabéticas con controles adecuados de glucosa pueden tener hijos con madurez pulmonar adecuada al igual que las madres sin patología asociada. (Piper 2002, Kjos 2002)

Históricamente, la medición de madurez pulmonar fetal había permitido a los obstetras elegir el momento del nacimiento de niños a término o cerca de término. (Kjos 2002). En 1960, se identificaron lípidos en los fluidos traqueales que eran los mismos identificados en la amniocentesis. En 1971, Gluck y colaboradores analizaron el líquido amniótico de madres gestantes entre las 18 y 40 semanas de gestación, describiendo patrones de lecitina y esfingomielina. La esfingomielina se elevaba a las 25 semanas y retornaba a la normalidad hacia la semana 35 a 36. La lecitina en cambio, iniciaba su elevación a las 25 semanas pero subía considerablemente a las 35 a 36 semanas. (Piper 2002)

Ese mismo año Spellacy y colaboradores, arbitrariamente determinaron los valores de 2.0 como el índice de L/E que determinaba madurez pulmonar, en su estudio encontraron que valores inferiores al indicado se relacionaban con problemas respiratorios en los niños. (Piper 2002)

Actualmente, es de uso muy común, para confirmar MPF, la medición de fosfatidilglicerol y el índice lecitina/esfingomielina (L/E) en el líquido amniótico, resultados que son determinantes para la toma de decisiones. (Bent 2008)

Pruebas de maduración pulmonar fetal.

Las pruebas de maduración pulmonar fetal se realizan en muestras de Líquido Amniótico obtenidas por amniocentesis.

La prueba más frecuentemente usada es la relación L/E. También se han descrito otros métodos tales como: la prueba de Clements, la determinación del FG, la absorbancia del LA a 650nm, la fluorescencia polarizada, la microviscosidad del LA, métodos de inmunoaglutinación y enzimáticos para medir lecitina y esfingomielina, la espectrofotometría para determinar los fosfolípidos que contienen colina y el recuento de cuerpos lamelares (CL).

Las pruebas más utilizadas son las siguientes:

- Relación lecitina/esfingomielina
- Prueba de Clements.
- Determinación de fosfatidilglicerol (FG)
- Fluorescencia polarizada.
- Microviscosidad del líquido amniótico.
- Determinación de fosfolípidos que contienen colina.
- Recuento de cuerpos lamelares.

1. Relación lecitina/esfingomielina.

A la semana 20 de gestación la concentración de lecitina en líquido amniótico es muy baja, alrededor del 21% del total de lípidos; mientras que la concentración de esfingomielina es del 51%. Al avanzar la gestación el nivel de esfingomielina permanece casi constante mientras que el de lecitina continúa aumentando, incrementándose en forma aguda después de la semana 35.

Así, en el pulmón maduro la lecitina comprende del 50 al 80% del total de los fosfolípidos del surfactante. El nivel constante de esfingomielina proporciona un estándar interno para comparación con la lecitina, que constituye la base de la prueba.

El índice L/E descrito por Gluck y colaboradores se considera como el patrón de oro para determinar la madurez pulmonar fetal. Los valores críticos de la relación L/E en función de la madurez pulmonar fetal se dividen en tres categorías: inmadura, transicional y madura. Una relación $L/E \leq 1.5$ indica inmadurez, una relación L/E entre 1.5 y 1.9 indica una condición transicional y una relación L/E de 2 a 2.5 o mayor indica madurez.

En diabetes se han utilizado puntos de corte más altos (relación $L/E \geq 2.5$ o > 3) para indicar madurez pulmonar fetal en embarazos complicados con diabetes. No se ha encontrado evidencia científica que explique el uso de estos valores, por lo que se recomienda preferentemente medir otros parámetros no influenciados como el FG. (Cabero 2003)

Es importante recalcar que tanto la presencia de meconio como de sangre modifican los valores de la relación.

2. Prueba de Clements.

La prueba de agitación o de estabilidad de la espuma fue descrita en 1972 por Clements. La prueba se basa en el hecho de que los compuestos tensoactivos del surfactante tienen la capacidad de formar burbujas al agitarse en presencia de etanol.

La prueba de Clements puede ser útil cuando no se disponga de otros métodos por su alto valor predictivo positivo (99% a 100%); sin embargo, se han informado valores predictivos negativos desde un 10% hasta un 92%.

3. Determinación de fosfatidilglicerol (FG)

El FG se determina por cromatografía bidireccional en capa fina. Este fosfolípido aumenta desde la semana 35 hasta el término de la gestación y demostrar cualitativamente su presencia indica madurez pulmonar fetal en el 98% de los casos. La síntesis de FG se retrasa en fetos de madres con diabetes gestacional secundario a la hiperinsulinemia fetal, la insulina estimula la síntesis de glucógeno pulmonar, alterando el normal proceso de maduración de los neumocitos II. (Cabero 2003)

En la actualidad se realiza la medición de la aglutinación en laminilla denominada Amniostat-FLM con lo cual se obtiene una prueba más rápida y sin necesidad de personal entrenado. (Cabero 2007)

4. Fluorescencia polarizada.

Consiste en determinar por fluorescencia la relación surfactante-albúmina. Cuando el resultado de fluorescencia polarizada es < 0.260 indica madurez pulmonar. La prueba es sencilla, pero el valor predictivo negativo es relativamente bajo (61%).

5. Microviscosidad del líquido amniótico.

Se determina por fluorescencia polarizada y se fundamenta en el hecho de que la viscosidad del LA declina desde la semana 32 de la gestación en adelante. Tiene una proporción de falsos negativos muy alta.

6. Determinación de fosfolípidos que contienen colina.

Dado que algunos autores consideran que la concentración de lecitina es una alternativa adecuada para evaluar la madurez pulmonar. Schosinsky y colaboradores hicieron un análisis comparativo de su método con la determinación de lecitina por un método enzimático, encontrando un coeficiente de correlación de 0,945. El método es sencillo, económico, preciso y requiere poco volumen de muestra, pero aún se necesita evaluar su utilidad clínica.

7. Recuento de cuerpos lamelares.

Los CL tienen un tamaño similar al de las plaquetas por lo que puede determinarse su concentración en LA utilizando el canal de plaquetas de los contadores automáticos de hematología. El método fue descrito en 1989 por Dubin usando contadores hematológicos que registran un tamaño de partículas ≥ 1.7 fL.

El resultado del recuento de CL se informa como número de CL/ μ L de LA. En general, un recuento $> 50.000\text{CL}/\mu\text{L}$ concuerda con una relación L/E > 2.0 en el 70% de los casos. Sin embargo, se han descrito varios puntos de corte para determinar madurez pulmonar fetal y, en consecuencia, diferentes características operativas de la prueba. Dubin recomienda un punto de corte de $26.000\text{CL}/\mu\text{L}$ para LA centrifugados y de $40.000\text{CL}/\mu\text{L}$ para LA no centrifugados; Lee y colaboradores informaron una sensibilidad del 100% y una especificidad del 80% con un punto de corte de $50.000\text{ CL}/\mu\text{L}$ y, en nuestro medio, Cifuentes informó un valor predictivo positivo del 94% y un valor predictivo negativo del 82% utilizando un punto de corte de $16.000\text{ CL}/\mu\text{L}$.

Con lo expuesto anteriormente, el parto pretérmino planificado se limita solamente a los casos en los que la maduración pulmonar no es importante frente a los riesgos para la madre o el feto en caso de que el embarazo continúe. El análisis de líquido amniótico no es necesario pasadas las 38 semanas en embarazos de madres diabéticas con seguridad en su última menstruación y bien controladas. Solo sería necesario en casos con controles prenatales inadecuados, sin edad gestacional confiable y con mal control metabólico. (Piper 2002)

Contrario a lo que se piensa, en pacientes diabéticas con amenaza o labor de parto prematuro la maduración pulmonar o tocolisis no están contraindicadas. Las mujeres que están recibiendo corticoides para maduración pulmonar fetal y son manejadas con insulina se debe incrementar la dosis de la misma en aproximadamente un 40 % luego de la administración del glucocorticoide y mantener un monitoreo continuo para prevenir la desregulación metabólica. (NICE, Mathiesen 2002).

El objetivo principal durante el control gineco-obstétrico es mantener un adecuado control metabólico, manteniendo la normoglucemia durante el embarazo, intentando la obtención de valores de glucemia capilar, semejantes a los de la gestante no diabética. (Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo 2006)

- Glucosa basal: 70-95 mg/dl. (3,9-5,3 mmol/l).
- Glucemia postprandial (1 hora): 90-140 mg/dl (5,0-7,8 mmol/l).
- HbA1C: media \pm 2 DE.
- Ausencia de cetonuria e hipoglucemia.

Es necesario también, valorar el crecimiento y bienestar fetal mediante la realización de las ecografías clave a las 13 o 14 semanas y a las 20 a 22 semanas, haciendo así despistaje de malformaciones fetales. (Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo, 2006)

III. Objetivo

Determinar el retraso en la maduración pulmonar fetal en hijos de mujeres embarazadas con diabetes pregestacional y gestacional en relación a mujeres embarazadas sin patología, apoyadas con la medición de marcadores bioquímicos en líquido amniótico.

IV. Métodos

Diseño

Revisión sistemática.

Criterios de selección de los estudios

Tipo de participantes

Mujeres embarazadas con diabetes pregestacional, gestacional y sin patología diabética.

Tipo de Intervención

No existieron intervenciones en la realización de los estudios incluidos en esta revisión.

Tipo de medidas de resultado

Estudios que hayan medido al menos una de entre las siguientes variables de resultado de interés:

Medidas de resultado primarias

1. Proteína Asociada a Surfactante (SAP 35)
2. Lecitina fósforo
3. Fosfatidilglicerol (FG)
4. Relación lecitina/esfingomielina (L/S)
5. Fosfatidilinositol (FI)
6. Índice de madurez pulmonar surfactante/albúmina (S/A)
7. Fosfatidilcolina

Medidas de resultado secundarias

1. Distrés respiratorio

Tipo de estudios

Fueron seleccionados estudios de casos-control, en los que se hayan medido marcadores bioquímicos de madurez pulmonar fetal, sin considerar cuanto tiempo antes fueron realizados.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda de todos los estudios casos-control sobre retraso de la madurez pulmonar fetal en mujeres embarazadas con diabetes y sin patología, encontrándose estudios desde 1986.

Se realizó una búsqueda electrónica amplia utilizando la pregunta PICO, en los siguientes buscadores: Medline, Cochrane library, Trip database, OVID, EBSCO.

Los términos de búsqueda fueron:

Diabetes [Mesh] AND pregnancy [Mesh] AND Fetal organ maturity [Mesh].

La búsqueda se amplió después de la investigación de las referencias de los artículos identificados.

La búsqueda incluyó todos los idiomas.

Métodos de revisión

Elegibilidad de los estudios

Dos revisores (SM y DR) de forma independiente evaluaron los artículos completos para decidir la inclusión de los estudios relevantes, aplicando los criterios de inclusión predefinidos. En caso de discrepancias, éstas se resolvieron por consenso.

Evaluación de la calidad de los estudios

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se aplicaron los criterios recomendados en el Manual Metodológico para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) (Noviembre, 2007).

Esta herramienta contiene cinco campos específicos relacionados con aspectos clave del diseño de un estudio de casos-control, el evaluador debe emitir una opinión para cada uno de ellos con base a la información disponible en el artículo. La calificación A indica que cumple los criterios de calidad (*“bajo riesgo de sesgo”*), B indica que se cumple parcialmente los criterios de calidad (*“riesgo moderado de sesgo”*), C indica que no se cumple los criterios de calidad (*“alto riesgo de sesgo”*), y D indica que *“se desconoce o es poco claro”*. Estos criterios fueron aplicados de forma independiente por dos autores (SM y DR) y se llegó a un consenso en los casos de desacuerdo.

Extracción de datos

Los dos revisores (SM y DR) extrajeron de forma independiente los datos sobre detalles de la población del estudio, la intervención y los resultados mediante un formulario de extracción de datos estándar.

Análisis de los datos

Se realizó la tabla de resultados para extraer de forma separada los valores de cada marcador bioquímico (Proteína Asociada a Surfactante, Lecitina fósforo, Fosfatidilglicerol, Lecitina/esfingomielina, Fosfatidilinositol, Índice de madurez pulmonar surfactante/albúmina, Fosfatidilcolina). En cada categoría se extrajo los datos tanto de casos como controles.

Debido a la heterogeneidad de las medidas de resultado, a los instrumentos de medición utilizados y al informe de los resultados, no se pudo realizar un meta-análisis tal y como estaba previsto inicialmente en el protocolo de esta revisión. Por ello, se realizó un análisis descriptivo de los resultados primarios y secundarios de cada uno de los ensayos clínicos, sin obtener una medida combinada del efecto.

V. Descripción de los estudios

Resultados de la búsqueda

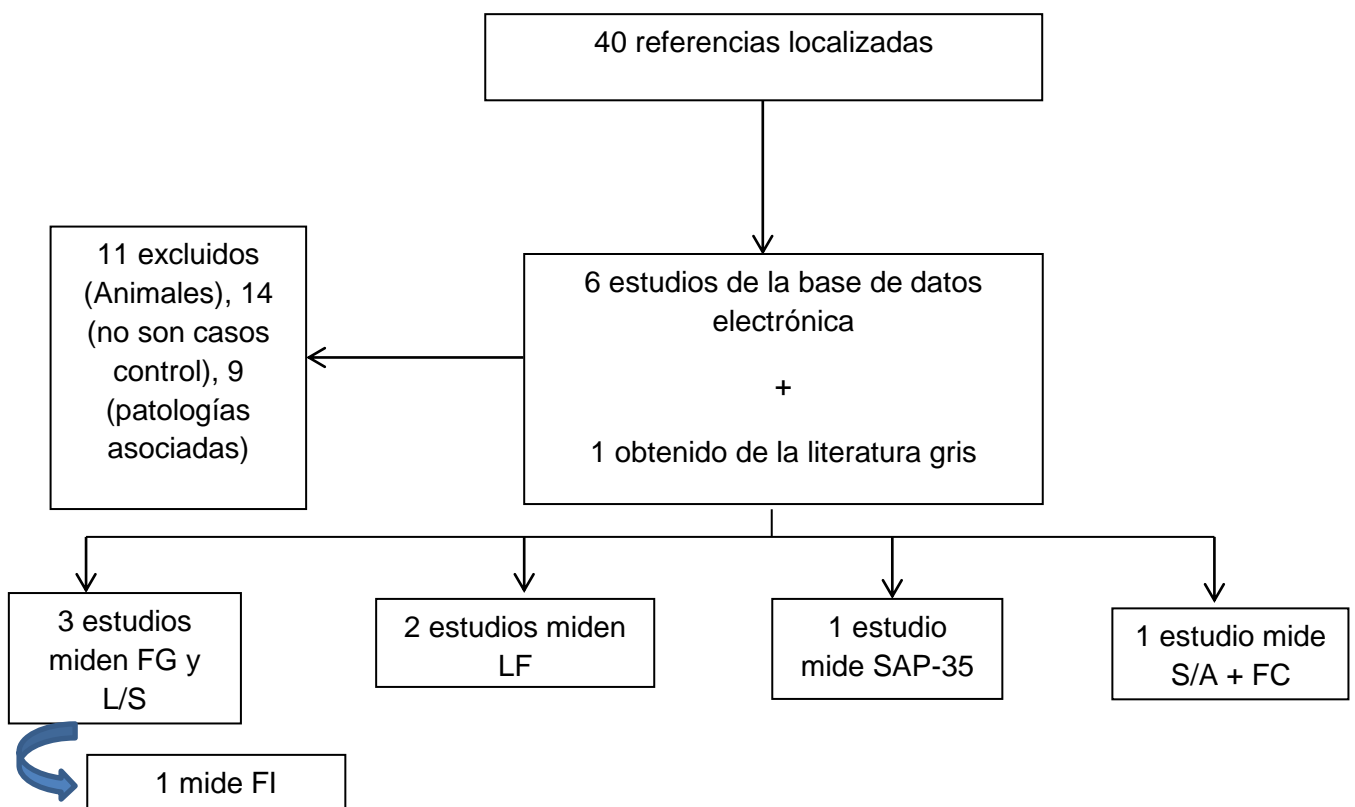
Se localizaron inicialmente 40 estudios relacionados con Madurez Pulmonar Fetal, Diabetes y Embarazo. Sin embargo, no todos los artículos se relacionaban con el tema específico de marcadores bioquímicos. En un primer tamizaje se descartaron 34 que no cumplían con los criterios de selección objeto de esta revisión.

En la revisión manual se encontró un artículo adicional que sería de utilidad, obteniéndose siete estudios potencialmente relacionados con el tema de interés, de los cuales se obtuvo copia completa del artículo.

De estos siete artículos, tres miden niveles de fosfatidilglicerol (FG) y también niveles de lecitina/esfingomielina (L/S) (Moore 2002, Berkowitz 1997, Piper 1995), uno mide además niveles de fosdatidilinositol (FI) (Moore 2002); dos artículos miden niveles de lecitina fósforo (LF) (Fadel 1986, Fadel 1988); uno mide proteína asociada al surfactante (SAP-35) (McMahan 1987) y uno mide niveles de surfactante/albúmina (SA) y fosfatidilcolina (FC) (Delgado 2000).

Figura 1

Identificación de la elegibilidad de los estudios de casos-control



Razones para la exclusión de los estudios

Bent (1982): Excluido por asociar diabetes a otras patologías.

Bouhanick (2000): Excluido por utilización de glucocorticoides previos.

Dickinson (1991): Estudio excluido por realizarse en animales (ovejas).

Dudkiewicz (1995): Se excluyó por asociarse a la administración de tiroxina.

Ferroni (1984): No es un estudio caso-control.

Gewolb (1982): Estudio excluido por realizarse en animales (ratas).

Gewolb (1986): Excluido por ser en animales (ratas).

Ghidini (2002): Se excluyó por no ser estudio caso-control, se realiza las mediciones solo en grupo de diabéticas.

Gojnick (2004): Excluido por no ser caso-control.

Granados (1984): Se excluye por no referirse al tema estudiado, sino al manejo de la diabetes.

Grani (1982): Se excluyó por no ser estudio caso-control.

Heimberger (1999): Excluido por ser estudio solo en diabéticas, no es caso-control.

Kjos (2002): Se excluye por solo estudiar diabéticas.

Langer (2002): Se excluye por ser un estudio descriptivo.

Lee (1986): Excluido por realizarse en animales (ratas).

Livingston (1995): Se excluye por no ser estudio caso-control, solo se estudian diabéticas.

Loret de mola (1998): Excluido por ser un estudio sobre madurez placentaria.

Mashini (1985): Se excluye por no ser estudio caso-control, solo se estudian diabéticas.

Mathiesen (2002): Se excluye por no ser estudio caso-control, solo se estudian diabéticas.

Mendoza (2005): Se excluye por no ser estudio caso-control, solo se estudian diabéticas.

Moore (2012): Excluido por ser estudio retrospectivo de cohortes en trillizos.

Nijjar (1984): Excluido por ser realizado en animales (ratas).

Ohrt (1983): Se excluye por ser solo una revisión de caso.

Piper (2002): Excluido por ser estudio descriptivo.

Ray (1986): Se excluye por no ser estudio caso-control, solo se estudian diabéticas.

Saad (1987): Es un estudio sobre la validez de una prueba diagnóstica.

Sasaski (1987): Excluido por ser realizado en animales (hámster).

Sosenko (1986): Excluido por ser realizado en animales (ratas).

Tanasijevic (1996): Se excluye por no ser estudio caso-control, solo se estudian diabéticas.

Treviño (2009): Excluido por ser realizado en animales (ratas).

Tyden (1980): Excluido por ser realizado en animales (ratas).

Tyden (1986): Excluido por ser realizado en animales (ratas y conejos).

Warsaw (1991): Excluido por ser un estudio sobre nutrición en hijos de madres diabéticas.

Ylinen (1987): Se excluye por no ser estudio caso-control, solo se estudian diabéticas.

Estudios incluidos

Se identificaron siete estudios que realizan medición de marcadores bioquímicos (Moore 2002, Delgado 2000, Fadel 1986, Berkowitz 1997, Fadel 1988, McMahan 1987 y Piper 1995). Los siete estudios fueron de casos-control y los datos se obtuvieron de las bases de datos archivadas en cada institución.

La mayoría de los estudios tuvieron una duración de 6 años y 2 estudios no reportaron el tiempo de duración de los mismos (Fadel 1988 y McMahan 1987).

En su mayoría fueron estudios con muestras grandes. El tamaño de muestra por grupo (casos-control) fue generalmente mayor en los controles, siendo en uno una muestra mayor a 1000 (Delgado 2000), los otros cuatro mayores a 400, uno de 104 (McMahan1987) y uno menor a 100 (Fadel 1988). En el grupo de casos tres estudios tienen una muestra menor de 100 (Piper 1995, McMahan 1987, Fadel 1988), los cuatro restantes son de un número mayor a 100.

Ninguno de los estudios incluidos informa sobre la fuente de financiamiento.

Participantes

Entre los siete estudios incluidos, hubo un total de 1304 pacientes con diabetes pregestacional o gestacional (casos) y 3592 pacientes embarazadas sin patología (controles).

Todos los estudios determinaron la edad gestacional de las participantes de acuerdo a la fecha de última menstruación y cinco de ellos (Moore 2002, Delgado 2000, Fadel 1986, Berkowitz 1997, Piper 1995) confirmaron la edad gestacional por una ecografía realizada antes de la semana 26. Un estudio (McMahan 1987) determina edad gestacional por fecha de última menstruación y examen físico del recién nacido al nacimiento.

Dos estudios (Fadel 1986, 1988) describen la edad gestacional al parto que fue de 38 semanas. Tres estudios (Moore 2002, Piper 1995, Delgado 2000) reportan la edad gestacional de las pacientes, cuyos rangos son muy amplios entre 25 a 41 semanas. Dos estudios (Berkowitz 1997, McMahan 1987) describen la edad gestacional de las pacientes al momento de la amniocentesis que en promedio fue de 36.5 semanas.

Tres estudios (Fadel 1986, Fadel 1988, Berkowitz 1997) describen la edad de las participantes siendo el promedio de 24.3 años en los controles; 29.1 años en los casos. Dos estudios (Fadel 1986, 1988) describen el número de embarazos cuyo promedio fue de 2.4 en los controles y 3.4 en los casos y la paridad con promedio de 1.2 en los controles y 2 en los casos.

En dos estudios (Fadel 1986, Fadel 1988) no se describe el control de glucemia de las pacientes en estudio. En dos estudios (Delgado 2000 y McMahan 1987) se realiza el control de diabetes a partir de la hemoglobina glicosilada. En tres estudios (Moore 2002, Berkowitz 1997 y Piper 1995) realizan el control adecuado de diabetes a partir de controles seriados de glucosa.

Intervenciones

En todos los estudios, para la medición de marcadores bioquímicos se obtuvieron muestras de amniocentesis tanto en los casos como en los controles. Sin embargo, esta no se cataloga como intervención porque la finalidad solo era someter la muestra a una medición.

Medidas de resultado

Tres estudios midieron niveles de fosfatidilglicerol (FG) (Moore 2002, Berkowitz 1997, Piper 1995), los mismos que se expresan en medida de porcentajes (%). Uno de ellos (Berkowitz 1997) considera valores $\geq 2-5\%$ como indicador de madurez fetal, uno (Moore 2002) valores $\geq 3\%$ como maduros y el último (Piper 2005) describe como "correctamente maduro" e "incorrectamente maduro" pero no especifica con que valores se catalogó.

Tres estudios (Berkowitz 1997, Piper 1995, Moore 2002) miden índice de L/S, uno de ellos (Moore 2002) expresa solo las líneas de regresión lineal en comparación con la edad gestacional pero no especifica en que unidades se realiza la medición; el siguiente estudio (Piper 1995) mide el índice de L/S considerando valores de 1/1 y 1.5/1 como inmaduros y ≥ 2 como maduros; el tercer estudio (Berkowitz 1997) reporta la medición del índice L/S en promedio \pm DS, si el valor es ≥ 2.0 es considerado maduro.

Un solo estudio mide niveles de fosfatidilinositol (FI) (Moore 2002) en porcentajes, sin especificar valores específicos.

Dos estudios miden lecitina fósforo (LF) (Fadel 1986, Fadel 1988), la unidad de medición para este marcador es en mg/dl, siendo ≥ 0.1 mg/dl positivo para madurez fetal.

Un estudio mide proteína asociada al surfactante (SAP-35) (McMahan 1987), un valor > 2 ug/ml es considerado como positivo.

Finalmente un artículo mide niveles de surfactante/albúmina (SA) y fosfatidilcolina (FC) (Delgado 2000), el índice S/A de 70 mg/g y la fosfatidilcolina entre 500 a 1000 ug /dL son considerados como indicadores de madurez pulmonar en diabéticas y no diabéticas.

Tabla 3. Características de los estudios

REFERENCIA	TIPO ESTUDIO	DE	N	RESULTADOS
Moore (2002)	Casos controles (6 años)	-	590 Controles 295 Casos	Se midieron niveles de fosfatidilglicerol (FG) valores mayores ó igual 3 % (maduros). Se midió índice de L/S expresado en líneas de regresión lineal. Se midió niveles de fosfatidilinositol (FI) no específica rango. Glicemia + 90% (del rango deseado) Bueno; si esta bajo el estándar Malo.
Delgado (2000)	Casos controles (5 años)	-	1531 Controles 179 Casos	Se mide niveles de surfactante/albúmina (SA) 70 mg/g (madurez pulmonar). Se midieron niveles de fosfatidilcolina (FC) entre 500 a 1000 a ug /dL (madurez pulmonar) Hemoglobina glicosilada
Fadel (1986)	Casos controles (5 años)	-	287Controles 198 Casos	Se midió lecitina fósforo (LF) mg/dl, mayores ó igual a 0.1 mg/dl positivo (madurez fetal).
Berkowitz (1997)	Casos controles (6 años)	-	561 Controles 501Casos	Se midieron niveles de fosfatidilglicerol (FG) valores mayores ó iguales a 2-5 % (madurez fetal). Se medición del índice L/S en promedio +/- DS, mayores ó iguales 2.0 (maduro). Glicemia entre valores 105mg/dl
Fadel (1988)	Casos controles (no reporta)	-	90Controles 73 Casos	Se midió lecitina fósforo (LF) mg/dl, mayores ó igual a 0.1 mg/dl positivo (madurez fetal).
McMahan (1987)	Casos controles (no reporta)	-	104 Controles 30 Casos	Se mide proteína asociada al surfactante (SAP-35) valor mayores a 2 ug/ml (positivo)
Piper (1995)	Casos controles (6años)	-	429 Controles 28 Casos	Se midieron niveles de fosfatidilglicerol (FG) expresado en porcentajes (%). Se midió el índice de L/S valores de 1/1 y 1.5/1(inmaduros) y mayores ó iguales a 2 (maduros).

VI. Valoración del riesgo de sesgo

En general los estudios identificados son de mediana calidad ya que hay criterios que se cumplen adecuadamente y otros de forma muy deficiente, en ninguno de los estudios se ha realizado identificación de los factores pronósticos y elementos de confusión, así como no se presentan valores de intervalos de confianza. Entre los dos revisores consideramos que el efecto global no se debe a la intervención de los estudios ya que en éstos sólo se realizó una medición de marcadores bioquímicos y que los resultados no son aplicables a nuestra población.

En todos los artículos la pregunta esta claramente formulada lo que nos permite saber cual es el objetivo de cada estudio. Seis artículos toman poblaciones comparables y definen claramente cuales son los controles y los casos. El inconveniente encontrado es que la muestra tanto de casos y controles son dispares.

El 50% de los artículos indican criterios de exclusión tanto para casos y controles.

Consideramos que todos los artículos realizaron la medición con métodos fiables. Los mismos que fueron: análisis de varianza ANOVA, análisis de chi cuadrado y regresiones lineales y polinomiales (Moore 2002). Análisis de regresión múltiple, T de student, chi-cuadrado (Delgado 2000). T de Student, correlación de Pearson`s, análisis de varianza, comparación múltiple de Turkey`s, regresión múltiple, análisis de covarianza, chi cuadrado (Fadel 1986, Fadel 1988). Chi cuadrado, ANOVA (Berkowitz 1997). Test pareado y test pareado de Wilcoxon (Mc Mahan 1987). Chi cuadrado, test de Fisher`s (Piper 1995).

A pesar de lo descrito previamente cada estudio mide variables diferentes, lo que no los hace comparables y por ende no se puede realizar un meta-análisis.

Tabla 4. Valoración del riesgo de sesgo

VALIDACIÓN
SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA

Criterios de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio?: A: Se cumple adecuadamente B: Se cumple parcialmente C: No se cumple adecuadamente D: No se Comentarios							
		Moore 2002	Delgado 2000	Fadel 1986	Berkowitz 1997	Fadel 1988	McMahan 1987	Piper 1995	
1.1	¿La revisión plantea una pregunta apropiada y claramente formulada?	A	A	A	A	A	A	A	
SELECCIÓN DE LOS SUJETOS									
1.2	¿Los casos y los controles se han tomado de las poblaciones comparables?	A	C	A	B	A	A	A	
1.3	¿Se han utilizado los mismos criterios de exclusión para los casos y para los controles?	A	A	A	C	C	C	C	
1.4	¿Se ha efectuado algún tipo de comparación entre participantes y no participantes con el fin de establecer cuáles son sus similitudes o sus diferencias?	C	C	C	C	C	C	C	
1.5	¿Están los casos claramente definidos y diferenciados de los	A	A	A	A	A	A	A	

	controles?								
1.6	¿Están claramente establecido que los controles no son casos?	A	A	A	A	A	A	A	
EVALUACIÓN									
1.7	¿Se han tomado medidas para evitar que el conocimiento de la exposición primaria influya en la determinación de los casos?	A	A	A	A	A	A	A	
1.8	¿Se ha medido la exposición a la intervención de un modo estándar, válido y fiable?	A	A	A	A	A	A	C	
FACTORES DE CONFUSIÓN									
	¿Se han identificado y tenido en cuenta adecuadamente en el diseño y en el análisis del estudio los principales elementos de confusión posibles? Valora además si se realiza un ajuste por los factores pronósticos importantes	C	A	C	C	C	C	C	
ANÁLISIS ESTADÍSTICO									
	¿Se presentan los intervalos de confianza?	A	A	C	C	C	C	C	
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO									
2.1	¿Hasta qué punto la ejecución del estudio permitió minimizar el riesgo de sesgo o de elementos de confusión y	+	+	+	+	+	+	+	

	establecer una relación causal entre la exposición y el efecto? Codifique la respuesta con ++, + o -								
2.2	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro de que el efecto global se debe a la intervención del estudio?	+	+	+	+	+	+	+	
2.3	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes a los que va destinada esta guía?	+	+	+	+	+	+	+	

VII. Resultados

En nuestra revisión no fue posible meta-analizar los datos como estaba previsto. A continuación, se describen los resultados primarios y secundarios más importantes en forma individual por cada estudio.

- **Moore (2002) (6 años)**

Comparación de fosfolípidos en líquido amniótico en embarazos de diabéticas y no diabéticas

No hubo diferencias en los índices de L / S en relación a la edad gestacional, tipo de diabetes o calidad del control glucémico. Las mujeres con diabetes preexistente tuvieron niveles de PI significativamente más altos a las 33 a 35 semanas de gestación, en comparación con los sujetos control cuyos valores fueron similares después de 36 semanas, mientras que los pacientes con diabetes gestacional, tuvieron niveles similares de PI comparadas con los sujetos control. En pacientes diabéticas, el inicio de la producción de PG fue retrasado desde 35,9 + / - 1,1 semanas (controles) a 38.7 + / - 0,9 semanas (prediabéticos) y 37,3 + / - 1,0 semanas (diabetes gestación) ($p < .001$). El retraso en la síntesis de PG no se relacionó con el sexo del bebé, el control del nivel de glucosa o la macrosomía fetal.

- **Berkowitz (1997) (6años)**

Comparación de los índices bioquímicos de madurez pulmonar fetal en embarazos con diabetes gestacional y no diabéticas.

El grupo de diabetes gestacional no tuvo diferencias estadísticas ni clínicas en los índices de L/S comparado con las pacientes no diabéticas a cualquier edad gestacional. No hubo diferencias en el porcentaje promedio de fosfatidilglicerol entre los grupos de diabéticas y no diabéticas, a cualquier edad gestacional. A las 37 semanas, 86% de los índices de L/S y 78% de fosfatidilglicerol fueron maduros en el grupo de diabéticas, comparado con el 80% del índice L/S y 78% de los valores de Fosfatidilglicerol en el grupo control (P=0.33 y 0.43 respectivamente).

- **Piper (1995) (6años)**

Resultados de análisis de líquido amniótico y condiciones neonatales.

Se analizaron 713 pacientes de los cuales 452 fueron FG positivo (63%) y 261 fueron FG negativo (37%), de las pacientes FG negativas hubo 30 casos en las cuales el test de L/S no se realizó. Los resultados de FG fueron maduros en 33% de los casos pre término (33.3 +/- 2.2 semanas), y 79% de los casos a término (38.5 +/- 1.6sem). La comparación entre L/S y FG fue madura en 70% de las gestaciones pre-término y 98% en las gestaciones a término.

Cuando se evaluó por edad gestacional a término, hubo un índice significativamente menor de inmadurez incorrecta a las 38 semanas. Para los test de FG (14% vs 33% p<0.01) no hubo diferencias significativas entre diabéticas y no diabéticas.

En gestaciones pre término (< 36sem), el test de FG fue correctamente inmaduro en un 11% (26/241), 56% incorrectamente inmaduro (135/241), 31% correctamente maduro (74/241) y 2% incorrectamente maduro (6/241).

Los resultados de análisis del FG - L/E fueron índices de correctamente inmaduros del 9% (19/213); incorrectamente inmaduros 21% (45/213); correctamente maduros 66% (140/213) e incorrectamente maduros en 4% (9/213). La comparación de embarazos de diabéticas y no diabéticas reveló que no hay diferencias significativas en ningún parámetro.

La sensibilidad y especificidad para FG y para la relación entre FG y L/S se calcularon de comparaciones de otros centros. En los embarazos pre término la sensibilidad fue 81% para FG y 68% para FG y L/S.

- **Fadel (1986) (5 años)**

Efectos de los desórdenes maternos en la maduración pulmonar fetal.

Los resultados de la determinación de lecitina fosforo en el líquido amniótico fue trazado frente a la edad gestacional en todas las pacientes estudiadas. Como se esperaba hubo una correlación positiva y significativa entre la concentración de lecitina fosforo y la edad gestacional al realizar la amniocentesis en las pacientes normales y en todas las pacientes con diabetes. Comparado con la línea de regresión en mujeres normales embarazadas que en la clase de F y R mostraron un incremento de la concentración de lecitina fosforo con una pendiente menor. También hubo un retraso en la iniciación del incremento de la concentración de lecitina fósforo en líquido amniótico en la clase C con una pendiente mayor.

La línea de regresión del incremento de lecitina fosforo en líquido amniótico de las pacientes del grupo A y B fue similar a la de aquellas pacientes normales. Estas observaciones se podrían interpretar diciendo que existe una maduración más temprana en el grupo D, F y R, y un retraso en las pacientes del grupo C.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes con valores de fosforo lecitina maduros ($> 0 = 0.1$ mg/dl) a diferentes edades gestacionales entre las diabéticas y los controles.

- **Fadel (1988) (No se reporta duración)**

Relación entre insulina, prolactina y lecitina del líquido amniótico.

En este estudio se clasifica a las pacientes en Grupo 1 (normales) Grupo 2 (diabetes gestacional) Grupo 3 (prediabetes).

La edad gestacional en el momento de la amniocentesis fue significativamente menor en pacientes del grupo 3 que en las pacientes de los otros grupos. La concentración de lecitina fosforo fue significativamente menor en el grupo 3 que el grupo 1, mientras que los niveles de insulina fueron significativamente mayores en el grupo 3 que en los otros grupos. No hubo diferencias significativas en ninguno de los grupos.

No hubo diferencia en la concentración de lecitina fosforo entre diabéticas y controles luego del ajuste que se hizo para la edad gestacional ($F=1.0$, $p<0.38$). Por otro lado los niveles de insulina fueron significativamente mayor en pacientes del grupo 3 inclusive después del ajuste para edad gestacional ($F=11.76$, $p<0.002$).

Se examinó la relación entre los niveles de insulina-prolactina y lecitina fosforo. No hubo una correlación significativa en los niveles de insulina y lecitina fosforo en el grupo 1. Sin embargo, hubo una correlación positiva en los grupos 2 y 3. Por otro lado, no hubo una relación significativa entre niveles de prolactina y lecitina fosforo en ninguno de los grupos. También, no hubo una correlación significativa entre los niveles de prolactina e insulina e ninguno de los grupos.

- **Delgado (2010) (5años)**

Comparación del Índice surfactante/albumina con fosfatidilcolina desaturada.

La edad gestacional en pacientes diabéticas fue de 37.4 ± 1.3 semanas (95% intervalo de confianza [CI], 37.2-37.6). En pacientes no diabéticas la edad gestacional fue de 35.7 ± 3.2 semanas (95% CI, 35.3-36.1) para el índice surfactante/albumina y 34.98 ± 3.15 (95% CI, 34.8-35.2) para el grupo de fosfatidilcolina desaturada.

El grupo de diabetes mostro altos niveles del índice surfactante/albumina, incluso cuando la edad gestacional fue estadísticamente controlada ($F = 36.26$, $P < .0001$ para el estado de la diabetes; $F = 8.29$, $P < .0001$ para edad gestacional). Juntos, la edad gestacional y el estado de la diabetes representaron un 34% de la varianza observada en el índice surfactante/albumina ($F = 16.1$, $P < .0001$). Para los niveles de fosfatidilcolina desaturada, el análisis mostro un efecto significativo para edad gestacional y no significativo para el estado de diabetes ($F = 18.47$, $P < .0001$ para edad gestacional; $F = 0.01$, $P > .05$ para estado de diabetes)

Para el índice surfactante/albumina, se encontró una diferencia significativa entre el grupo de diabéticas y no diabéticas, las pacientes diabéticas mostraron índices mayores de surfactante/albumina (media, 133.07; SD, 27.96) que las no diabéticas (media, 112.63; SD, 33.08; $P < .001$). Para los niveles de fosfatidilcolina desaturada no hubo una diferencia significativa entre gestaciones diabéticas (media, 1,452.86; SD, 358.29) y no diabéticas (media, 1,533.89; SD, 547.39; $P > .05$).

- **McMahan (1987) (No se reporta duración)**

Proteína asociada al surfactante (SAP 35)

La proteína asociada al surfactante (SAP 35) fue medida con un inmunoensayo específico. El promedio +/- SEM (error estándar de la media) SAP 35 fue de 3.7 +/- 0.4ug/ml (n=30) en el grupo de diabéticas, no hubo diferencia significativa entre 5.0 +/-1.1ug/ml (n=30) en el grupo control (p>0.05).

Los índices promedios de L/S tampoco fueron diferentes, 2.4 +/- 0.1 (diabéticas) comparado con 2.3 +/-0.1 (control) p>0.05. La tasa de distrés respiratorio fue similar en ambos grupos.

Tabla 5. Principales resultados

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	EG	SAP-35	LECITINA FOSFORO (MEAN +/-SD)	FOSFATIDIL-GLICEROL	L/S	FOSFATIDIL INOSITOL	S/A	DISTRES RESPIRATORIO
Moore et al. (2002)	Estudio de casos y controles	Casos=295 Controles=590				Controles: 35.9 ± 1.1 semanas. Casos: 38.7 ± 0.9 semanas DPG y 37.3 ± 1.0 semanas DG. (P < .001) (P < .07, t test de coeficientes). Retraso en la aparición del fosfatidilglicerol en aproximadamente 1.5 semanas en presencia de diabetes materna.	Controles= (L/S = -6.46 +0.27 EG) DPG= (L/S = -6.73 + 0.28 EG) DG= (L/S = -11.13 + 0.40 EG)	Diabéticas vs. Controles, (33.5 semanas vs. 35.5 semanas, P < .001, t test de coeficientes).		
Delgado et al. (2000)	Estudio de casos y controles	Casos=179 Controles=1531	Diabética = 37.4 ± 1.3sem (95% [CI], 37.2-37.6)		No hubo diferencia significativa Casos= (media,1001,452.86; SD,				Casos Diabética Índices mayores(media,133.07; SD, 27.96 Controle	

			Control = S/A 35.7+/- 3.2 semanas (95%IC, 35.3 a 36.1se m) P/C 34.9 +/- 3.15(95 %IC, 34.8- 35.2se m)		358.29) Controles= Media, 1,533.89; SD, 547.39; p>0.05				s= Índice menor con una media de (112.63; SD;33.08 ; p>0,001)	
Fadel et al. (1986)	Casos controles	485 Casos 198 Controles 287	Control es 38.9 +/- 1.6sem Casos 38.6 +/- 2sem		Casos (0.171+/- 114) Controles 170+/-0.13					
Berkowitz et al.(1997)	Casos controles	501 Casos 561 Controles				78 % Diabéticas 78 % controles P=0.33	86 % Diabéticas 80 % controles P=0.43			
Fadel et. al (1988)	Casos Controles	73 Casos. 90 Controles	Control es 38.8 +/- 1.8 semanas. Casos (DG) 38.9 +/-		Casos (0.202+/- 0.14 mg/dl) DG(0.171+/- 0.16) PG(0.129+/-					

			1.8 seman as.) (PG 37.5se m +/- 1.9sem)		/0.9)					
McMahan et al. (1987)	Casos y controles	Controles: 104 Casos: 30		Casos: PG. 3.7+/- 0.4ug/ ml Control es: 5+/- 1.ug/ml			Casos PG: 2.4+/- 0.1 Controles. 2.3+/-0.1			PG: 5 Control 4
Piper et. al (1995)	Casos y controles	Controles: 425 Casos: 28	Control es 39sem +/- 1.6sem Casos DG(39+/- 1.5sem PG(38+/- 1.8sem)			Positivo 63% negativo; 37%				

VIII. Discusión

Sobre los resultados

El objetivo de la presente revisión fue determinar el retraso en la maduración pulmonar fetal en hijos de mujeres embarazadas con diabetes pregestacional y gestacional en relación a mujeres embarazadas sin patología. Esto, por medio de la medición de marcadores bioquímicos.

La literatura refiere que la relación L/E puede dar falsos positivos en embarazos de madres diabéticas y utilizan un punto de corte más alto, sin embargo, en los estudios que se realiza la medición de este parámetro se encontró que estos valores no son afectados por la diabetes materna, y por ende no se encontraron diferencias significativas. Específicamente, Delgado et al. reveló que la medición de fosfatidilcolina desaturada (lecitina), que es considerado el mayor componente de surfactante pulmonar, no mostró diferencias en embarazos de diabéticas y no diabéticas.

En cuanto a la medición de lecitina fósforo, Fadel et al. demostraron que existía un aumento significativo de la concentración de este marcador bioquímico a medida que avanza el embarazo tanto de madres diabéticas y no diabéticas. Es decir, continúan el proceso esperado independientemente de la existencia de patología.

Se describe que tanto el fosfatidilglicerol como el fosfatidilinositol sufren variaciones en el transcurso de la gestación, sus valores se modifican de manera opuesta conforme avanza el embarazo.

Se describe escuetamente que en diabetes pre-existente el pico de fosfatidilinositol es significativamente más alto y aparece más temprano (1.5 semanas) que en los controles.

Específicamente, la síntesis de FG se retrasa en fetos de madres con diabetes gestacional, secundario a la hiperinsulinemia fetal; la presencia de FG indica maduración pulmonar fetal, de hecho es considerado como uno de los parámetros más confiables. En nuestra revisión estos datos son coincidentes ya que los niveles de fosfatidilglicerol estuvieron retrasados en 1 a 1.5 semanas en diabéticas comparadas con los controles.

No existió relación entre niveles de fosfatidilglicerol y control de glucosa.

Estos datos contrarrestando con otros autores Berkowitz et al y Piper et al. que no encontraron diferencias significativas en valoración de madurez pulmonar fetal entre grupos.

De los estudios que realizan controles de glucosa. Delgado et al. es el único autor que considera que el adecuado control de la glucemia en el embarazo de madres con diabetes se ha asociado con un menor riesgo de inmadurez pulmonar, en este estudio también se menciona que niveles altos de hemoglobina glicosilada se han relacionado con inmadurez pulmonar fetal.

Por el contrario, Moore et al. no prueba la influencia del control glucémico en la madurez pulmonar y McMahan et al. concluye que en embarazos de diabéticas no controlados la maduración pulmonar fetal no está afectada.

Estos resultados son consistentes con otros estudios que fallaron al encontrar diferencias en la madurez fetal bioquímica entre embarazos de mujeres diabéticas y no diabéticas.

Los resultados de nuestros estudios, no permitieron confirmar el objetivo planteado en el inicio de la revisión.

Sobre la calidad metodológica

Como ya se mencionó previamente, la calidad de nuestros estudios es mediana, no valoran factores pronósticos. Las poblaciones son comparables más no los marcadores bioquímicos.

A nuestro criterio, se realizaron mediciones fiables de los marcadores bioquímicos y las muestras analizadas se tomaron adecuadamente desechándose aquellas contaminadas, lo que permite que los resultados sean confiables.

Una limitación importante en la presente revisión está dada por los pocos estudios incluidos y éstos han sido realizados hace mucho tiempo (desde 1986 hasta 2002), no se han encontrado estudios actualizados sobre el tema. Sin embargo, han sido de utilidad para aclarar la pregunta planteada al inicio de nuestra revisión.

IX. Conclusiones

Los datos sugieren que los marcadores bioquímicos más fiables y probados para maduración pulmonar fetal son el fosfatidilglicerol y el índice de lecitina/esfingomielina, este último ya que la lecitina incrementa progresivamente en el transcurso de la gestación y la esfingomielina mantiene su producción de modo constante a través de la gestación.

No se pueden utilizar como medidor bioquímico el fosfatidilinositol porque no se describe los valores que indicarían madurez pulmonar fetal.

Los resultados de nuestros estudios no soportan la teoría de que la hiperinsulinemia fetal y el mal control glucémico determinen un retraso en la maduración pulmonar fetal en madres diabéticas. Se debe considerar que los estudios incluidos en esta revisión son casos-control, no ensayos clínicos (evidencia tipo I) los que sí permitirían modificar los conceptos descritos.

No se describen claramente cuales son los niveles ideales de glucosa en embarazadas con diabetes gestacional y pregestacional.

No existe un beneficio al realizar amniocentesis para valorar maduración pulmonar fetal en embarazos de madres diabéticas, debido a que la medición de marcadores no muestra diferencias significativas en ambos grupos y adicionalmente es un procedimiento invasivo que en manos no experimentadas y en condiciones no favorables, pone en riesgo el progreso normal del embarazo.

No hay evidencia para apoyar la inducción antes de las 40 semanas de gestación, en mujeres con un buen control metabólico no se debe documentar la madurez pulmonar fetal mediante amniocentesis.

No existe evidencia tipo I sobre el tema investigado. Por lo tanto no podemos hacer recomendaciones sobre el mismo.

Implicaciones para la investigación

La implicación más importante para la investigación es la necesidad de realizar ensayos clínicos controlados sobre madurez pulmonar fetal en madres con diabetes.

Referencias

Referencias bibliográficas

Bent AE, Gray JH, Luther ER, Oulton M, Peddle LJ. Assessment of fetal lung maturity: relationship of gestational age and pregnancy complications to phosphatidylglycerol levels. Am J Obstet Gynecol. 2008 Oct;199(4):380.e1-4.

Cabero L. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Editorial Panamericana. Madrid. 2003. Pp 219, 742

Cabrera Rode E, Suarez Fonseca L, Díaz Horta O, Díaz Díaz O. Nuevos Criterios para Clasificar la Diabetes Mellitus. Rev Cubana Endocrinol (Cartas al Editor) 2000;11(1):51-5

Cornelia R. Graves, MD Antepartum Fetal Surveillance and Timing of Delivery in The Pregnancy Complicated by Diabetes Mellitus. Postgraduate Obstetrics & Gynecology. July 31, 2008

Crane J, Armson A, Brunner M, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Schneider C, Van Aerde J. Executive Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2001 Oct;30(6 Suppl):S50-3.

Cunningham G, Norman G, Leveno K, Gilstrap L, Hauth J, Wenstrom K. Williams Obstetricia. 21 edición, Buenos Aires Argentina

Departamento De Farmacología Y Terapéutica. Facultad De Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Antiinflamatorios Esteroides (corticosteroides), Guión No 44,1-4

Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Obstetricia. 4ta edición. Madrid-España. 2004

Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Sociedad Española de Diabetes. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Asociación Española de Pediatría. Guía Asistencial de Diabetes Mellitus y Embarazo. Av Diabetol 2006; 22: 73-87 Vol. 22 Núm. 1 enero-marzo 2006

INEC-ECUADOR 2005-2010

Kapoor N, Srividhya Sankarana, Steve Hyerb and Hassan Shehata. Diabetes in pregnancy: a review of current evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19:586–590. 2007

Kjos SL, Berkowitz KM, and Kung B. Prospective delivery of reliably dated term infants of diabetic mothers without determination of fetal lung maturity: comparison to historical control. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2002; 12: 433-437

Mathiesen ER, Christensen AB, Hellmuth E, Hornnes P, Stage E, Damm P. Insulin dose during glucocorticoid treatment for fetal lung maturation in diabetic pregnancy: test of an algorithm [correction of analgorithm]. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Sep;81(9):835-9.

NICE Clinical Guideline 63. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period

Pino Paola, Oyarzún Enrique, Vidal Rossana, Kato Sumie, Carvajal Jorge. Comparación del índice lecitina/esfingomielina versus fosfatidilglicerol en la evaluación de la madurez pulmonar fetal. *Rev chil obstet ginecol* 2002; 67(6): 476-480.

Ruiz-Parra Ariel, Muñoz Liliana, Ome Ligia. ***Surfactant composition, lung development and fetal lung maturation tests***

Piper JM. Lung Maturation in Diabetes in Pregnancy: If and when to test. *Seminars in Perinatology*, Vol 26, No 3 (June), 2002: pp 206-209.

Pratt L, Waschbusch L, Ladd W, Gangnon R, Hendricks SK. Multiple vs. single betamethasone therapy. Neonatal and maternal effects. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 May;105(5):556-61.

Sanchez C, Torres J. Surfactante Pulmonar. *Revista Pediátrica Electrónica*. 2004.Vol 1, # 1, 45.50.

Senat MV. [Corticosteroid for fetal lung maturation: indication and treatment protocols]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2002 Nov;31(7 Suppl):5S105-13.

Zeck Willibald, Thomas Panzitt, Dietmar Schlembach, Uwe Lang, David McIntyre. Management of Diabetes in Pregnancy: Comparison of Guidelines with Current Practice at Austrian and Australian Obstetric Center. Croat Med J. 2007;48:831-41

Referencias de los estudios incluidos

Berkowitz K, Reyes C, Saadat P, Kjos SL. Fetal lung maturation. Comparison of biochemical indices in gestational diabetic and nondiabetic pregnancies. J Reprod Med. 1997 Dec;42(12):793-800.

Delgado JC, Greene MF, Winkelman JW, Tanasijevic MJ. Comparison of disaturated phosphatidylcholine and fetal lung maturity surfactant/albumin ratio in diabetic and nondiabetic pregnancies. Am J Clin Pathol. 2000 Feb;113(2):233-9.

Fadel HE, Saad SA, Davis H, Nelson GH. Fetal lung maturity in diabetic pregnancies: relation among amniotic fluid insulin, prolactin, and lecithin. Am J Obstet Gynecol. 1988 Aug;159(2):457-63.

Fadel HE, Saad SA, Nelson GH, Davis HC Effect of maternal-fetal disorders on lung maturation. I. Diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 1986 Sep;155(3):544-53.

McMahan MJ, Mimouni F, Miodovnik M, Hull WM, Whitsett JA. Surfactant associated protein (SAP-35) in amniotic fluid from diabetic and nondiabetic pregnancies Obstet Gynecol. 1987 Jul;70(1):94-8.

Moore TR A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2002 Apr;186(4):641-50.

Piper JM, Samueloff A, Langer O. Outcome of amniotic fluid analysis and neonatal respiratory status in diabetic and nondiabetic pregnancies. J Reprod Med. 1995 Nov;40(11):780-4.

Referencias de los estudios excluidos

Bent AE, Gray JH, Luther ER, Oulton M, Peddle LJ. Assessment of fetal lung maturity: relationship of gestational age and pregnancy complications to phosphatidylglycerol levels. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Mar 15;142(6 Pt 1):664-9.

Bouhanick B, Biquard F, Hadjadj S, Roques MA. Does treatment with antenatal glucocorticoids for the risk of premature delivery contribute to ketoacidosis in pregnant women with diabetes who receive continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)? *Arch Intern Med.* 2000 Jan 24;160(2):242-3. No abstract available.

Dickinson JE, Meyer BA, Chmielowiec S, Palmer SM. The metabolic clearance rate of epinephrine in the fetus of the diabetic ewe. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Dec;165(6 Pt 1):1655-60.

Dudkiewicz J, Oslislo A. The effect of intraamniotically administered L-thyroxin on pulmonary efficacy of newborns delivered prematurely. *Zentralbl Gynakol.* 1995;117(3):134-7.

Ferroni KM, Gross TL, Sokol RJ, Chik L. What affects fetal pulmonary maturation during diabetic pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Oct 1;150(3):270-4.

Gewolb IH, Barrett C, Wilson CM, Warshaw JB. Delay in pulmonary glycogen degradation in fetuses of streptozotocin diabetic rats. *Pediatr Res.* 1982 Oct;16(10):869-73.

Gewolb IH, Warshaw JB. Fetal and maternal corticosterone and corticosteroid binding globulin in the diabetic rat gestation. *Pediatr Res.* 1986 Feb;20(2):155-60.

Ghidini A, Spong CY, Goodwin K, Pezzullo JC. Optimal thresholds of the lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count for the prediction of the presence of phosphatidyl glycerol in diabetic women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002 Aug;12(2):95-8.

Gojnic M, Pervulov M, Petkovic S, Mostic T, Jeremic K. Acceleration of fetal maturation by oxytocin-produced uterine contraction in pregnancies complicated with gestational **diabetes mellitus**: a preliminary report. J Matern Fetal Neonatal Med. 2004 Aug;16(2):111-4.

Granados JL. Recent developments in the outpatient management of insulin-dependent **diabetes mellitus** during pregnancy. Obstet Gynecol Annu. 1984;13:83-98. Review. No abstract available.

Gräni R, Ramzin M, Berger W. [**Diabetes mellitus** and pregnancy]. Case contributions on the state of therapy]. Schweiz Med Wochenschr. 1982 Jan 30;112(5):134-40. German.

Heimberger CM, Ghidini A, Lewis KM, Spong CY. Glycosylated hemoglobin as a predictor of fetal pulmonary maturity in insulin-dependent diabetes at term. Am J Perinatol. 1999;16(5):257-60.

Kjos SL, Berkowitz KM, Kung B. Prospective delivery of reliably dated term infants of diabetic mothers without determination of fetal lung maturity: comparison to historical control. J Matern Fetal Neonatal Med. 2002 Dec;12(6):433-7.

Langer O. The controversy surrounding fetal lung maturity in diabetes in pregnancy: a re-evaluation. J Matern Fetal Neonatal Med. 2002 Dec;12(6):428-32. Review.

Lee KG, Yoo MS, Choi IJ. The effect of corticosteroid on the fetal pulmonary maturation of rats with streptozotocin-induced diabetes. Yonsei Med J. 1986;27(2):121-31. No abstract available

Loret de Mola JR, Judge N, Entsminger C, DeViney M, Muise KL, Duchon MA. Indirect prediction of fetal lung maturity. Value of ultrasonographic colonic and placental grading. J Reprod Med. 1998 Oct;43(10):898-902.

Livingston EG, Herbert WN, Hage ML, Chapman JF, Stubbs TM. Use of the TDx-FLM assay in evaluating fetal lung maturity in an insulin-dependent diabetic population. The Diabetes and Fetal Maturity Study Group. Obstet Gynecol. 1995 Nov;86(5):826-9.

Mashini IS, Fadel HE, Nelson GH, Hadi HA. Indications for and timing of delivery in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Dec 1;153(7):759-66.

Mathiesen ER, Christensen AB, Hellmuth E, Hornnes P, Stage E, Damm P. Insulin dose during glucocorticoid treatment for fetal lung maturation in diabetic **pregnancy**: test of an algorithm [correction of analoritm]. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Sep;81(9):835-9.

Mendoza Martínez Tde J, Morales Morales MP, Jiménez Perea Mde L, Escobedo Aguirre F. [Fetal lung maturity delayed on diabetic pregnancies]. *Ginecol Obstet Mex*. 2005 Apr;73(4):183-93. Spanish.

Moore ES, Elnaggar AC, Wareham JA, Ramsey CJ, Sumners JE. Neonatal functional lung maturity relative to gestational age at delivery, fetal growth, and **pregnancy** characteristics in triplet births. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Jan;25(1):78-83. Epub 2011 Nov 18.

Nijjar MS, Khangura BS, Juravsky LI. The effect of maternal diabetes on the synthesis and secretion of phosphatidylcholine in fetal and maternal rat lungs in vitro. *Diabetologia*. 1984 Aug;27(2):219-24.

Ohrt DW. The assessment of fetal lung maturity with phospholipid profiles: the importance of phosphatidylglycerol. *S D J Med*. 1983 Mar;36(3):13-7. No abstract available.

Piper JM. Lung maturation in diabetes in **pregnancy**: if and when to test. *Semin Perinatol*. 2002 Jun;26(3):206-9. Review.

Ray DA, Yeast JD, Freeman RK. The current role of daily serum estriol monitoring in the insulin-dependent pregnant diabetic woman. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Jun;154(6):1257-63.

Saad SA, Fadel HE, Fahmy K, Nelson GH, Moustafa M, Davis HC. The reliability and clinical use of a rapid phosphatidylglycerol assay in normal and diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Dec;157(6):1516-20.

Sasaki K. Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. [Studies of fetal lung maturity of maternal spontaneous diabetes in the Chinese hamster].1987 Sep;39(9):1607-14. Japanese.

Sosenko IR, Frank L. Lung development in the streptozotocin rat fetus: antioxidant enzymes and survival in high oxygen. *Pediatr Res.* 1986 Jan;20(1):67-70.

Tanasijevic MJ, Winkelman JW, Wybenga DR, Richardson DK, Greene MF. Prediction of fetal lung maturity in infants of diabetic mothers using the FLM S/A and disaturated phosphatidylcholine tests. *Am J Clin Pathol.* 1996 Jan;105(1):17-22.

Treviño-Alanís M, Ventura-Juárez J, Hernández-Piñero J, Nevárez-Garza A, Quintanar-Stephano A, González-Piña A. Delayed lung maturation of foetus of diabetic mother rats develop with a diminish, but without changes in the proportion of type I and II pneumocytes, and decreased expression of protein D-associated surfactant factor. *Anat Histol Embryol.* 2009 Jun;38(3):169-76. Epub 2009 Feb 26.

Tydén O, Berne C, Eriksson U. Lung maturation in fetuses of diabetic rats. *Pediatr Res.* 1980 Nov;14(11):1192-5.

Tydén O, Eriksson UJ, Berne C. Fetal lung maturation in diabetic_pregnancy. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh).* 1986;277:101-6.

Warshaw JB. Nutritional perturbations in infants of diabetic mothers and intrauterine growth retardation. *Semin Perinatol.* 1991 Dec;15(6):456-61. Review.

Ylinen K High maternal levels of hemoglobin A1c associated with delayed fetal lung maturation in insulin-dependent diabetic pregnancies.. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987;66(3):263-6.

ANEXOS

Anexo No. 1

Características de los Estudios Incluidos

Moore, 2002

Referencia	<p>Título del artículo: Comparación de fosfolípidos fetales en líquido amniótico en embarazos normales y en diabéticas</p> <p>Cita Bibliográfica: Moore TR. Am J Obstet Gynecol. 2002 Apr;186(4):641-50.</p>
Estudio	<p>Diseño: Estudio caso-control</p> <p>Objetivos: El objetivo de este estudio fue determinar si existen diferencias en el tiempo de aparición de los fosfolípidos pulmonares en líquido amniótico, en embarazos de madres diabéticas y normales.</p> <p>Periodo de realización: Desde 1 de enero de 1994 hasta 1 de marzo de 2000</p> <p>Procedencia de la población: Todas las mujeres que fueron sometidas a amniocentesis en el Departamento de Medicina Reproductiva.</p> <p>Entidades participantes: Medicina Perinatal. Departamento de Medicina Reproductiva. Universidad de California, San Diego. Apoyada parcialmente por el centro de investigaciones clínicas</p>
Métodos	<p>Asignación:</p> <p>Cegamiento (si es pertinente):</p> <p>Tamaño y criterios de cálculo de la muestra: 295 pacientes con diabetes y 590 pacientes control</p> <p>Duración: 6 años</p>
Participantes	<p>Criterios de Inclusión: Mujeres con embarazos complicados con diabetes pregestacional o gestacional, con estudios de presencia de fosfolípidos en líquido amniótico previos, embarazos a término y registros del parto</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes que no tengan registros médicos completos, pacientes con hipertensión o preeclampsia y embarazos con edad gestacional incierta</p> <p>Incluir las características demográficas y clínicas:</p>
Intervenciones	

Co intervenciones	Describir si las hubiese
Resultados	<p>Durante el periodo comprendido el 5 de enero de 1994 hasta el 1 de marzo del 2000 se realizaron 981 amniocentesis transabdominales para determinar el perfil pulmonar fetal. De estos, 372 fueron de madres con diabetes durante el embarazo. Luego de excluir pacientes con hipertensión y preeclampsia, y de determinar la edad gestacional a la que fue hecha la amniocentesis, un total de 885 casos quedaron disponibles. La distribución de las pacientes de acuerdo al tipo de diabetes se encuentra en la tabla I incluida la fecha del parto. De las pacientes con diabetes 74 % tuvieron DG y 26 % tenían diabetes pregestacional (tipo 1 o 2)</p> <p>Cuando se compararon los controles con las pacientes diabéticas, estas ultimas se terminaron por cesárea de forma mas significativa, independiente del tipo de diabetes ($P < .0001$). Cuando se comparo por etnias, la distribución de blancas (31%), hispanas (52%), africana y afro-americanas (10%), and Asiaticas (7%) fue similar los casos y controles así como en los subgrupos de diabéticas. Cuando el nivel de glucosa fue catalogado como "bueno" o "malo," 42% de los casos tuvo >90% de los controles de glucosa en valores normales, sin embargo solo el 33% de pacientes con diabetes pregestacional estuvieron en esta categoría.</p> <p>Los datos de resultados adicionales se presentan en la tabla II. La edad del parto de los controles fue pequeña pero significativa, 1.5 años menos en relación a los casos con diabetes.</p> <p>Hubo una pequeña diferencia, no significativa en la que la proporción de nulíparas con diabetes era menor. Sin embargo, la edad gestacional al parto y en la amniocentesis fue similar para los casos y controles, el peso de los bebes de madres con diabetes fue de aproximadamente 400 g mas ($P < .0001$).</p> <p>De forma similar, los pequeños para le edad gestacional (peso < al percentil 10) fue mayor en el grupo control. Los neonatos de pacientes con diabetes tuvieron mas tendencia a ser ingresado a UCIN.</p> <p>Los controles de glucosa durante el 3er trimestre y estratificados de acuerdo al tipo de diabetes, se resumen en la tabla III. Una minoría de pacientes obtuvo la calificación de "buen" control en cualquier tipo de diabetes, exceptuando aquellas con diabetes gestacional solo controladas con dieta. En las pacientes control solo se obtuvieron los niveles de glucosa normales en el screening del inicio del 3er trimestre.</p> <p>Los componentes del perfil pulmonar fetal se compararon por ANOVA y regresión lineal por semana de gestación y estado de glucemia. En la figura 1 se presentan las curvas de regresión lineal de los niveles de L/E en los controles ($L/S = -6.46 + 0.27 \cdot GA$), diabetes pregestacional ($L/S = -6.73 + 0.28 \cdot GA$), and DG ($L/S = -11.13 + 0.40 \cdot GA$), datos cruzados con la edad gestacional. El coeficiente de estas curvas no es estadísticamente distinto entre ellas, indicando de esta manera que el promedio L/E encontrados en los casos y controles son similares entre ellos durante el 3er trimestre, independientemente del estado de la diabetes. Cuando se vio la relación entre el control "bueno" o "malo" de los niveles de glucosa con edad gestacional, los resultados no variaron.</p>

	<p>Dos componentes adicionales del perfil pulmonar feta se analizaron. Como se muestra en la figura 2 el PLOT del fosfatidilinositol y edad gestacional es convexa hacia arriba, demostrando una elevación hasta las 32 a 35 semanas y luego decreciendo. Cuando estas curvas se modelaron con el uso de la regresión polinomial de segundo orden, la curva de las diabéticas era significativamente diferente a los controles, elevándose mas y mas temprano (33.5 semanas vs. 35.5 semanas, $P < .001$, t test de coeficientes). ANOVA demostró una diferencia significativa en los valores promedio de fosfatidilinositol a las 32, 33, y 34 semanas cuando se comparo mujeres con diabetes pregestacional con los controles ($P < .001$). En el caso de diabetes gestacional, la parcela promedio no fue estadísticamente diferente a los controles. Las curvas de fosfatidilinositol se evaluaron con ANOVA y regresión para las variables "buen" o "mal" control de glucosa, masculino vs. Femenino o percentil del peso (<10th, 10th to 90th, >90th). No se identificaron relaciones estadísticamente significativas.</p> <p>La figura 3 representa la regresión lineal para fosfatidilglicerol y edad gestacional. Se encuentra una gran diferencia significativa en la intercepción de la línea entre fosfatidilglicerol y edad gestacional. (Equivalente al tiempo de aparición del fosfatidilglicerol). En los controles el fosfatidilglicerol empieza a aparecer a las 35.9 ± 1.1 semanas, versus 38.7 ± 0.9 semanas para las madres con diabetes previa y 37.3 ± 1.0 semanas para la DG. La intercepción de las categorías de diabetes difiere de los controles ($P < .001$) pero no entre una y otra ($P < .07$, t test de coeficientes). Estos datos indican un retraso en la aparición del fosfatidilglicerol en aproximadamente 1.5 semanas en presencia de diabetes materna.</p> <p>Definiendo madurez pulmonar como niveles de fosfatidilglicerol $> 0 = 3.0\%$, el porcentaje de perfiles maduros en liquido amniótico de los controles en relación con las diabéticas gestacionales y pregestacionales se presenta en la figura 4. Por inspección sola, una gran proporción de los controles tienen PG $>3\%$ from 31 to 36 weeksen comparación con las madres diabéticas. Después de la semana 36 los especímenes maduros son equivalentes entre madres control, prediabetes y diabetes gestacional. No parece haber diferencia significativa en el porcentaje de especímenes maduros entre madres con diabetes gestacional y pregestacional.</p> <p>Para analizar estos efectos estadísticamente, la población en estudio fue estratificada en 3 grupos: <36 semanas, 36 a 38 semanas, y >38 semanas, y el OR de la maduración pulmonar fue analizado por Chi cuadrado. El OR para compara los controles con todas las diabetes en <36 semanas versus 36 a 38 semanas fue 2.84 (95% CI 1.52-5.31), $P < .001$. Sin embargo, el OR para 36 a 38 semanas versus >38 semanas no fue significativo (odds ratio 1.24, 95% CI 0.71-2.20).</p> <p>Un análisis similar comparando controles y casos de diabetes con bueno o mal control de glucosa se presenta en la figura 5. Por simple inspección estas curvas son similares, el OR llevo a demostrar el efecto del control de glucosa sobre la madurez pulmonar. El análisis de subgrupos (tipo 1, tipo 2, gestacional-dieta, gestacional-insulina, sexo fetal, macrosomía y fetos con restricción de crecimiento)no demostraron una relación entre los controles de glucosa u otras variables y la proporción de fosfatidilglicerol positivo en liquido amniótico versus edad gestacional</p>
Notas/comentarios	La maduración pulmonar fetal, como se evidencia por el inicio de la producción de fosfatidilglicerol en el liquido amniótico, esta retrasada en los

	embarazos de mujeres diabéticas en una 1 a 1.5 semanas. Este retraso parece estar asociado con una elevación temprana y sostenida de fosfatidilinositol en el liquido amniótico en la semana 32 a 34...
--	---

Delgado, 2000

Referencia	<p>Título del artículo : Comparación entre Fosfatidilcolina desaturada y el índice surfactante/albumina en embarazos de madres diabéticas y no diabéticas</p> <p>Cita Bibliográfica: Julio C. Delgado, MD, Michael F. Greene, MD, James W. Winkelman, MD, and Milenko J. Tanasijevic, MD. Am J Clin Pathol 2000;113:233-239</p>
Estudio	<p>Diseño : Estudio caso-control</p> <p>Objetivos: Compara los niveles de fosfatidilcolina desaturada y el índice surfactante/albumina en el liquido amniótico de embarazos con diabetes y no diabetes a diferente edad gestacional y evalúa si la existencia de diabetes afecta estos indicadores bioquímicos de madurez pulmonar fetal</p> <p>Periodo de realización: Periodo de 5 años. (1989-1993).</p> <p>Procedencia de la población: Las pacientes se identificaron en la base de datos de todos los nacimientos del Joslin Diabetes Center–Brigham and Women’s Hospital servicie (Boston, MA)</p> <p>Entidades participantes: Joslin Diabetes Center–Brigham and Women’s Hospital service (Boston, MA)</p>
Métodos	<p>Asignación: La distribución de la población delos casos de acuerdo al tipo de diabetes fue: B, 27%; C, 28%; D, 29%; F, FR, y T 8%; y R, 8%.</p> <p>Cegamiento (si es pertinente):</p> <p>Tamaño y criterios de cálculo de la muestra: 179 mujeres con Diabetes tipo 1, cuyos hijos nacieron en el Brigham and Women’s Hospital dentro de las 72 horas luego de la amniocentesis, incluidas en los casos. El grupo control de no diabéticas consistió en (300 para índice surfactante/albumina y 1231 para fosfatidilcolina desaturada)</p> <p>Duración: 5 años</p>
Participantes	<p>Criterios de Inclusión:</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes cuya edad gestacional no era certera. Embarazos y partos múltiples.</p> <p>Incluir las características demográficas y clínicas :</p>
Intervenciones	
Co intervenciones	Describir si las hubiese:
Resultados	La edad gestacional para pacientes diabéticas fue de 37.4 ± 1.3 semanas (95% intervalo de confianza [CI], 37.2-37.6). Para pacientes no diabéticas la

	<p>edad gestacional fue de 35.7 ± 3.2 semanas (95% CI, 35.3-36.1) para el índice surfactante/albumina y 34.98 ± 3.15 (95% CI, 34.8-35.2) para el grupo de fosfatidilcolina desaturada. La distribución de edad gestacional para los 3 grupos se muestra en la figura 1.</p> <p>Múltiples análisis de regresión, incluyendo la edad gestacional y el estado materno de la diabetes así como las covariantes para controlar los efectos confusos, revelaron efectos significativos en los resultados del índice surfactante/albumina mediados por edad gestacional y estado de la diabetes. Figura 2. Sin embargo, el grupo de diabetes mostro altos niveles del índice surfactante/albumina, incluso cuando la edad gestacional fue estadísticamente controlada ($F = 36.26$, $P < .0001$ para el estado de la diabetes; $F = 8.29$, $P < .0001$ para edad gestacional). Juntos, la edad gestacional y el estado de la diabetes representaron un 34% de la varianza observada en el índice surfactante/albumina ($F = 16.1$, $P < .0001$). Para los niveles de fosfatidilcolina desaturada, el análisis mostro un efecto significativo para edad gestacional y no significativo para el estado de diabetes ($F = 18.47$, $P < .0001$ para edad gestacional; $F = 0.01$, $P > .05$ para estado de diabetes) Figura 3</p> <p>Considerando que el grupo de diabetes tiene un rango menor de edad gestacional (31-39 semanas) que el grupo de no diabetes (27-41 semanas para S/A y 25-41 semanas para fosfatidilcolina desaturada), se realizaron múltiples análisis de regresión suplementarios, seleccionando a los sujetos correspondientes a los rangos de edad gestacional. Estos análisis revelaron una distribución idéntica a la observada en la base de datos entera (datos que no muestran). Adicionalmente, la comparación se condujo a sujetos con EG igual a 38 semanas con el propósito de controlar los posibles factores de confusión en la distribución de la muestra de diabéticas, las que mostraron un gran numero a las 38 semanas. La distribución de los resultados para Índice surfactante/albumina y fosfatidilcolina desaturada fue coincidente con los obtenidos por análisis de regresión. Para el índice surfactante/albumina, se encontró una diferencia significativa entre el grupo de diabéticas y no diabéticas, las pacientes diabéticas mostraron índices mayores de surfactante/albumina (media, 133.07; SD, 27.96) que las no diabéticas (media, 112.63; SD, 33.08; $P < .001$). para los niveles de fosfatidilcolina desaturada no hubo una diferencia significativa entre gestaciones diabéticas (media, 1,452.86; SD, 358.29) y no diabéticas (media, 1,533.89; SD, 547.39; $P > .05$).</p> <p>El análisis de los valores de Hb A1 en la población diabética entre las semanas 9 y 36 de gestación mostro un ligero incremento en las etapas tempranas que decrece a medida que avanza el embarazo ($8.67\% \pm 1.34\%$ [0.09 ± 0.01] entre las 9 y 12 semanas y $7.36\% \pm 0.96\%$ [0.07 ± 0.01] en las semanas 33 y 36) Figura 4. Sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Tampoco hubo correlación estadísticamente significativa entre Hb A1 y los valores del índice surfactante/albumina o fosfatidilcolina desaturada.</p>
Notas/comentarios	<p>Se encontró que la maduración pulmonar fetal no esta retrasada en madres diabéticas. Así como el incremento de la edad gestacional esta fuertemente asociada a incrementos de los niveles de fosfatidilcolina desaturada, el estado de la diabetes no tiene efectos significativos en los niveles de fosfatidilcolina desaturada. En cuanto a los niveles de surfactante/albumina el análisis demostró un efecto significativo por la edad gestacional y el estado de la diabetes, sorprendentemente, las mujeres diabéticas mostraron índices mas altos. Sin embargo, considerando que nuestro estudio incluyo</p>

un numero restringido de pacientes diabéticas con una edad gestacional estimada entre 31 y 34 semanas, estos resultados podrían no ser aplicables a embarazos mayores de 35 semanas. Es posible que los índices mas altos de surfactante/albumina en este grupo sea secundario a la disminución de albumina en el liquido amniótico como se ha reportado en varios embarazos de diabéticas. Esta bien reconocido que el 20 % al 30 % de las mujeres diabéticas desarrollan proteinuria durante el embarazo y que la excreción de albumina se inicia con niveles de hemoglobina A1c tan bajos como 5.9 %. Adicionalmente, la micro albuminuria (proteinuria entre 30 y 300 mg/dL) incrementa durante el 3er trimestre. El incremento de los índices de surfactante /albumina e:-n los embarazos en mujeres diabéticas, parecen no causar su diagnostico de distrés respiratorio agudo.

Nuestros estudios concuerdan con otros recientes que fracasaron en encontrar diferencias en la maduración pulmonar fetal bioquímica entre embarazos de diabéticas y normales. Sin embargo, la mayoría de estos estudios no han tomado en cuenta las diferencias de la distribución de edad gestacional entre estos 2 grupos. El presente estudio fue designado para controlar los posibles factores de confusión de edad gestacional en los test de maduración pulmonar fetal.

Nuestros hallazgos de la pobre asociación entre la presencia de diabetes y el retraso de la maduración pulmonar fetal son similares a los de Ferroni et al, utilizando varios análisis de regresión par examinar el rol de la edad gestacional y el estado de la diabetes en la maduración pulmonar fetal. Nuestro estudio difiere del de Ferroni et al en que el nivel de fosfatidilcolina desaturada ha mostrado ser mas seguro para predecir distrés respiratorio agudo que el índice de lecitina/esfingomielina.

Un adecuado control de los niveles de glucosa se ha asociado con un riesgo menor de inmadurez pulmonar fetal, adicionalmente, altos niveles maternos de Hb A1 se han vinculado con retraso de la madurez pulmonar fetal. La distribución de la hemoglobina glicosilada en nuestra población sugiere que los niveles de glucosa han sido controlados durante el embarazo. Sin embargo, al inicio de la gestación en las mujeres diabéticas se hallaron niveles elevados de Hb A1, lo que reflejaría los controles en los últimos 2 a 3 meses previos a la gestación. Recientes avances en el cuidado obstétrico en diabetes, incluyendo la habilidad para lograr una euglucemia, determinación adecuada de edad gestacional, vigilancia fetal anteparto y el tratamiento postparto con surfactante, han disminuido dramáticamente la incidencia de morbi-mortalidad secundaria a distrés respiratorio agudo en embarazos de diabéticas.

Nuestros hallazgos indican que la disminución en la incidencia de distrés respiratorio en embarazos de mujeres diabéticas, también puede ser secundario a los niveles de fosfatidilcolina desaturada apropiados para cada edad gestacional.

Concluimos que los niveles en líquido amniótico de fosfatidilcolina desaturada, el mayor componente del surfactante pulmonar para mantener la tensión alveolar, no son significativamente diferentes entre los embarazos de mujeres diabéticas bien controladas y no diabéticas

Fadel, 1986

Referencia	<p>Título del artículo: Efectos de los desordenes maternos en la maduración pulmonar fetal.</p> <p>Cita Bibliográfica: <u>Fadel HE</u>, <u>Saad SA</u>, <u>Nelson GH</u>, <u>Davis HC</u> Am J Obstet Gynecol. 1986 Sep;155(3):544-53.</p>
Estudio	<p>Diseño: Estudio caso-control</p> <p>Objetivos: Reportar los efectos de la diabetes mellitus en la maduración pulmonar fetal mediante la medición de la lecitina acética-precipitarle como test para medir la maduración pulmonar fetal.</p> <p>Periodo de realización: 1979 - 1984</p> <p>Procedencia de la población: Mujeres embarazadas que fueron controladas y cuyos hijos nacieron en Hospital de Georgia (Facultad de Medicina)</p> <p>Entidades participantes: Medical College del Hospital de Georgia</p>
Métodos	<p>Asignación:</p> <p>Cegamiento (si es pertinente):</p> <p>Tamaño y criterios de cálculo de la muestra: 485 mujeres embarazadas. 287 sin patología, 198 con diabetes.</p> <p>Duración: 5 años</p>
Participantes	<p>Criterios de Inclusión: Mujeres que hayan sido sometidas al menos a 1 amniocentesis para estudio de maduración pulmonar en su manejo.</p> <p>Criterios de exclusión: Valores de hemoglobina anormales, otras patología asociadas (excluyendo las relacionadas con diabetes), embarazos múltiples, placenta previa, abrupto placentae, isoimmunización, rotura prematura de membranas (antes de la amniocentesis), que hayan recibido corticoides antenatales.</p> <p>Incluir las características demográficas y clínicas: la mayoría de pacientes fueron de raza negra, las pacientes diabéticas fueron de mayor edad, cursaron un embarazo de mayor edad gestacional y tenían mayor paridad que los controles.</p>
Intervenciones	<p>Todas las pacientes se sometieron al menos a una amniocentesis transabdominal para estudio de maduración pulmonar como parte de su manejo. Todas las amniocentesis que se realizaron fueron ECO dirigidas. Las muestras meconiales o sanguinolentas fueron excluidas.</p>
Co intervenciones	<p>Describir si las hubiese</p>

Resultados	<p>El número de pacientes del estudio, la distribución de las pacientes diabéticas de acuerdo a la clasificación de White se resume en la tabla 1. Por existir un pequeño número de pacientes en la clase F (cuatro) y R (uno), ellos fueron añadidos a la clase D (11 pacientes). En la misma tabla también se describe el número de muestras de líquido amniótico estudiadas en cada grupo. La distribución racial de las pacientes fue bastante similar, la mayoría fueron de raza negra (tabla II). Algunos datos pertinentes de las características clínicas de las pacientes incluidas en el estudio se muestran en la tabla III. Las pacientes diabéticas fueron de mayor edad, cursaron un embarazo de mayor edad gestacional y tenían mayor paridad que los controles. La edad gestacional media al parto era ligeramente menor y el peso al nacer ligeramente mayor en las madres diabéticas en comparación con las sanas. La distribución del sexo en ambos grupos fue similar (tabla IV). La edad gestacional al momento de la amniocentesis se muestra en la tabla V. Fue significativamente menor en las mujeres insulino-dependientes que en las mujeres del grupo A y las sanas. En la tabla VI se presenta la comparación de la edad gestacional en el momento de la amniocentesis en cada una de las clases de diabetes y en los sujetos sanos control. La edad gestacional en el momento de la amniocentesis en las clases D, F y R fue significativamente menor que la de las pacientes control y las de la clase A y B. Adicionalmente, la edad gestacional en las pacientes de la clase B fue significativamente menor que las de la clase A y las pacientes sanas.</p> <p>El trazado de los resultados de la determinación de lecitina fosforo en el líquido amniótico fue contrario a la edad gestacional en todas las pacientes estudiadas. Las líneas de regresión que representan esta relación se resumen en la figura 1 y 2. Como se esperaba hubo una correlación positiva y significativa entre la concentración de lecitina fosforo y la edad gestacional en las pacientes normales y en todas las pacientes con diabetes. Comparado con la línea de regresión de las pacientes normales con las pacientes de la clase D, F y R, parece ser que hay una aparición más temprana de lecitina fosforo en el líquido amniótico, con pendiente menor. También se observó un retraso en el incremento de lecitina fosforo en pacientes del grupo C con una pendiente mayor. La línea de regresión del incremento de lecitina fosforo en líquido amniótico de las pacientes del grupo A y B fue similar a la de aquellas pacientes normales. Estas observaciones se podrían interpretar diciendo que existe una maduración más temprana en el grupo D, F y R, y un retraso en las pacientes del grupo C. Sin embargo, cuando se utilizó la regresión múltiple para comparar la regresión lineal, mientras se ajustaban las diferencias de edad gestacional a la amniocentesis, las diferencias entre las clases de diabetes individual y los sujetos control normales, las diferencias fueron insignificantes. También las diferencias entre todas las madres diabéticas insulino-dependientes y los controles fueron insignificantes. Adicionalmente, a pesar de que parecía haber diferencias entre las líneas de regresión de las diferentes clases de diabetes, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.</p> <p>Con el fin de excluir otras posibles influencias en la maduración pulmonar</p>
------------	---

	<p>fetal, por ejemplo raza, sexo del recién nacido, emparejamos una madre diabética con un control, cuyos hijos fueran de la misma raza y sexo y a quienes se les realizó la amniocentesis a la misma edad gestacional. Madres diabéticas con más de una amniocentesis se emparejaron con pacientes normales (una por cada amniocentesis) a la correspondiente edad gestacional de la amniocentesis.</p> <p>Se repitió el análisis se encontró que no habían diferencias estadísticamente significativas entre las diabéticas y su control emparejado. Lo mismo fue para las madres diabéticas insulino-dependientes y todas las diabéticas en comparación con sus respectivos controles.</p> <p>Con el fin de encontrar la influencia de la patología hipertensiva, se dividió a las madres diabéticas en aquellas que tenían desordenes hipertensivos de cualquier tipo y aquellas sin hipertensión. Entonces se comparo las líneas de regresión de las clases A, B, C, D, F y R de diabetes, de las diabéticas insulino-dependientes y de todas las diabéticas. Una vez más no se encontró diferencia estadísticamente significativa.</p> <p>No hubo diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes con valores de fosforo lecitina maduros ($> o = 0.1$ mg/dl) a diferentes edades gestacionales entre las diabéticas y los controles.</p>
Notas/comentarios	<p>Hasta ahora, no se ha encontrado un efecto claro de la diabetes en la maduración pulmonar fetal.</p> <p>El advenimiento de las pruebas de maduración pulmonar fetal por amniocentesis nos da el objetivo para realizar estudios sobre madurez pulmonar en pacientes normales y no. El reporte inicial sobre el retraso de la maduración pulmonar fetal midiendo el índice lecitina/esfingomielina en las clases A, B y C, mientras que está acelerado en las clases D, F y R desencadenó un gran interés y dio como resultado una serie de investigaciones en este tema. Sin embargo este reporte fue basado en solo 33 muestras de las clases A, B y C y solo 4 muestras de las clases D, F y R. la edad gestacional no fue especificada y no se hizo ninguna comparación estadística. Los criterios de exclusión del grupo de pacientes sin patología no fueron establecidos. La muestra se obtuvo de diferentes hospitales y no todas las muestras se obtuvieron por amniocentesis. De hecho, mientras más número de pacientes eran estudiados, una comparación estadística de las líneas de regresión de pacientes diabéticas y normales se realizaba más tarde en otro estudio, no se observaron diferencias entre las diabéticas ni las clases de diabetes y las pacientes normales. Estos resultados se confirmaron en estudios subsecuentes. La proporción de índices de maduración de esfingomielina/lecitina a diferente edad gestacional en pacientes diabéticas y no diabéticas no tuvo diferencia significativa. La mediana de los índices esfingomielina/lecitina en pacientes diabéticas a diferente edad gestacional (32 a 37 semanas), no fue significativamente diferente a la de las pacientes control.</p>

En nuestra institución, se utiliza el índice de fosforo lecitina como test de medición para maduración pulmonar fetal. La ventaja más importante de esta prueba es que indica la concentración del componente activo de superficie (lecitina) sin correlacionarla con la esfingomielina, la misma que puede alterarse en diferentes condiciones como la diabetes mellitus. Se utiliza la precipitación en acetona porque consideramos que es importante solo cuantificar este componente activo de superficie de la lecitina (precipitado en acetona) puesto que es el componente relacionado con la madurez pulmonar fetal. Hemos encontrado unas concentraciones en liquido amniótico de lecitina fosforo ≥ 0.1 mg/dl que son confiables para predecir la ausencia de distrés espiratorio en neonatos de madres diabéticas o no.

En este estudio, demostramos un incremento estadísticamente significativo de los niveles de lecitina fosforo a medida que avanza el embarazo tanto en pacientes normales como en las diferentes clases de diabetes. Es notable que utilizemos diferentes puntos para las líneas de regresión. Todos los autores anteriores han promediado el valor principal (índice lecitina/esfingomielina) a diferentes edades gestacionales y después han desarrollado los análisis de regresión usando estos valores promedio. Este procedimiento tiende a normalizar los datos y eso explicaría el valor r mucho más alto obtenido en estos estudios en contraste con los nuestros. Sin embargo, el método que nosotros utilizamos es estadísticamente mas preciso.

Otra ventaja importante de nuestro estudio es que todas las muestras se recolectaron en una sola institución y fueron obtenidas a través de amniocentesis transabdominal. Todos los análisis de laboratorio se realizaron bajo supervisión de una sola persona y, lo más importante, los criterios de inclusión para pacientes normales fueron estrictos. Adicionalmente, las pacientes diabéticas fueron tratadas siguiendo el mismo protocolo.

Hemos demostrado que no hay diferencia en la proporción de valores de madurez del fosforo de lecitina a edades gestacionales diferentes entre madres diabéticas y normales. También hemos mostrado que las líneas de regresión que describen la relación entre el fosforo de lecitina del liquido amniótico a ciertas edades gestacionales en las pacientes diabéticas no fueron diferentes que a las pacientes normales.

Estos resultados soportan la falta de un efecto estadísticamente significativo de la diabetes en la producción de lecitina al igual que en otros reportes previos en los que se utilizo índices de lecitina/esfingomielina. Las discrepancias entre estos resultados y los estudios recientes muestran que este efecto esta probablemente relacionado a la inclusión de mas casos y a diseños estadísticos mas precisos. De todas formas, la mejoría en el manejo de embarazos en diabéticas y el énfasis en un control metabólico adecuado pueden ser factores importantes. El retraso en la maduración mediado por la diabetes se le ha atribuido a la hiperinsulinemia del feto. La

insulina interfiere en la síntesis de fosfatidilcolina, altera la disponibilidad de la glucosa para formar ácidos grasos, glicerol u otros sustratos, o específicamente altera los restos de ácidos grasos de la molécula de lecitina que es una disminución de la transformación de ácido palmítico en fosfatidilcolina para formar fosfatidilcolina desaturada.

Con el control metabólico estricto que se cumple en la actualidad tanto en nuestro centro como en otros, se ha logrado una disminución en la frecuencia y/o grado de hiperglicemia fetal y consecuentemente de la hiperinsulinemia fetal, probablemente se minimizaron los efectos de la diabetes en la síntesis de lecitina y así en la concentración de fosforo lecitina del líquido amniótico.

En adelante estos criterios apoyarían que la diabetes retrasa la maduración pulmonar fetal solo si no esta bien controlada, esto ya sustentado recientemente. Sin embargo, en un estudio, el control metabólico no afecto los fosfolípidos del líquido amniótico.

Los efectos de la enfermedad hipertensiva en la maduración pulmonar fetal aun son conflictivos. La interacción entre los efectos de la diabetes y la hipertensión no han sido estudiadas de forma adecuada. Gabbe et al, no demostraron diferencias en los índices de lecitina/esfingomielina entre 21 pacientes con preeclampsia y 189 pacientes normotensas, insulino-dependientes. Nosotros hemos medido el fosforo lecitina de líquido amniótico en 84 muestras de mujeres hipertensas y 163 de normotensas diabéticas y no encontramos diferencia en cuanto a maduración pulmonar fetal.

Algunos autores han sugerido que aunque la síntesis de (fosfolípidos) fosfatidilcolina puede no afectarse en los embarazos de diabéticas, la diabetes puede afectar la síntesis de otros fosfolípidos. Algún si y otros no, reportaron un retraso significativo en la síntesis de fosfatidilglicerol en diabetes clase A (no insulino-dependiente). El fosfatidilglicerol también apareció antes en algunas pacientes de la clase F, R e insulino-dependientes. Sin embargo, esta aparición temprana en las pacientes diabéticas insulino-dependientes no se demostró en otros estudios. Se observo Un retraso de desarrollo en el descenso anticipado de la concentración de fosfatidilinositol a la semana 36 en la diabetes clase A, y un índice menor de fosfatidilglicerol/fosfatidilinositol se reporto en las pacientes diabéticas comparadas con los controles cuando el índice lecitina/esfingomielina era $> 0 = a 2$. Los valores mas bajos del índice fosfatidilglicerol/fosfatidilinositol se observaron en pacientes que dieron a luz bebes mas pesados, quienes tuvieron mayor incidencia de hipoglicemia, factores que demostraron un mal control metabólico en la madre.se ha propuesto que en la diabetes mal controlada los niveles de mioinositol fetal no disminuyen como lo esperado en los embarazos normales que se acercan a termino. Los niveles en exceso de mioinositol resultarían en una síntesis continua de fosfatidilinositol en lugar de la conversión normal a

	<p>fosfatidilglicerol.</p> <p>El hecho de que existieron algunas desviaciones de la línea de regresión normal, especialmente en las clases C, D, F y R (Fig. 2 y 3) es inquietante, aunque fueron estadísticamente insignificantes. El número de pacientes estudiados en estas clases fue ligeramente menor comparado con el número de pacientes en la clase A, B y sujetos control. Cualquier efecto sutil que los casos más avanzados de diabetes pueden ser escasos y convertirse en inaparentes. Estudios en esta clase de diabetes aun son necesarios. Mientras, los resultados de este estudio sugieran que la producción de lecitina no se afecta en la diabetes bien controlada, consideramos que es necesario continuar documentando maduración pulmonar fetal antes de decidir la terminación del embarazo en pacientes diabéticas. Recientemente se ha propuesto, tener precaución en los partos de mujeres con diabetes a las 38 semanas en quienes no se ha documentado maduración pulmonar, incluso en diabetes bien controlada.</p>
--	--

Berkowitz, 1987

Referencia	<p>Título del artículo: Comparación de los índices bioquímicos madurez pulmonar fetal en embarazos con diabetes gestacional y no diabéticas.</p> <p>Cita Bibliográfica: Berkowitz K, Reyes C, Saadat P, Kjos S. The journal of Reproductive medicine, 1997,; 42: 793-800</p>
Estudio	<p>Diseño: Estudio de casos y controles</p> <p>Objetivos: Examinar la maduración bioquímica de los componentes del perfil pulmonar fetal en embarazos de madres diabéticas con edad gestacional confiable en comparación con los embarazos de no diabéticas para evaluar si la presencia de diabetes gestacional afecta el proceso de maduración.</p> <p>Periodo de realización: 6 años (1987-1992)</p> <p>Procedencia de la población:</p> <p>Entidades participantes:</p>
Métodos	<p>Asignación:</p> <p>Cegamiento (si es pertinente):</p> <p>Tamaño y criterios de cálculo de la muestra: 1511</p> <p>Duración: 6 años</p>
Participantes	<p>Criterios de Inclusión:</p> <p>Criterios de exclusión</p>

	Incluir las características demográficas y clínicas:
Intervenciones	
Co intervenciones	Describir si las hubiese
Resultados	<p><i>Diferencias demográficas entre los grupos de diabéticas y no diabéticas</i></p> <p>Las características de ambos grupos se resumen en la Tabla 1. Como se esperaba, hubo diferencias significativas en las tasas de complicaciones médicas y fetales en el embarazo.</p> <p>Las pacientes no diabéticas fueron más propensas a desarrollar hipertensión. RPM y otras complicaciones obstétricas que las pacientes con diabetes, quienes fueron sometidas a amniocentesis antes de calcular la fecha del parto como parte del protocolo de manejo.</p> <p>La EG promedio al momento de la amniocentesis fue de 33.2 +/- 3.4 semanas en la población no diabética y de 37.7 semanas +/- 1.8 semanas en la población diabética ($p < 0.001$). La distribución de acuerdo a la edad gestacional en la amniocentesis se resume en la figura 1. Diferencias significativas se encontraron en la proporción de cada grupo de pacientes en cada edad gestacional. Por existir un número bajo de pacientes diabéticas entre las semanas 25-27 y 28-31 se las unió en un solo grupo. En el grupo de no diabéticas se hizo un análisis similar. Las indicaciones de amniocentesis en los dos grupos se analizan en la tabla II. En ambas categorías en semanas menos de 37 y más de 37, la indicación más frecuente de amniocentesis se describió como rutina en las madres diabéticas. En menos de 37 semanas en pacientes no diabéticas la indicación más frecuente fue labor de parto pre término y en más de 37 semanas fue complicaciones maternas. Algunas pacientes tuvieron más de una indicación de amniocentesis y parto.</p> <p><i>Efecto de la presencia de diabetes</i></p> <p>El promedio de valores de L/S y PG de acuerdo a la edad gestacional en los grupos de diabéticas y no diabéticas esta en las figuras 2 y 3. El promedio del índice de L/S no fue diferente al comparar diabéticas y no diabéticas a cualquier edad gestacional. No hubo diferencias significativas en el porcentaje promedio de PG entre ambos grupos a diferente edad gestacional. A las 37 semanas completadas, el 86 % de los índices de L/S y el 78 % de PG fueron maduros en el grupo de diabetes, comparado con el 80 % y 78% respectivamente del grupo de no diabéticas. ($p=0.33$ y 0.43, respectivamente).</p> <p><i>Efecto de la clase de diabetes</i></p> <p>Hubo 265 mujeres con diabetes gestacional insulino-dependiente y 236 en quienes la diabetes se controló con dieta y ejercicio solo. La edad gestacional media a la amniocentesis no fue estadísticamente diferente entre ambos tipos de diabetes, controlada por dieta (38 +/- 1.9 semanas) e</p>

	<p>insulino-dependiente (37.5 +/- 1.5 semanas). Los promedios ajustados de índices de L/S es de 2.7 +/- 0.7 para las controladas con dieta y 2.6 +/- 0.7 para las insulino-dependientes. El porcentaje promedio ajustado de PG en pacientes controladas por dieta fue de 14.9 +/- 9.5 y de 14.5 +/- 9.4 para pacientes insulino-dependientes.</p> <p><i>Efectos Del mal control de glucosa</i></p> <p>65 pacientes (12.5 %) mostraron un control inadecuado de glucosa durante el 3er trimestre. El mal control de glucosa no afecto el índice de L/S ni los valores de PG en pacientes con diabetes. Ajustado de acuerdo a edad gestacional y amniocentesis el promedio del índice de L/S fue de 2.6 +/- 0.7 en pacientes mal controladas y 2.7 +/- 0.7 en pacientes bien controladas. Igualmente los valores de PG fueron de 12 +/- 8.8 en pacientes con mal control, y no fueron diferentes de aquellos con bueno o excelente control (15.2 +/- 9.4% p>0.05). Cuando los test fueron evaluado categóricamente como maduros o inmaduro no hubo diferencia significativa entre las categorías del control del glucosa: Índice de L/E maduros estuvieron presentes en 83.1% (54 de 65) en aquellas con mal control de glucosa comparadas 84.6% (369 de 436) en aquellas con bueno o excelente control p=0.74.</p> <p>La aparición de fosfatidilglicerol no fue diferente en paciente con pobre control 96.9%, (45 de 65) comparadas con un buen control (75.7%, 330 de 436, p=0.24).</p> <p><i>Efectos de la hipertensión</i></p> <p>Los efectos de la hipertensión, ya sea crónica o inducida por el embarazo, se investigo por una posible asociación con la aceleración de la madurez pulmonar fetal. La hipertensión crónica ocurrió en 21.2 % de las no diabéticas y en un 12.8 % en las diabéticas. Luego de ajustar los efectos de la edad gestacional y la presencia de diabetes, no se encontró un efecto significativo en hipertensión crónica o inducido del embarazo en el índice de lecitina esfingomiélna o en el porcentaje de fosfatidilglicerol. El índice promedio de L/E en las pacientes diabéticas con hipertensión crónica (n=45) o hipertensión inducida por el embarazo (n=19) fue de 2.6 +/- 0.7 comparado con 2.7 +/- 0.7 en mujeres diabéticas ni hipertensa p=0.14. El porcentaje promedio ajustado de fosfatidilglicerol fue de 12.5 +/- 9.9% en mujeres hipertensas y diabética y de 17 +/- 8.1% en pacientes diabéticas no hipertensas. De forma similar no se pudieron identificar efectos de la hipertensión en pacientes no diabéticas ya sea con hipertensión crónica (n=14) o hipertensión inducida por el embarazo (n=105). El porcentaje de paciente no diabéticas y no hipertensas con un índice de L/E maduro fue similar (57.1%) con aquellas hipertensas no diabéticas (48.5% p=0.11)</p>
Notas/comentarios	El patrón de desarrollo de la maduración bioquímica encontrado en este estudio de cohortes de embarazos con diabetes con edad gestacional confiable fue muy similar aquellos embarazos no complicados descrito por

Kulovich et al. La comparación con un grupo grande de pacientes no diabéticas revelo que no hay evidencia del retraso de la madurez pulmonar fetal. Luego de ajustar la edad gestacional al momento de la amniocentesis la presencia de diabetes gestacional no tenia un efecto identificable en los niveles de L/E o FG, estos hallazgos están basados en la evaluación de una población de pacientes con una edad gestacional certera y usualmente con control glicémico adecuado. Nuestros hallazgos pueden no ser aplicables a mujeres con diabetes tipo 1 y 2 con un mal control metabólico o con una edad gestacional no certera.

Varios estudios han fallado en encontrar una diferencia entre embarazos de pacientes diabéticas y no diabéticas y la maduración pulmonar bioquímica. Nuestros hallazgos de una débil asociación entre la presencia de diabetes gestacional y el retraso de la maduración de varios componentes del perfil pulmonar fueron similares a los de Ferroni et al quien empleo una correlación canónica y regresión múltiple para examinar una variedad de valores del control diabético.

Piper et al encontró significativamente mas test inmaduros en mujeres con mal control de glucosa comparado con aquellas con buen control glucémico, pero solo a las 37 semanas de gestación. El diseño de nuestro difirió del de Piper en que nuestros requerimientos para considerar un perfil pulmonar maduro fueron los mismos en los grupos de diabéticas y no diabéticas. Un estudio realizado por Piper et al requería la presencia de FG además de los índices de L/E mayor a 2 en el grupo de diabética pero no requirió la presencia de FG en las no diabéticas. También es posible que los extremos de control de glucosa vistos en nuestras pacientes pueden ser muy sutiles para interpretar como un hallazgo bioquímico o clínico persiste.

La diferencias demográficas entre diabéticas y no diabéticas no pudieron ser eliminadas por el diseño de nuestro estudio a pesar de que el grupo control fue un subgrupo de todas las pacientes diabéticas que se sometieron a amniocentesis, la certeza de la edad gestacional para el grupo de no diabéticas sigue siendo menos riguroso que el aplicado en el grupo de diabéticas. El grupo de no diabéticas también tenia una proporción significativamente mayor de pacientes con complicaciones obstétricas y aquellas una edad mas temprana al momento de la amniocentesis. Esto fue inevitable considerando que la amniocentesis no se consideraba en estas pacientes en ausencia de una complicación. La selección de un grupo control apropiado, con edad gestacional fiable, mujeres no diabéticas con un embarazo de 37 semanas sin indicaciones maternas o fetales de amniocentesis no se justificaron éticamente. El efecto de índices de madurez. El hecho de que no hayan efectos en los índices de madurez puede ser atribuido a la presencia de hipertensión ya sea en diabéticas o no diabéticas. Sin embargo estos subgrupos fueron pequeños y en adelante se deberían hacer estudios confirmatorios antes de que los posibles efectos de la hipertensión sea ignorados.

Los retos en el cuidado de embarazos de diabéticas al que se enfrentan los

	<p>obstetras se han resuelto con el cuidado actual: la habilidad de lograr un control euglicémico, la certeza en determinar edad gestacional y la capacidad de reducir la muerte fetal intraútero en el tercer trimestre. Este estudio demuestra que con el cuidado estándar actual, las paciente con diabetes gestacional actual o con edad gestacional certera que llegan a termino no tienen un retraso de la madurez pulmonar fetal bioquímica y por lo tanto no necesitan exponerse al riesgo de una amniocentesis de rutina. Cuando unimos nuestros hallazgos previos que la deficiencia de surfactante asociado al síndrome de distrés respiratorio es muy raro en embarazo de diabéticas, se necesita una are evaluación de la verdadera necesidad de una “Amniocentesis de rutina”. Las mujeres diabéticas con criterios no fiables de su edad gestacional deben realizarse una amniocentesis para evaluar la madurez pulmonar fetal previa a un parto a término o pretérmino. Basados en estos hallazgos, consideramos que realizar una amniocentesis de rutina para determinar madurez pulmonar fetal solo por tener un diagnostico de diabetes gestacional debería ser abandonado. Por otro lado factores obstétricos y maternos deberían servir para determinar madurez pulmonar.</p>
--	--

Fadel, 1988

Referencia	<p>Título del artículo: Madurez pulmonar fetal en embarazos de diabéticas: relación entre insulina prolactina y lecitina en liquido amniótico.</p> <p>Cita Bibliográfica: Fadel HE, Saad SA, Davis H, Nelson GH. Am J Obstet Gynecol. 1988 Aug;159(2):457-63.</p>
Estudio	<p>Diseño: Estudio de caso control</p> <p>Objetivos: Investigar la relación entre prolactina insulina y lecitina fosforo en el liquido amniótico en embarazos de mujeres diabéticas y normales.</p> <p>Periodo de realización: no se reporta</p> <p>Procedencia de la población: Pacientes cuyos partos fueron en el hospital y clínicas de la universidad de Georgea.</p> <p>Entidades participantes:</p>
Métodos	<p>Asignación:</p> <p>Cegamiento (si es pertinente):</p> <p>Tamaño y criterios de cálculo de la muestra: 163</p> <p>Duración: no reporta</p>
Participantes	<p>Criterios de Inclusión:</p>

	<p>Criterios de exclusión:</p> <p>Incluir las características demográficas y clínicas:</p> <p>Grupo 1 paciente normales</p> <p>Grupo 2 con diabetes gestacional</p> <p>Grupo 3 diabetes insulino dependiente.</p>
Intervenciones	
Co intervenciones	Describir si las hubiese
Resultados	<p>De las 163 pacientes que se incluyeron en el estudio, 131 se realizaron una amniocentesis 24, 2 amniocentesis y 8 tres amniocentesis. La edad gestacional amniocentesis estuvo entre 28 y 41 semanas en el grupo 1 30 y 40 semanas en el grupo 2 y 28 y 40 semanas en el grupo 3.</p> <p>Se recolectaron 203 muestras del liquido amniótico: 97, 62 y 44 de las pacientes en el grupo 1, 2 y3 respectivamente. la edad gestacional media al momento de la amniocentesis fue significativamente menor de las pacientes en el grupo 3 que en las de los otros grupos. La concentración de lecitina fosforo fue significativamente menor en el grupo 3 que en el grupo 1. Los niveles de insulina fueron significativamente mayores en el grupo 3 que el grupo 1 y 2. No hubo diferencias significativas en los niveles de prolactina entre los 3 grupos.</p> <p>Debido a la conocida influencia de la edad gestacional en la concentración de lecitina fosforo y la diferencia en la edad gestacional promedio al momento de la amniocentesis de los diferentes grupos, se realizó un análisis de co-varianza en el análisis de los datos. Encontramos que la menor concentración de lecitina fosforo en el grupo 3 se podría explicar por una edad gestacional media menor. No hubo diferencia en la concentración de lecitina fosforo entre las diabéticas y las pacientes control luego de realizar un ajuste para la edad gestacional ($F=1.0$, $p<0.38$). Por el otro lado los niveles de insulina fueron significativamente mayores en la pacientes del grupo 3 incluso luego de ajustar la edad gestacional ($F=1.76$, $p<0.002$). Hubo una correlación estadísticamente significativa entre la correlación de lecitina fosforo y la edad gestacional a momento de la amniocentesis en los tres grupos estudiados. Hubo una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de insulina y la edad gestacional en paciente del grupo 2 pero no en paciente del grupo 1 o 3. Por otro lado, hubo una correlación negativa estadísticamente significativa entre los niveles de prolactina y la edad gestacional en pacientes del grupo 2 pero no en las diabéticas o controles.</p> <p>La relación entre los niveles de insulina, prolactina y lecitina fosforo se examinaron. No hubo correlación significativa entre los niveles de insulina y lecitina fosforo en el grupo 1. Sin embargo, hubo una correlación significativa positiva en ambos grupos de pacientes diabéticas. No hubo</p>

	<p>relación significativa entre los niveles de prolactina y la concentración de lecitina fosforo en ningunos de los grupos. También, no hubo correlación significativa entre los niveles de prolactina e insulina en ninguno de los grupos. Se debería notar que debido a la muestra pequeña del grupo un (3pacientes) los resultados de este análisis pueden no ser validos.</p> <p>Para estudiar si existe un efecto de los niveles de prolactina e insulina en la concentración de lecitina fosforo, se realizaron co-relaciones parciales, mientras que se realizaron ajustes para la edad gestacional a la amniocentesis para cada uno de los grupos estudiados. Encontramos correlación positiva significativa entre los niveles de insulina y la concentración de lecitina fosforo en los grupos 2 y 3 ($r=0.38$, $p<0.02$, $yr=0.4$, $p<0.03$ respectivamente) pero no en el grupo control ($r=0.12$, $p<0.160$). la relación entre los niveles de prolactina y la concentración de lecitina fosforo fueron insignificantes en los tres grupos.</p> <p>Once pacientes de los grupo dos y cinco del grupo 3 tuvieron hipertensión luego de incluirles en el estudio. Además, en 12 de las pacientes control un desorden hipertensivo se desarrollo luego de que fueron incluidas en el estudio. Excluimos s 28 paciente con hipertensión y repetimos el análisis estadístico de los datos, los resultado no fueron diferentes por lo tanto decidimos incluir las paciente hipertensas tanto en los grupo de diabéticas y normales.</p>
Notas/comentarios	<p>Este es el primer estudio que mide simultáneamente insulina prolactina y lecitina en pacientes normales y diabéticas. Las pacientes control la tolerancia normal a la glucosa fue excluida. La edad gestacional a la amniocentesis fue de limites amplio (28; 41 semanas), lo que le da fuerza a la validez de los análisis estadísticos en nuestra institución utilizamos la medición de lecitina fosforo como el índice de madurez pulmonar fetal. Su eficacia en la predicción del SDRS ha sido documentada. No hubo diferencia entre los grupos cuando la concentración de lecitina fosforo se ajusto a la edad gestacional lo que indica que o hubo un retraso de la madurez pulmonar fetal en embarazo de madres con diabetes gestacional o diabetes insulino - dependiente, concordando con otros recientes reportes.</p> <p>El mecanismo postulado para el retraso de la maduración pulmonar fetal se ha centrado en el rol de la hiperinsulinemia fetal en la síntesis del surfactante. sin embargo, esto ha sido cuestionado. La disminución de la biosíntesis de FC y la falta de diferenciación morfológica pulmonar se encontraron en ratas diabéticas tratadas con estreptocina a pesar de que los fetos fueron insulino pénicos. En humanos, los niveles de péptido C en el cordón umbilical no fueron significativamente mayores en hijos de madre diabéticas en quienes se desarrolló SDRSS comparado con aquellos en los que no ocurrió. La insulina del líquido amniótico es de origen fetal. Los niveles de insulina en nuestras mujeres embarazadas normales en el tercer trimestre fueron cercos ha aquellos reportados por otras mediciones con fase de creado inmunoensayo. Los niveles de insulina en las pacientes diabéticas insulino dependientes fueron estadísticamente superiores en</p>

aquellas pacientes control e inclusive luego del ajuste para edad gestacional. Esto probablemente representa un incremento en la excreción urinaria fetal de insulina como resultado de la hiperinsulinemia fetal en embarazos de madres diabética. Estudios previos han mostrado una relación significativa positiva entre niveles de insulina y edad gestacional en embarazos normales, este no fue el caso en este estudio. La razón de esta discrepancia no esta clara y necesita investigaciones futuras. Encontramos una relación significativa positiva en paciente con diabetes gestacional pero no diabetes insulino dependiente. Secundaria a una amplia dispersión de los valores de insulina. Nosotros especulamos que esto refleja un rango muy alto de los niveles de glucosa fetal y materna en pacientes insulino dependientes mas que en diabéticas gestacionales.

Debido al efecto inhibitorio presumido de la insulina en la síntesis de surfactante esperamos encontraron una correlación negativa entre insulina y lecitina. En su lugar encontramos una correlación significativa en las pacientes del grupo 2 y 2 inclusive luego de l ajuste para edad gestacional fetal. Además, n hubo diferencia significativa en los niveles de lecitina fosforo en los tres grupos luego del ajuste para edad gestacional en concurrencia con nuestro reporte previo. Estos hallazgos no soportan la teoría que la hiperinsulinemia fetal cause una disminución de la síntesis de lecitina Tchobroutsky et al. No encontraron diferencias en las concentraciones de glucosa insulina o péptido C en quienes los índices de L/E indicaron madurez o inmadurez fetal. Nuestros resultados concuerdan con este estudio ya que no encontraron una relación negativa. De hecho, en aquel estudio, los niveles de insulina fueron marcadamente mas altos en pacientes con un $L > 2$ que en aquellos con un índice de lecitina mayor a 2; que en ello con índices de L/E menor a 2. También reportaron que no había diferencia estadísticamente significativa, esto no es posible de comprobar por que los autores no describieron el método estadístico exacto utilizado para este análisis.

Nuestros hallazgos sugieren que la insulina podría incrementar la síntesis de lecitina. Los estudios previos que sugerían que la insulina inhibía la síntesis de lecitina se basaron en modelos animales. En algunos estudios, los fetos de animales diabéticos fueron hiperinsulinémicos, e hiperglicémicos. En otros los fetos fueron hiperglicémicos pero no hiperinsulinémicos. Adicionalmente, los fetos de madre diabéticos tendieron a ser mas pequeños de los controles, al contrario en embarazos de mujeres diabéticos la mayoría de los fetos son grandes.

La insulina inhibía el efecto estimulador de los corticoides en la síntesis de fosfatidilcolina tanto en fetos como de conejos y ratas. Por el contrario toma estudios recientes demostraron un efecto sinérgico ente insulina y cortisol. Actualmente la insulina incrementa significativamente la incorporación de colina en la fosfatidilcolina cuando se administra cortisol.

Una explicación alternativa de nuestro hallazgos sobre una correlación positiva entre colina y lecitina puede ser la incidencia incrementada y la

	<p>frecuencia de los movimientos respiratorios en embarazos de diabéticas, Esto puede resultar en un presencia incrementada desde al liquido amniótico. Este mecanismo explicaría el incrementar de L/E en el líquido amniótico demás embarazados con diabetes. Algunos estudios han documentado un incremento de la actividad respiratoria fetal durante la segunda y tercera hora después de la alimentación materna. La incidencia de los movimientos respiratorio incremento luego de las cargas de glucosa orales intravenosa. El incremento en la actividad respiratoria reflejo un incremento de los niveles de glucosa en plasma inclusive en un periodo de latencia de aproximadamente 60 min. En embarazos de diabéticas, los niveles de glucosa en promedio y postprandiales tendieron hacer mayores que en los embarazos normales.</p> <p>No hubo diferencia significativa entre los niveles de prolactina en embarazos normales o de diabéticas que concuerdan los reportes previos. Un efecto del prolactina la maduración pulmonar fetal sugirió que hay una relación entre niveles de prolactina balos en el cordón y el desarrollo de distrés respiratorio en el neonato.</p> <p>Debido a que originalmente la prolactina fue considerada de origen fetal, la relación de la prolactina en la maduración pulmonar fetal fue estudiada.</p> <p>Nosotros no encontramos una correlación significativa entre prolactina y concentración de lecitina fosforo, pero si encontramos una relación significativa entre niveles de prolactina e insulina.</p> <p>En resumen no encontramos una diferencia significativa en la concentración e lecitina a fosforo en el los embarazos de diabéticas y normales con edad gestacional similar, y a pesar de que lo niveles e insulina fueron significativamente mayores en paciente diabéticos insulino de pendientes, esto no resulto en una disminución de concentración de lecitina. De hecho coma hubo una relación significativa positiva entre niveles de insulina y lecitina en diabéticos.</p>
--	---

McMahan 19987

Referencia	<p>Título del artículo: Proteína asociada al surfactante SAP-35 en líquido amniótico de embarazos de diabéticas y no diabéticas.</p> <p>Cita Bibliográfica: McMahan MJ, Mimouni F, Miodovnik M, Hull WM, Whitsett JA. Obstet Gynecol. 1987 Jul; 70(1):94-8.</p>
Estudio	<p>Diseño: Estudio de casos y control</p> <p>Objetivos: El manejo actual de la diabetes insulino dependiente durante el embarazo lleva a una maduración detal pulmonar normal sin una inhibición selectiva del SAP-35</p>

	<p>Periodo de realización: no describe</p> <p>Procedencia de la población:</p> <p>Entidades participantes</p>
Métodos	<p>Asignación:</p> <p>Cegamiento (si es pertinente):</p> <p>Tamaño y criterios de cálculo de la muestra: 134</p> <p>Duración: no describe</p>
Participantes	<p>Criterios de Inclusión:</p> <p>Criterios de exclusión</p> <p>Incluir las características demográficas y clínicas</p>
Intervenciones	
Co intervenciones	Describir si las hubiese
Resultados	<p>La edad gestacional al momento de la muestra en ambos grupos fue entre 30 a 43 semanas. El promedio de la edad gestacional fue de 36.5 +/- 2.5 en ambos grupos. El promedio de los niveles de HbA1 materna en el grupo de diabéticas fue de 9.7 +/- 0.2%, 8.2 +/- 0.2% y 8 +/- 0.2% al final del primero segundo y tercer trimestre respectivamente.</p> <p>El ensayo de Elisa para SAP-35 fue utilizado para determinar la concentración del SAP-35 3n líquido amniótico. La concentración de los 104 embarazos no diabéticas incremento mientras avanzaba la gestación. 75 de estos niños nacieron dentro de las 24h posterior a la amniocentesis, y se utilizaron para determinar una relación entre la concentración de SAP-35 y la presencia de distrés respiratorio agudo. De todos los 8 niños que desarrollaron SDRRA tuvieron concentraciones que 4mg /ml, sin embargo 65 de los 70 niños con concentraciones de SAP -35 sobre 2 ug/ml no desarrollaron distrés respiratorio.</p> <p>46 de las 60 pacientes estudiadas tuvieron su parto dentro de las 24 h posteriores de la amniocentesis. Cinco de los 7 niños que desarrollaron SDRR tuvieron concentraciones de SAP-35 < a 2 ug/ml, 37 de los 8 niños con concentraciones de SAP- 35 sobre 2 mico/ml y no desarrollaron distrés respiratorio.</p> <p>El contenido de SAP-35 en el grupo de diabéticas, 3.7 +/- 0.4 ug/ml (n=30, no fue estadísticamente diferente comparado con 5+/- 1.1 ug/ml (n=30) en el grupo control. En 16 pares, la concentración de SAP-35 fue mayor en el grupo control que en el grupo de casos, en 14 pares esta concentración fue menor. De forma similar, el índice L/E en el grupo de diabéticas no fue</p>

	<p>diferente que el grupo control 2.4 +/- 0.1 y 2.3 +/- 0.1 respectivamente.</p> <p>Nueve niños desarrollaron distrés respiratorio 5 de embarazos de diabéticas y cuatro de embarazo control. 8 de los nueve pacientes con distrés respiratorio tuvieron concentraciones de SAP-35 de 2ug/ml o menos. El patrón de un índice de L/E y una concentración baja de SAP- 35 se observó en dos de los embarazos de diabéticas y 3 en los embarazos control. Un solo niño del grupo de diabéticas tuvo un índice de L/E maduro, una concentración de SAP-35 sobre 2ug/ml y FG positivo, pero igual desarrollo distrés respiratorio no hubieron muerte en ningún grupo.</p>
Notas/comentarios	<p>La maduración pulmonar, como se describió en nuestra población bien controlada con índice de L/E y concentración de SAP-35 no parece a ver sido influencia por la diabetes adicionalmente, la tasa de distrés respiratorio fue similar en los grupos de diabética y no diabéticas, un hallazgo consistente con largas series de pacientes recientemente reportada de nuestra institución.</p> <p>Una secreción abundante de SAP- 35 ocurre por las células epiteliales tipo 2. La síntesis de SAP-35 no se detectó en el pulmón fetal desde las ocho hasta la 24 semanas de gestación, pero incremento dramáticamente en asociación con el RNA r específico para SaP-35 lo que sugiere que la síntesis es regulada a nivel transcripcional.</p> <p>Estudios han demostrado un incremento significativo en la concentración de jSAP-35 cerca del término de la gestación y una correlación significativa con madurez pulmonar. Katal et al demostraron una disminución de las concentraciones del SAP_35 en 5 hijos de madres diabéticas (comparados con las normales) quienes desarrollaron distrés respiratorio a pesar de un índice L/E, lo que lleva a estos autores a especular que la síntesis de la proteína del surfactante puede ser inhibida selectivamente en fetos de madre diabéticas, mientras que la producción de lecitina no se afecta. Numerosos reportes han estudiado los efectos de la insulina y/o hiperglicemia en la diferenciación de las células epiteliales tipo II y la síntesis de surfactante y su composición. Algunos autores que la insulina inhibe la síntesis de lecitina inducida por el cortisol, observado en procesos in vitro. La falta de un buen modelo animal hiperglicémico e hiperinsulinémico ha dificultado el estudio de los efectos de la insulina en la síntesis del surfactante in vivo. Hallman et al. Produjeron hiperinsulinemia, hiperglucemia y macrosomía en conejos, pero no lograron demostrar los cambios en los fosfolípidos alveolares. Los niveles de insulina se correlacionaron inversamente con el índice de L/E. menos aun se sabe sobre los efectos de la insulina en la síntesis del surfactante asociado a proteínas. En el estudio presente, la concentración de SAP-35 en líquido amniótico fue similar en diabéticas como en controles. Esto puede estar relacionado a diferencias en el control metabólico de nuestras pacientes diabéticas y sugieren que la regulación del SAP-35 ocurre independientemente de la diabetes materna en esta paciente relativamente</p>

	<p>bien controladas.</p> <p>Un número de nuestras pacientes en ambos grupos desarrollaron distrés espiratorio a pesar de índices de L/E maduros. La razón para esta proporción de falsos positivos en niños tanto de madres con diabetes y madres control no es clara, pero puede estar relacionado a la alta tasa de cesáreas en ausencia de labor, lo que incrementa el riesgo de SDR. La significancia del índice de L/E en los embarazos de diabéticas es un tema de largo debate. Los primeros estudios han demostrado un retraso en la maduración del índice de L/E y la aparición de fosfatidilglicerol; sin embargo estudios recientes han fallado en demostrar este retraso. Curet et al. Ha demostrado que no hay diferencias en la incidencia de SDR o en el índice de L/E en pacientes controladas estrictamente. Esto ha llevado a especular que los niveles del control diabético pueden ser una variable importante en la maduración pulmonar y la ocurrencia de SDR.</p> <p>De los resultados de nuestro estudio, no parece existir una inhibición selectiva de la síntesis de SAP-35 en la población de embarazadas diabéticas. Estas diferencias pueden relacionarse con un incremento del objetivo de controlar la glucosa en pacientes diabéticas. Extrapolar nuestros resultados a una población con malos controles no es posible al momento.</p>
--	---

Piper, 1995

Referencia	<p>Título del artículo: Resultados del análisis de líquido amniótico y estatus respiratorio neonatal en embarazos de diabéticas y no diabéticas.</p> <p>Cita Bibliográfica: Piper JM, Samueloff A, Langer O. J Reprod Med. 1995 Nov;40(11):780-4.</p>
Estudio	<p>Diseño: Estudio de casos-control</p> <p>Objetivos: Evaluar la probabilidad del análisis de líquido amniótico maduro o inmaduro y la subsecuente presencia o ausencia de enfermedad pulmonar neonatal en una población de embarazos de diabéticas y no diabéticas.</p> <p>Periodo de realización: Enero 1986 a Noviembre 1992</p> <p>Procedencia de la población: Mujeres sometidas a amniocentesis en el Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Texas.</p> <p>Entidades participantes</p>
Métodos	<p>Asignación:</p> <p>Cegamiento (si es pertinente):</p> <p>Tamaño y criterios de cálculo de la muestra: 715 pacientes, 288</p>

	<p>diabéticas, 425 no diabéticas, después de excluir 2 muertes intraútero</p> <p>Duración: 7 años</p>
Participantes	<p>Criterios de Inclusión:</p> <p>Criterios de exclusión</p> <p>Incluir las características demográficas y clínicas</p>
Intervenciones	
Co intervenciones	Describir si las hubiese
Resultados	<p>Los estudios de líquido amniótico se realizaron dentro de los siete días antes del parto en un total de 715 mujeres en el período de 7 años de estudio. Luego de la exclusión de 2 muertes intraútero quedaron para el estudio 288 pacientes diabéticas y 425 no diabéticas. De ellas, 241 tenían el test de maduración pulmonar fetal pretérmino (<36 semanas: 38 diabéticas, 203 no diabéticas) y a 472 se les realizó el test a término (> o = 36 semanas: 250 diabéticas, 222 no diabéticas). Los 288 embarazos de diabéticas incluyeron 223 diabetes gestacional y 65 diabetes pregestacional. El total de los niveles promedio de glucosa en sangre fue de 106.2 +/- 20.8 mg/dl (32 % con glucosa promedio < 100 mg/dl, 23 % con glucosa promedio > 20 mg/dl).</p> <p>En las 713 pacientes analizadas, 452 fueron FG positivas (63 %) y 261 fueron FG negativos (37 %). De las pacientes FG-negativas hubo 30 casos en las cuales el test de L/E no se realizó, esto secundario a una muestra insuficiente o contaminada. Por lo tanto resultaron solo 638 pacientes con test de FG y L/E. En total, los resultados de FG maduros fue de 33 % en los casos de pretérmino (33.3 % +/- 2.2 semanas) y 79 % de los casos a término (38.5 +/- 1.6 semanas). La relación FG-L/E fue maduro en 70 % de las gestaciones pretérmino (149/213) y 98 % de las gestaciones a término (460/470). Un total de 32 recién nacidos coincidieron con los criterios diagnósticos de enfermedad de membranas hialina. Todos ellos nacieron antes de las 36 semanas. (3 diabéticas, 29 no diabéticas). Adicionalmente, 22 niños se clasificaron con otros problemas respiratorios (taquipnea transitoria).</p> <p>El estatus respiratorio neonatal (presencia o ausencia de enfermedad de membrana hialina) y los resultados de líquido amniótico se combinaron para proveer medidas de resultados (correcto o incorrecto maduro/inmaduro). A término no existieron casos de enfermedad de membrana hialina. Hubo un 21 % de inmadurez incorrecta solo para FG (100/472) y un índice de 2 % para FG-L/E (10/470). Los casos restantes se catalogaron como correctamente maduros. Cuando se compararon los embarazos de diabéticas y no diabéticas el índice de madures incorrecta no difirió para FG – L/E (1.2% vs 3.2%) pero fue mas alto par FG solo en embarazos de no diabéticas (27% vs 16%, p<0.01).</p>

	<p>En gestaciones pre término (< 36sem), el test de FG fue correctamente inmaduro en un 11% (26/241), 56% incorrectamente maduro (135/241), 31% correctamente maduro (74/241) y 2% incorrectamente maduro (6/241).</p> <p>Los resultados de análisis del FG - L/E fueron índices de correctamente inmaduros del 9% (19/213); incorrectamente inmaduros 21% (45/213); correctamente maduros 66% (140/213) e incorrectamente maduros en 4% (9/213). La comparación de embarazos de diabéticas y no diabéticas revelo que no hay diferencias significativas en ningún parámetro.</p> <p>Cuando fue evaluado de acuerdo por edad gestacional a término hubo una tas significativamente menor de incorrectamente inmaduros a las 38sem en el test de FG (total de 14% vs 31% p<0.01) pero no hubo efecto en los índices de FG - L/E a medida que avanza la gestación. No hubo diferencias significativas entre embarazos de diabéticas y no diabéticas.</p> <p>En gestaciones pretérmino, la prevalencia de enfermedad de membrana hialina bajo a medida que avanzaba la edad gestacional, por lo tanto las tasas de correctamente inmaduro e incorrectamente maduro cayeron proporcionalmente a la inversa la tasa de correctamente maduro se elevo a medida que avanzaba la gestación tanto para FG como para FG - L/E. pasadas las 30 semanas los valores de incorrectamente inmaduro permanecieron altos para FG pero cayeron significativamente para FG - L/E (41% a 16%, p<0.05) la sensibilidad y especificidad para FG y FG - L/E se calcularon y para comparar con hallazgos de otros centros. La sensibilidad para embarazos pre termino fue de 81% para FG y 68% para FG -L/E; la especificidad fue de 35% para FG y 76% para FG -L/E. también evaluamos el efecto del intervalo entre la amniocentesis y el parto y o encontramos diferencias significativas entre el grupo cuyo parto fue entre 3 días y el grupo cuyo parto fue en 7 días.</p>
Notas/comentarios	<p>En este estudio delineamos la probabilidad de cada resultado potencial del test de maduración pulmonar en líquido amniótico analizando una amplia población de embarazos de diabéticas y no diabéticas cuyos partos fueron en los 7 días posteriores al análisis del líquido amniótico. Describimos el porcentaje de cada uno de los cuatro potenciales resultados (correctamente maduro, correctamente inmaduro, incorrectamente maduro, incorrectamente inmaduro). Esta información se puede utilizar por practicantes cuando consideran el realizar una amniocentesis para determinar madurez pulmonar fetal.</p> <p>No hubo niños que nacieron pasados las 36sem que se verificaron con enfermedad de membrana hialina. Propusimos uno criterio diagnósticos rigurosos para excluir dificultad respiratoria transitoria e identificar neonatos con morbilidad significativa. El hecho de que no hubieron recién nacidos a termino que cumplieron con estos criterios cuestiona la necesidad de realizar una amniocentesis en embarazos con edad gestacional conocida por encima de las 36 semanas.</p>

Todos los niños que nacieron antes de las 30 semanas desarrollaron enfermedad de membrana hialina independientemente de los índices de madurez de FG o L/E. Los test de maduración pulmonar el líquido amniótico a esta edad gestacional no es garantizado, incluso cuando la amniocentesis se realiza por otras indicaciones ya que el resultado es el mismo y el costo del test no se justifica.

La metodología para determinar el L/E varía en cada institución. La sensibilidad y especificidad del FG solo y FG – L/E son comparables con reportes previos. El tiempo de ventana entre la amniocentesis y el parto reportados ha variado hasta 48h, por lo tanto comparamos infantes que nacieron a los tres días con aquellos que nacieron a los siete días y no encontramos diferencias.

Se ha reportado que la madurez pulmonar fetal esta retrasa en diabéticas a lo compararla con no diabéticas. Nosotros no encontramos ninguna diferencia en los resultados entre embarazos pretérmino de diabéticas y no diabéticas, y la diferencia encontrada en el test de FG en embarazos a término no fue clínicamente significativa. El índice L/E se ha reportado como el menos preciso en embarazo de diabéticas, sin embargo nosotros no encontramos diferencias entre diabéticas y no diabéticas para este índice, independientemente de la edad gestacional.

En resumen proporcionamos información de los test de maduración fetal y sus resultados de acuerdo a la edad gestacional en la población de embarazadas de diabéticas y no diabéticas. No encontramos enfermedad de membrana hialina a término y no hay un beneficio claro de la amniocentesis en la mayoría de gestaciones pretérmino. La información proporcionada puede ser utilizada para determinar si el análisis del líquido amniótico es garantizado

ANEXO No.2

VALIDACION

Plantilla de lectura crítica: Estudios de casos y controles

Identificación del estudio (Referencia bibliográfica del estudio, formato Vancouver)

GPC sobre:

Pregunta número:

Evaluated por:

SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA

Criterios de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio?: A: Se cumple adecuadamente B: Se cumple parcialmente C: No se cumple adecuadamente D: No se Comentarios
1.1	¿La revisión plantea una pregunta apropiada y claramente formulada?	A
SELECCIÓN DE LOS SUJETOS		
1.2	¿Los casos y los controles se han tomado de las poblaciones comparables?	
1.3	¿Se han utilizado los mismos criterios de exclusión para los casos y para los controles?	
1.4	¿Qué porcentaje de cada grupo (casos y Controles) participó en el estudio?	
1.5	¿Se ha efectuado algún tipo de comparación entre participantes y no participantes con el fin de establecer cuáles son sus similitudes o sus diferencias?	
1.6	¿Están los casos claramente definidos y diferenciados de los controles?	
1.7	¿Están los casos claramente definidos y Diferenciados de los controles?	
EVALUACIÓN		
1.8	¿Se han tomado medidas para evitar que el Conocimiento de la exposición primaria influya en la determinación de los casos?	
1.9	¿Se ha medido la exposición a la intervención de un modo estándar, válido y fiable?	

FACTORES DE CONFUSIÓN		
<p>¿Se han identificado y tenido en cuenta adecuadamente en el diseño y en el análisis del estudio los principales elementos de confusión posibles?</p> <p>Valora además si se realiza un ajuste por los factores pronósticos importantes</p>		
ANÁLISIS ESTADÍSTICO		
¿Se presentan los intervalos de confianza?		
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	<p>¿Hasta qué punto la ejecución del estudio permitió minimizar el riesgo de sesgo o de elementos de confusión y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto?</p> <p>Codifique la respuesta con ++, + o -</p>	
2.2	<p>Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro de que el efecto global se debe a la intervención del estudio?</p>	
2.3	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes a los que va destinada esta guía?	
Si el estudio describe una evaluación o comparación de pruebas diagnósticas, por favor, cumplimente un Formulario de evaluación de estudios diagnósticos antes de completar la siguiente sección.		
SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	
3.2	¿Cuáles son las características de la población estudiada?	
3.3	¿Cuáles son las exposiciones o factores pronósticos evaluados en este estudio?	
3.4	¿Cuáles son las comparaciones realizadas en el estudio? Valorar si se realizan comparaciones entre distintos niveles de exposición.	
3.5	¿Cuál es la duración del seguimiento?	

3.6	¿Qué medidas de resultado se utilizan?	
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto estudiado? Los resultados se deben de expresar como OR. Si se emplean otras medidas, anótalas. Incluye los ajustes realizados por factores de confusión.	
3.8	¿Cómo se financia el estudio?	
3.9	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume la principal conclusión del estudio e indica como contribuye a la resolución de tu pregunta.	