



Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

ISSN: 1690-3110

rvdeme@gmail.com

Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo
Venezuela

Pérez, Omidres; Saba, Tony; Padrón, Miguel A.; Molina V., Rafael
DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, vol. 10, núm. 1, 2012, pp. 22-33

Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo
Mérida, Venezuela

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375540232005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

CAPÍTULO IV

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.

Dra. Omidres Pérez, Dr. Tony Saba, Dr. Miguel A. Padrón, Dr. Rafael Molina V.

INTRODUCCIÓN

El embarazo se ha considerado desde hace largo tiempo como un estado prodiabetogénico, donde se destaca la presencia de resistencia a la insulina y de hiperinsulinemia compensadora¹. Cuando falla este último mecanismo, propio de las células beta del páncreas, se presenta la diabetes mellitus gestacional (DMG), cuya prevalencia va aumentando en las últimas décadas a nivel mundial, variando ampliamente su distribución, dependiendo de factores étnicos, sociales y geográficos, siendo más frecuente en mujeres asiáticas, latinas y afro-americanas^{2,3}.

DEFINICIÓN

Clásicamente se ha definido como DMG a toda intolerancia a los hidratos de carbono de intensidad variable, de comienzo o primer reconocimiento durante la gestación. Esta definición se aplica independientemente del tipo de tratamiento utilizado para conseguir el control metabólico y de su persistencia una vez finalizada la gestación⁴. Hoy día se considera DMG a toda intolerancia a los hidratos de carbono de intensidad variable que no es diagnosticada como diabetes preexistente durante su primera visita prenatal⁵. Es importante diferenciarla de los casos de mujeres con diabetes previa que se embarazan, en especial por la evaluación y búsqueda de daños preexistentes a órganos blanco desde la primera consulta prenatal, así como el seguimiento posparto.

El impacto del diagnóstico de DMG estriba en que este trastorno tiene inmediatas consecuencias para el desarrollo del embarazo e implicaciones a largo plazo, tanto para el recién nacido como para la madre. Existen una serie de razones para identificar a estas mujeres durante la gestación, entre las más destacadas se encuentran las siguientes:

1. Algunas gestantes presentan una hiperglucemia importante y requieren tratamiento insulínico de inmediato
2. Los fetos tienden a presentar macrosomía, además de alteraciones tales como: hipoglucemia neonatal, hipocalcemia, policitemia e hiperbilirrubinemia, lo que se traduce en una mayor morbilidad.
3. Los recién nacidos tienen tendencia a la obesidad, dislipemia y diabetes en la edad adulta^{6,7}.

4. Las madres con DMG presentan una mayor incidencia de diabetes en años posteriores: entre un 25 y un 70 % de ellas serán diabéticas al cabo de 25 años de seguimiento⁸.

La mayoría de autores coinciden en que la tasa de morbilidad perinatal en la DMG es similar a la de mujeres no diabéticas, pero siempre que se establezca el diagnóstico en el momento oportuno y se controle adecuadamente a la paciente⁶. Por tanto, es un objetivo primordial en todo plan de asistencia sanitaria el identificar a las mujeres con DMG y normalizar su perfil de glucosa, de manera que puedan prevenirse o al menos reducir al mínimo las complicaciones citadas.

La prevalencia de este trastorno oscila entre 0,5 y el 16 %, en los países occidentales se presenta alrededor del 5% de los embarazos; estudios realizados en España por ejemplo hacen referencia a una prevalencia de hasta un 16,09 %⁷. En este sentido, es importante recordar las dificultades en unificar resultados debido a los diferentes procedimientos diagnósticos, e incluso, por la distinta metodología analítica empleada.

La patogenia de la diabetes gestacional no está claramente dilucidada; actualmente se acepta que se trata de un trastorno heterogéneo en el que podemos encontrar frecuentemente una alteración de características similares a la diabetes tipo 2, aunque hasta en el 8% de los casos se detecta la presencia de anticuerpos, antiinsulina, ICA (anticuerpos anti islote pancreático) y anti-GAD, lo que podría indicar el desarrollo de una diabetes tipo 1 en la gestación⁹. Comparado con el embarazo normal, encontramos en la mayoría de casos de diabetes gestacional una disminución de la sensibilidad periférica a la insulina asociada a una incapacidad para incrementar la secreción de insulina como respuesta al aumento de los niveles de glucemia^{10,11}, situación que permanece incluso finalizada la gestación.

PREVALENCIA

La prevalencia mundial de DMG puede variar entre 1% y 14% de todos los embarazos dependiendo de la población estudiada y de los criterios de diagnóstico utilizados^{12,13}. En Venezuela, en un estudio prospectivo realizado en la Maternidad Concepción Palacios, con 3.070 gestantes¹⁴, se obtuvo una prevalencia de 2,71%. Otros estudios con menor casuística han reportado cifras comprendidas

entre 2% y 4 %¹³. De este estudio prospectivo se concluyó que la baja incidencia de DMG encontrada en nuestra población es menor que la reportada en Estados Unidos para blancos hispanicos y mexicanos y similar a la de los blancos de origen no hispanico; por lo cual se hace necesario redefinir el alto riesgo que atribuye la American Diabetes Association (ADA) a toda la población latinoamericana en general, cuando esta aseveración pudiera ser sólo válida para los latinoamericanos residentes en Norte América y la población mexicana¹⁵. Aunque, es claro que, debido al incremento progresivo de la obesidad epidémica así como del síndrome metabólico pueda promover un ascenso gradual de la DMG y por tanto es necesario la actualización permanente de las estadísticas de los distintos centros tanto nacionales como internacionales para el manejo adecuado de esta entidad¹⁶.

FACTORES DE RIESGO

En general, los factores de riesgo para la DMG están en estrecha relación con lo mencionado acerca del incremento progresivo de la obesidad y del síndrome metabólico bien explicado en otros capítulos de este consenso, por tanto enumeramos los siguientes a tener en cuenta en la evaluación de la paciente embarazada:

- a. Obesidad o sobrepeso.
- b. Antecedentes familiares de DM tipo 2.
- c. Antecedentes personales de DMG: recién nacidos macrosómicos (4 kg o más), abortos repetidos, mortinatos o recién nacidos fallecidos en la primera semana, polihidramnios, hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, hiperinsulinemia, síndrome de ovario poliquístico (tratado o no), acantosis nigricans.
- d. Presencia de glucosuria y/o glucemia en ayunas igual o mayor de 92 mg/dL durante el embarazo actual.
- e. Uso de fármacos antihiper glucemiantes previamente o en la actualidad.
- f. Mujeres con etnicidad diferente a los grupos en los cuales se ha descrito aumento de riesgo, como los hispanos y asiáticos en los Estados Unidos^{17,18}.

Los factores de riesgo de mayor importancia son los antecedentes familiares en primer grado de diabetes y obesidad. Se consideran mujeres de bajo riesgo y por tanto no ameritan descarte aquellas que presenten todas las características siguientes:

- Peso normal antes del embarazo.
- Miembro de un grupo étnico con baja prevalencia de diabetes.
- Ausencia de antecedentes de diabetes en familiares de primer grado.
- Ausencia de antecedentes de pobres resultados obstétricos¹⁸.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA PACIENTE CON DIABETES PREVIA

Es muy importante que la paciente con diabetes planifique sus embarazos y logre alcanzar las metas en su control metabólico preconcepcional, con el fin de disminuir el riesgo perinatal secundario a hiperglucemia y vasculopatía materna¹⁹.

La hiperglucemia durante el primer trimestre del embarazo, momento crucial de la organogénesis fetal, aumenta el riesgo de malformaciones congénitas, con una incidencia del 6 al 10%. Los sistemas más comúnmente afectados son el cardiovascular, nervioso central, gastrointestinal, genitourinario y esquelético, aunque no son anomalías específicas de la diabetes.

La disminución de la HbA1c antes del embarazo y durante el primer trimestre reduce significativamente este riesgo²⁰. La nefropatía diabética está asociada hasta en un 40% con HTA y preeclampsia, a un 60% con retinopatía, y en el 70% de estos casos se realiza cesárea. A su vez se presenta partos pretérmino y retardo de crecimiento intrauterino hasta en un 25 y 15 % respectivamente, con una tasa de mortalidad perinatal de 5%. Además, el embarazo por sí mismo y sus potenciales comorbilidades asociadas a la nefropatía, empeora la función renal²⁰.

La retinopatía durante el embarazo puede progresar a proliferativa, lo cual está asociado a los años de duración de la diabetes, severidad de la retinopatía preexistente, grado de control metabólico y asociación con HTA. La enfermedad arterial coronaria (EAC) es poco frecuente en mujeres en edad reproductiva, aunque se reporta un aumento del riesgo en diabetes tipo 1, lo cual va acompañado de mayor riesgo de morbilidad materna y prematuridad que es evitable con un diagnóstico precoz y revascularización según el caso. La gastroparesia diabetorum, una entidad infrecuente, debe ser evaluada antes del embarazo a fin de prevenir morbilidad materna y fetal por esta causa²⁰.

La paciente con diabetes preconcepcional, debe planificar su embarazo, para lo que se necesita orientar hacia el uso de contraceptivos hasta el logro de las condiciones adecuadas; se sugiere la siguiente conducta²¹:

- Indicación de ácido fólico 5 mg/día
- Control metabólico con glucemia en ayunas entre 80 a 110 mg/dL (4,4 - 6,1 mmol/L) y 2 horas posprandial menor a 150 mg/dL (8,6 mmol/L), HbA1c menor de 6,1 %.
- Presión arterial menor de 140/80 mmHg.
- Control de peso con IMC inferior a 27 kg/m².
- Ejercicio y plan nutricional con inclusión de carbohidratos de absorción compleja, fibra soluble y vitaminas con reducción de las grasas saturadas;
- Cese de hábito tabáquico. • Limitación de la ingesta alcohólica al momento de iniciar la gestación.

Se aconseja el siguiente esquema de evaluación clínica preconcepcional:

- Atención multidisciplinaria, incluyendo especialistas médicos y nutricionista, para hacer indicaciones personalizadas y compatibles con

las particularidades étnico-culturales y capacidad monetaria.

- Historia clínica, examen físico y laboratorios dirigidos a evaluar la presencia de complicaciones relacionadas con diabetes: Urea, creatinina, examen simple de orina, depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 horas (si no hay infección urinaria).
- Dilatación pupilar y evaluación de la retina por oftalmología, tratando previamente la retinopatía proliferativa.
- Determinación de presión arterial y electrocardiograma, prueba de esfuerzo si hay sospecha de (EAC).
- Descarte de hipoglucemias e hipotensión ortostática como manifestación de disautonomía²⁰.
- Evaluación de la medicación utilizada a fin de hacer los ajustes correspondientes y cambio, según el caso, en antidiabéticos orales, antihipertensivos, estatinas, diuréticos entre otros²¹.

Las recomendaciones durante el control médico del embarazo se resumen en la tabla 1²². Por otra parte, se contraindica el embarazo en aquellas mujeres con HbA1c mayor de 10% o con creatinina mayor de 0,2 mmol/L²¹.

Tabla 1 . Abordaje de la paciente con diabetes preconcepcional en el momento de la gestación²²

Evaluación inicial	Seguimiento
Hb A1c	1 a 3 meses
Perfil lipídico	Para control
TSH y Anti TPO	Para control
Hb, Ferritina; Niveles de B12 en DM1 o Enf Celíaca	Confirma dieta
TGO, TGP, y posibles US Abdominal	Si amerita
Alb/Creat en orina parcial o Depuración de creatinina y microalbuminuria/proteinuria en orinas 24 horas	1 a 3 meses si es anormal
Evaluación de retina con dilatación de pupila	1 a 6 meses
Evaluación de factores de riesgo de ECV: ECG en mayores de 35 años. Si hay clínica o sospecha de ECV establecida: IC con cardiología	Si amerita
Evaluación de neuropatía autonómica cardiovascular	Si amerita
En cardiomiopatía diabética o IC: Ecocardiografía u otro	Si amerita
En pacientes con alto riesgo de aterosclerosis periférica: ultrasonido carotídeo, índice tobillo brazo	Si amerita

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DMG

El estudio HAPO, realizado en 25.505 embarazadas, ha demostrado los valores de glucosa que producen efectos adversos para la madre y el feto. Basado

en estos resultados, la asociación internacional para el estudio de diabetes y embarazo (IADPSG por sus siglas en inglés) ha planteado unos nuevos puntos de corte para el diagnóstico de DMG23 y la posibilidad de diferenciar a la gestante con

alteración metabólica con la paciente con diabetes preexistente no diagnosticada hasta el embarazo y la diabetes gestacional propiamente dicha. La paciente embarazada no conocida con diabetes, debe ser evaluada durante la primera visita prenatal en la cual se examinará glucemia en ayunas, HbA1c y/o glucemia a cualquier hora del día. Las categorías

diagnósticas de acuerdo a estos resultados se resumen en la tabla 2. Con estas determinaciones se separan, desde la primera consulta prenatal, los casos de diabetes preexistente que no habían sido diagnosticados antes de la gestación y aquellos con diabetes gestacional que inician durante las primeras semanas del embarazo.

Tabla 2 . Categorías diagnósticas según los resultados del estudio de los valores de glucemia y HbA1c

Diagnóstico planteado en la primera visita	Glucemia en ayunas		HbA1c*	Glucemia casual	
	mg/dL	mmol/L		mg/dL	mmol/L
Normal	< 92	< 5,1	< 6,5%	< 200	< 7,0
DMG	92 a 126	5,1 a 7,0	< 6,5%	< 200	< 7,0
Diabetes preexistente	> 125	> 7,0	> 6,5%	> 200 (confirmar con otros patrones previos)	>7,0 (confirmar con otros patrones previos)

*HbA1c realizada con método de Cromatografía líquida de alta eficacia, según lo estandarizado por DDCT/UKPS

Si la paciente califica como normal en la primera visita, o aquellas de bajo riesgo de DMG se reevalúan en la semana 24 a 28 de embarazo¹⁸, realizando curva de tolerancia glucosada con carga de 75 g de glucosa por vía oral, y determinación de la glucemia basal, a la primera y segunda hora. Los valores de referencia se señalan a continuación:

Variables	mg/dL	mmol/L
Glucemia basal	92	5,1
Glucemia 1 hora pos carga	180	10,0
Glucemia 2 horas pos carga	153	8,5

Cabe señalar que las determinaciones de glucemia deben hacerse en suero o plasma, y que la glucemia capilar no es intercambiable con estimaciones a las anteriores, por lo que no se recomienda usar esta última para realizar diagnóstico^{5,18}.

SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE DIABÉTICA EMBARAZADA Y DE LA EMBARAZADA CON DMG

Frecuencia de consultas. Cada dos semanas hasta la semana 32 y, semanales a partir de entonces, salvo que ya existan complicaciones que impongan un seguimiento más estrecho. Se recomienda control dietético quincenal hasta la semana 28; luego semanal¹⁵.

Ecosonografía. Tiene mucha importancia y no sólo para detectar malformaciones. Debe realizarse periódicamente a partir de la semana 32, con perfil biofísico y hemodinámico (Doppler). El polihidramnios es bastante frecuente y se asocia a falta de control metabólico. En las madres con diabetes previa y polihidramnios, como en las insulino-dependientes, el control estrecho se hace más necesario.

Prevención de las malformaciones. La tasa de malformaciones mayores, así como la de abortos, puede ser reducida y llevada a cifras parecidas a las de la población de gestantes no diabéticas. En la gestante con diabetes previa, esto es posible solamente con un adecuado control periconcepcional del estatus metabólico. La recomendación es mantener valores pregestacionales de HbA1c cercanos a la normalidad, sin hipoglucemias importantes²⁴. En la DMG la tasa de grandes malformaciones es similar a la de la población general, ya que la disfunción metabólica, ligada a la resistencia a la insulina, por lo general se presenta relativamente tardía en el embarazo. De todas maneras, es lógico pensar que el estricto control bioquímico minimizará la aparición de malformaciones, y en el caso de las pacientes con DMG, dependerá del momento del diagnóstico y de la ventana de desarrollo de cada uno de los defectos congénitos.

Prevención de la muerte fetal. El evento es infrecuente en el segundo trimestre. Para evitarlo en el tercero, se basa en:

1) Control de glucemia; 2) Práctica de las pruebas de bienestar fetal y 3) Interrupción del embarazo antes del final.

Vigilancia fetal.

1. La embarazada con DMG así como con diabetes previa será instruida para monitorear los movimientos fetales, en especial durante las últimas 8 ó 10 semanas, tiempo durante el cual debe informar de inmediato a su obstetra si hay disminución en la percepción de estos.

2. Las pruebas fetales no estresantes han de ser consideradas una vez cumplidas las 32 semanas de embarazo.

3. El perfil biofísico y los estudios de velocidad de flujo con Doppler se consideran particularmente indicados en presencia de algunas comorbilidades, como restricción de crecimiento fetal y preeclampsia. La sola presencia de diabetes es indicación de examen con Doppler.

4. Además de las indicaciones de examen con ultrasonidos válidas para cualquier otro tipo de embarazo, debe usarse cuando la glucemia en ayunas es mayor a 120 mg/dL.

5. La amniocentesis para estimación de madurez pulmonar no se considera necesaria si hay una fecha precisa de última menstruación y se calculan 38 o más semanas²⁵.

Tratamiento del parto y la amenaza de parto prematuro.

Ante la presencia de contracciones uterinas fuertes, en pretérmino, al seleccionar la medicación es necesario tener en cuenta que los fármacos beta-adrenérgicos, usualmente empleados como tocolíticos, producen glucogenolisis hepática y que los glucocorticoides causan una fuerte resistencia a la insulina. La combinación de ambos es factor de riesgo de cetoacidosis, edema pulmonar e hipopotasemia²⁶.

Se recomienda el uso prenatal de glucocorticoides, aunque no esté demostrada una reducción significativa del síndrome de distrés respiratorio del neonato y su posible beneficio pudiera ser contrarrestado por el efecto hiperglucemiante de estos fármacos. Por lo general, tanto las embarazadas con diabetes previa como aquellas con DMG, son excluidas de los

estudios controlados y poco se conoce la incidencia de esta condición. En las diabéticas diagnosticadas previamente, el adecuado control de la glucemia preconcepcional y/o prenatal reduce la incidencia del distrés.

Interrupción del embarazo.

Si se trata de una DMG, no de una diabética previa gestante, los grupos de expertos recalcan dos puntos importantes^{25,27}:

1. Esta condición per se, no es una indicación de cesárea.

2. En ausencia de probado compromiso fetal, no es tampoco indicación para nacimiento antes de la semana 38. Lo ideal es un nacimiento por vía vaginal, después de cumplirse la semana 39. Si se ha logrado un buen control de la glucemia y se ha evitado la macrosomía fetal, algunos han indicado la inducción al llegar a esta edad gestacional. Con un control no satisfactorio aumenta la posibilidad de muerte fetal y se tiende a no llegar tan cerca de la semana 40. El objetivo es evitar la muerte intrauterina y reducir el riesgo de distocia de hombros sin caer en la prematuridad²⁸. En las madres dependientes de insulina se recomienda la extracción a las 38 semanas, lo cual no ha causado incremento de morbilidad intraparto, ni materna, ni fetal²⁹. Las embarazadas con diabetes controladas con dieta, no tienen aumento de muertes fetales; sin embargo, algunos han preconizado la extracción temprana para disminuir la tasa de fetos grandes para su edad y de distocia de hombros³⁰ y antes de la semana 39, indican amniocentesis para documentar la madurez fetal³¹.

De haber fetos grandes y pesados, según biometría ecográfica, se plantea la alternativa de la cesárea, para evitar situaciones muy traumáticas y de severas consecuencias de vida y de futuro desarrollo neurológico, como la distocia de hombros y la parálisis braquial. Sobre un peso mínimo por encima del cual se indica la cesárea, hay datos variables y notable controversia, la cual siempre quedará abierta. Algunos toman como punto de corte el percentil 95 del peso correspondiente a la edad; otros los 4 ó 4,5 kg. Pero no hay acuerdo. Los comités de expertos concluyen que: "...En el área del tiempo óptimo y tipo de nacimiento para evitar el trauma fetal, no existen actualmente grandes estudios prospectivos y bien controlados, y se necesitan con urgencia"²⁵.

Atención durante el parto.

Los exámenes bimanuales no deben ser

innecesariamente repetidos, sobre todo después de la ruptura de las membranas ovulares, por el elevado riesgo de infección. En general, las prácticas de higiene y antisepsia se harán más estrictas en estas pacientes. Esto cobra particular importancia ante la indicación de cesárea, en especial cuando ya se había iniciado el trabajo de parto. También está justificada la antibioterapia. Es aconsejable el monitoreo continuo o frecuente del ritmo cardíaco fetal y, algunos aconsejan la electrocardiografía, para la detección de signos de hipoxia³².

En el puerperio.

A aquellas mujeres que tuvieron DMG, se les informará de su condición de riesgo elevado para sufrir DM2 y se continuará practicando tests para la enfermedad³³. Se aconseja realizar curva de tolerancia glucosada con determinaciones basales y a las 2 horas, entre las 6 a 12 semanas posterior al parto, a fin de evaluar el diagnóstico posparto de la paciente¹⁸. El Comité de Práctica Obstétrica del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG por sus siglas en inglés)³⁴ presenta un esquema según el cual, de éstas, pueden obtenerse tres situaciones:

1. Diabetes mellitus. En tal caso la paciente se refiere al endocrinólogo o al internista.
2. Alteración en la tolerancia a la glucosa, hiperglucemia, o ambas. Ante este resultado puede hacerse la remisión al endocrinólogo o al internista, además de control adecuado de peso con indicación de actividad física, con pruebas anuales de glucemia.
3. Normales. A la paciente se le aconseja estudio de glucemia cada tres años, además de control de peso y mayor actividad física, si fuera necesario.

TRATAMIENTO DE LA DMG

El objetivo del tratamiento es mantener estable los niveles de glucemia durante toda la gestación, sin hipoglucemia ni cetosis, debido a que en el primer trimestre la descompensación metabólica puede ocasionar aborto espontáneo o anomalías fetales congénitas.

En los estados más avanzados de la gestación, la hiperglucemia induce una estimulación prematura del páncreas fetal con la consiguiente hiperinsulinemia sostenida y macrosomía fetal. La terapia insulínica acompañada de medición de glucemia capilar pre y posprandial (una hora), antes de dormir, y 2 a 3 am,

solo si hay glucemias en ayunas inexplicablemente elevadas, evaluando los controles semanales hasta lograr las dosis adecuadas¹⁷, disminuye los riesgos de hipoglucemia y de otras complicaciones. Con las insulinas de corta duración o sus análogos se obtiene un control glucémico más ajustado.

Programa de alimentación en la DMG

El contenido calórico se calcula por: 1. Índice de masa corporal (IMC) y la ganancia total de

peso durante el embarazo, el cual puede ser en mujeres normopeso de 11 a 16 Kg, con bajo peso de 13 a 18 Kg, con sobrepeso de 7 a 11 Kg y con obesidad de 5 a 9 Kg¹⁷. En el primer trimestre las necesidades energéticas no están aumentadas, en el segundo y tercer trimestre se recomienda aumentar 300 Kcal de la ingestión de calorías previas al embarazo.

Cálculo calórico:

1. Mujeres con normopeso: 30 – 35 Kcal de peso ideal por día.
2. Con IMC mayor de 30, no superar las 30 calorías de peso ideal por día. Si hay obesidad, restricción en 33% de las calorías totales, llegando incluso a planes de 1200 Kcal/ día con seguridad para la madre y el feto¹⁷.
3. El reparto de las calorías es de 40 – 50 % carbohidratos, 30 – 40% grasas con predominio de monosaturados y 20% de proteínas. Se puede recomendar dietas con 35% de carbohidratos sin efectos adversos¹⁷
4. Evitar periodos de ayunas de más de tres horas para prevenir cetosis o síntomas de hipoglucemia.

Recomendaciones generales:

- Evitar el consumo de azúcares simples, y preferir carbohidratos de absorción compleja en forma de vegetales, frutas y hortalizas, lácteos bajos en grasa como el requesón.
- Las comidas en raciones pequeñas pero frecuentes, disminuyen el apetito, previenen atracones, reducen y, optimizan las dosis de insulina.
- Desayunos con pocas raciones de carbohidratos, ya que en la mañana aumenta la insulino resistencia.

- La dieta alta en fibra con bajo índice glucémico evita las excursiones glucémicas y mejora el control de la glucemia una hora posprandial¹⁷.

Actividad física:

- El ejercicio mejora la resistencia periférica a la insulina y ayuda a disminuir las dosis de insulina, favorece el control de la glucemia en ayunas y posprandial.
- Si no hay contraindicaciones, caminar de 20 – 45 minutos, tres a cinco veces por semana previo ejercicios de estiramiento.
- Lo ideal es un plan de entrenamiento con ejercicios moderados (Caminata, bicicleta fija, natación, aeróbicos de bajo impacto).
- Altos niveles de actividad física antes del embarazo o durante las primeras etapas del embarazo están asociados con una reducción significativa del riesgo de aparición de DMG³⁵⁻³⁷.

La intensidad del ejercicio debe ser moderada, tratándose de embarazadas con propensión a la HTA, a veces hipertensas, y con sobredistensión miometrial por fetos macrosómicos, en las cuales, añadir el estrés, significa mayor peligro de contracciones uterinas y amenaza de parto prematuro, por lo que hay que individualizar la paciente ante la indicación de ejercicio.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los objetivos del tratamiento son:

1. Intentar el control con programas de alimentación y ejercicios, si no se alcanzan las metas luego de una semana, se inicia terapia insulínica.
2. Existen algunos factores de predicción de insulinoterapia en la paciente con DMG: Historia familiar de diabetes, obesidad previa al embarazo, glucemia en ayunas mayor de 105 mg/dL³⁸.
3. Se recomienda insulinas de corta duración (Insulina cristalina) o análogos ultrarrápidos (Aspart o lispro) en pacientes con Diabetes tipo 1, tipo 2 y DMG acompañada de insulina NPH. Los análogos de acción prolongada no han dado reporte de efecto teratogénicos. La FAD aprobó en abril pasado, la insulina detemir (análoga de insulina prolongada) para su empleo en mujeres embarazadas con diabetes en categoría B (no aumenta el riesgo en el neonato).

4. La dosificación de insulina está basada en el peso de la paciente, semana de embarazo en la que se presenta, y cifras de glucemia pre y una hora post alimentos (ver tabla 3)¹⁷.

5. La insulina intermedia NPH dos o tres veces al día logra glucemias de ayunas adecuadas (menos de 90 mg%) y combinada con ultrarrápidas antes de las comidas, las glucemias posprandiales 1 hora llegan a la meta (menos de 120 mg %) con dosis progresivas total según semana gestacional (Ver tabla 3). Durante el trabajo de parto se debe mantener la glucemia en valores entre 60 a 120 mg/dL. En el posparto inmediato las dosis de insulina disminuyen un 20 a 30% en diabetes tipo 1 y la meta de control glucémico es menos de 150 mg/dL a fin de evitar el paso de glucosa a través de la leche materna^{17,19}.

6. No está aprobado el uso generalizado de hipoglucemiantes orales u otros tratamientos vía oral para el control glucémico por no tener suficientes evidencias de su seguridad, aunque la metformina no ha mostrado efectos teratogénicos en mujeres tratadas por ovario poliquístico que han presentado embarazo durante el tratamiento, incluso reportando disminución de la tasa de abortos espontáneos en el primer trimestre. En el segundo y tercer trimestre de embarazo se ha comprobado ser efectiva y no se han notado diferencias en complicaciones perinatales comparado con la terapia insulínica. A su vez, la glibenclamida ha demostrado seguridad y buen control sin efectos teratogénicos en la paciente embarazada, con nulo paso transplacentario, pero sin conocerse aun los efectos a largo plazo en el feto sobre estimulación pancreática fetal precoz entre otras dudas aún sin respuesta.

Las bombas de infusión continua de insulina, pueden ser utilizadas con los recursos necesarios y un programa intensivo de motivación y educación.

El monitoreo continuo (Holter) de glucemias contribuye a un ajuste más fino y a evitar las hipoglucemias. Investigadores canadienses determinaron que la insulina glargina no cruza la barrera placentaria y puede ser segura durante el embarazo.

Es importante enseñar a la paciente sobre la hipoglucemia, sus síntomas y como corregirla al igual que el esquema de administración de insulina ultrarrápida de rescate en caso de hiperglucemia y control posterior a fin de evitar complicaciones por esta causa.

Durante el parto.

El mantenimiento de la paciente en euglucemia (70 a 90 mg/dL) es básico. Para lograrlo debe hacerse un buen control previo al alumbramiento. Con el trabajo de parto activo y su enorme gasto energético, la sensibilidad a la insulina aumenta y los requerimientos llegan a desaparecer. Existen esquemas recomendados para administrar insulina intraparto. Para evitar la hipoglucemia se aconseja la infusión de glucosa a razón de 2,5 mg/kg/minuto, medir la glucemia capilar cada hora y doblar la dosis de glucosa si ésta cae por debajo de 60 mg/dL. Si la glucemia es superior a 120 mg/dL, se hace necesario el uso regular de insulina SC o EV, hasta llevar la glucemia a un punto entre 70 y 90 mg/dL. Después, se vuelve a la dosis inicial de glucosa. No es recomendable administrar cantidades elevadas o bolos de glucosa, por el peligro de hipoxia fetal, acidosis fetal o neonatal e hipoglucemia neonatal. El monitoreo de la glucemia debe hacerse más frecuente de continuar con la insulina durante la lactancia³³.

Implicaciones a futuro para la madre y el feto.

La diabetes durante el embarazo influye en el feto a corto plazo:

- Aumento del riesgo de malformaciones congénitas
- Nacimiento pretérmino
- Cesárea
- Hipoglucemia neonatal
- Hiperbilirrubinemia
- Fetos grandes para edad gestacional
- Distocia de hombro
- Síndrome de distrés respiratorio
- Muerte neonatal
- Mayor riesgo de exposición a cetonas y ácidos grasos libres y consecuente disminución del coeficiente intelectual
- Mayor riesgo de muerte en útero luego de las 20 semanas.

A largo plazo se conoce el mayor riesgo que tienen en la niñez y adolescencia a presentar síndrome metabólico y obesidad, e incluso en la adultez (diabetes y enfermedades cardiovasculares³⁹⁻⁴⁴):

- Por cada 1 mmol/L (18 mg/dL) de incremento de la glucemia materna en ayunas, el riesgo de la descendencia de sobrepeso aumenta en 51% y el de síndrome metabólico en 80%.

- Por cada 1 mmol/L (18 mg/dL) de aumento en la glucemia 2 horas poscarga materna, el riesgo de sobrepeso en la descendencia aumenta en 13 % y el de síndrome metabólico en 18%^{44,45}.

Por su parte, algunas madres quedan con diabetes posterior al parto. De no suceder esto, son portadoras de un alto riesgo de presentar DM2 (incidencia acumulada mayor los primeros 5 años), del 20 al 60%, en especial si están presentes las siguientes condiciones^{46,47}:

- Glucemia en ayunas en el embarazo mayor o igual a 126 mg/dL
- Diagnóstico de DMG en el primer trimestre
- Edad gestacional precoz
- Historia previa de diabetes gestacional
- No dar de lactar los primeros 3 meses
- Obesidad previa antes, durante o después del embarazo.

CONCLUSIONES

- La gestación es un estado fisiológico pro diabetogénico que en mujeres de riesgo puede favorecer la aparición de DMG.
- Las pacientes con diabetes en edad reproductiva deben hacer planificación familiar y tener cuidados pre concepcionales para lograr embarazo con disminución de riesgo perinatal.
- La atención multidisciplinaria de la paciente con diabetes durante el embarazo es vital para lograr un adecuado control.
- En la mujer embarazada, la diabetes puede aparecer en la gestación, conocida como diabetes gestacional, o hacerse el diagnóstico de diabetes preexistente, según los resultados de glucemia en los tiempos 0, 1 hora y 2 horas de la curva de tolerancia glucosada con carga 75 gr.
- En las pacientes con diabetes gestacional, luego del parto, en las semanas 6 a 12, debe indicarse una nueva curva de tolerancia glucosada a fin de poder definir si la paciente persiste con un trastorno del metabolismo de los carbohidratos.
- El control metabólico de la diabetes durante el

embarazo tiene metas estrictas en glucemia en ayunas y 1 hora posprandial, a fin de disminuir el riesgo de complicaciones.

• El tratamiento avalado de la diabetes durante el embarazo se basa en plan nutricional, ejercicio programado e insulino terapia.

Tabla 3 . Régimen de dosificación y ajuste de insulina en el embarazo (Adaptado de referencia 17)

En Embarazo: NPH + insulina de acción rápida programada

Paso 1: Dosis total de insulina al día (Unidades)

Semana gestacional	0 a 12	13 a 28	29 a 34	35 a 38	Otros
Unidades de Insulina al día	0,7	0,8	0,9	1	

PASO 2: Calcular dosis total según peso de la paciente

Peso (Kg) x Unidades de insulina según semana gestacional = **DOSIS TOTAL DE INSULINA AL DÍA**

PASO 3: Calcular la dosis basal y bolos prandiales totales de inicio

La dosis total de insulina al día se divide entre 2; a fin de que el 50% de la dosis sea basa y el otro 50% sean bolos prandiales

PASO 4: Calcular cada dosis inicial de insulina basal

Las unidades totales de la dosis basal (NPH) es dividida en 3 dosis:

1/3 NPH antes de desayuno, 1/3 de NPH antes de cena y 1/3 de NPH antes de dormir

PASO 5: Calcular las dosis iniciales de los bolos preprandiales

Las unidades totales de la dosis de bolos prandiales (insulina de acción rápida) es dividida en 3:

- 1/3 de insulina rápida antes de desayuno, 1/3 de insulina rápida antes de almuerzo y 1/3 de insulina rápida antes de cena
- La insulina de acción rápida debe titularse de acuerdo a los niveles de glucemia.

PASO 6: Administración y ajustes de las dosis según los momentos del día

6.1) Predesayuno (8 am): 6.1.A + 6.1.B

6.1.A. Administrar NPH (Primer tercio de dosis total de basal)+

La dosis de NPH de esta hora se ajusta según los valores de glucemia precena del día anterior:

- Si es < 60 mg/dL, DISMINUYA 2 Unidades de dosis de NPH predesayuno
- Entre 61 y 90 mg/dL, no cambie dosis de NPH predesayuno
- Si es > 90 mg/dL, AUMENTE 2 Unidades de dosis de NPH predesayuno

6.1.B. Administrar insulina de acción rápida (Primer 1/3 de la dosis total de los bolos prandiales)

Las dosis de insulina de acción rápida de esta hora se ajustan según los valores de glucemia predesayuno:

- Si es < 60 mg/dL, DISMINUYA 3% de la dosis de insulina rápida predesayuno
- Entre 61 y 90 mg/dL, no cambie dosis de insulina rápida predesayuno
- Entre 91 a 120 mg/dL, AUMENTE 3% a la dosis previa calculada de insulina rápida predesayuno
- > 120 mg/dL, AUMENTE 6% a la dosis previa calculada de insulina rápida predesayuno

Ese mismo día, 1 hora después del desayuno se mide glucemia capilar;

- < 110 mg/dL: para el desayuno del día siguiente DISMINUYA 2 Unidades a la dosis de insulina rápida predesayuno colocada ese día.
- Entre 111 a 120 mg/dL, mantenga la dosis de insulina rápida predesayuno colocada ese día, para el próximo desayuno.
- > 121 mg/dL, para el predesayuno del día siguiente AUMENTE 2 Unidades más a la dosis de insulina rápida predesayuno colocada ese día.

Tabla 3 . Régimen de dosificación y ajuste de insulina en el embarazo (Adaptado de referencia 17) cont.

En Embarazo: NPH + insulina de acción rápida programada

PASO 6: Administración y ajustes de las dosis según los momentos del día

6.2) Prealmuerzo (12m):

6.2.A. *Administrar Insulina de acción rápida (Segundo 1/3 de la dosis total de los bolos prandiales)*

Las dosis de insulina de acción rápida de esta hora se ajustan según los valores de glucemia prealmuerzo:

- Si es < 60 mg/dL, DISMINUYA 3% de la dosis de insulina rápida prealmuerzo
- Entre 61 y 90 mg/dL, no cambie dosis de insulina rápida prealmuerzo
- Entre 91 a 120 mg/dL, AUMENTE 3% a la dosis previa calculada de insulina rápida prealmuerzo
- > 120 mg/dL, AUMENTE 6% a la dosis previa calculada de insulina rápida prealmuerzo

Ese mismo día, 1 hora después del almuerzo se mide glucemia capilar:

- Si es < 110 mg/dL, para el almuerzo del día siguiente DISMINUYA 2 Unidades a la dosis de insulina rápida prealmuerzo colocada ese día.
- Entre 111 a 120 mg/dL, mantenga la dosis de insulina rápida colocada prealmuerzo de ese día, para el próximo almuerzo.
- > 121 mg/dL, para el prealmuerzo del día siguiente AUMENTE 2 Unidades más a la dosis de insulina rápida prealmuerzo colocada ese día.

6.3) Precena (5 a 6 pm): 6.3.A + 6.3.B

6.3.A) *Administrar NPH (Segundo tercio de dosis total de basal)*

La dosis de NPH de esta hora se ajusta según los valores de glucemia antes de dormir del día anterior:

- Si es < 60 mg/dL, DISMINUYA 2 Unidades de dosis de NPH precena.
- Entre 61 y 90 mg/dL, no cambie dosis de NPH precena.
- > 90 mg/dL, AUMENTE 2 Unidades de dosis de NPH precena.

6.3.B. *Administrar Insulina de acción rápida (Tercer tercio de la dosis total de los bolos prandiales)*

Las dosis de insulina de acción rápida de esta hora se ajustan según los valores de glucemia precena:

- Si es > 60 mg/dL, DISMINUYA 3% de la dosis de insulina rápida precena.
- Entre 61 y 90 mg/dL, no cambie dosis de insulina rápida precena.
- Entre 91 a 120 mg/dL, AUMENTE 3% a la dosis previa calculada de insulina rápida precena.
- > 121 mg/dL, AUMENTE 6% a la dosis previa calculada de insulina rápida precena.

Ese mismo día, 1 hora después de la cena mida la glucemia capilar:

- Si es > 110 mg/dL, para la precena del día siguiente DISMINUYA 2 Unidades a la dosis de insulina rápida precena colocada ese día.
- Entre 111 a 120 mg/dL, mantenga la dosis de insulina rápida precena colocada ese día, para la próxima cena.
- > 121 mg/dL, para la precena del día siguiente AUMENTE 2 Unidades más a la dosis de insulina rápida precena colocada ese día.

6.4) Antes de dormir (10 a 11 pm):

6.4.A. *Administrar NPH (Tercer tercio de dosis total de basal)*

La dosis de NPH de esta hora se ajusta según los valores de glucemia en ayunas de ese mismo día:

- Si es > 60 mg/dL, DISMINUYA 2 Unidades de dosis de NPH antes de dormir.
- Entre 61 y 90 mg/dL, no cambie dosis de NPH antes de dormir.
- > 91 mg/dL, no cambie la dosis de NPH antes de dormir, y mida la glucemia a las 3 am, si es > 70 mg/dL (independientemente del valor de glucemia en ayunas de ese día) DISMINUYA 2 Unidades de NPH antes de dormir.
- > 91 mg/dL, no cambie la dosis de NPH antes de dormir, y mida la glucemia a las 3 am, si es > 70 mg/dL AUMENTE 2 Unidades de NPH antes de dormir.
- Si la glucemia a las 3 am, si es > 91 mg/dL, considere la opción de reevaluar y ajustar el esquema de insulina rápida precena.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ryan EA, O' Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy: Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985;34:380-389.
2. Thorpe LE, Berger D, Ellis JA, Bettgowda VR, Brown G, Matte T, et al. Racial and ethnics disparities in gestational diabetes among pregnant women in New York City, 1990-2001. *Am J Public Health* 2005;95:1536-1539.
3. Dabelea D, Snell-Bergeon J, Hartsfield C, Bischoff K, Hamman R, McDuffie R. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) over time and by birth cohort. *Diabetes Care* 2005;28:579-584.
4. Coustan DR, Carpenter MW. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes gestacional. Emalsa SA. Madrid, Clínicas de Obstetricia y Ginecología 1986;28:637-648.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011;34 (Supl. 1) S62-S69.
6. Metzger BE. (Ed): Proceedings of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991;40 (supl 2):1-201.
7. Barker DJ, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark P. Type 2 (non- insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-67.
8. Corcoy R, Cerqueira ML, Codina M, Ordoñez J, De Leiva A, Cabero L. Diagnóstico de la diabetes gestacional. Importancia del screening rutinario y utilidad relativa de los factores de riesgo. *Av Diabetol* 1988;1:90-94.
9. Buschard K, Buch I, Molsted -Pedersen L. Increased incidence of true Type I diabetes acquired during pregnancy. *BMJ* 1987;294:275-279.
10. Martínez J. Secreción de insulina en la diabetes gestacional. *Endocrinología* 1991;38:51-52.
11. Bowes SB, Hennsey TR, Umpleby AM, Ben JJ, Jackson NC, Boroujerdi MA. Measurement of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetologia* 1996;39:976-983.
12. The Epidemiology of Diabetes Mellitus, Second Edition Edited by Jean-Marie Eko 'e, Marian Rewers, Rhys Williams and Paul Zimmet 2008 John Wiley & Sons
13. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998;21 (Supl. 2):B9-B13.
14. Febres F, Zimmer E, Guerra C, Gil J. Nuevos conceptos en diabetes mellitus gestacional: evaluación prospectiva de 3 070 mujeres embarazadas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2000;60:229-37.
15. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Consenso Nacional de Diabetes tipo 2. Venezuela 2003. Caracas; 2003.
16. Dana Dabelea et. al. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Over Time and by Birth Cohort Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 2005;28:579-584.
17. Hone J, Jovanovic L. Approach to the Patient with Diabetes during Pregnancy. *JCEM* 2010; 95: 3578-3585.
18. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care* 2010;33 (Supl. 1):S11-S61.
19. Singh C, Jovanovic L. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34:275-291.
20. Leguizamón G, Igarzabal ML, Reece EA. Periconceptional care of women with diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34:225-239.
21. Mahmud M, Mazza D. Preconception care diabetes for women with diabetes: A review of current guideline methods. *Women's Health* 2010;10:1-7.
22. Kitniller J, Block J, Brown F et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy. *Diabetes Care* 2008;31:1060-79.
23. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
24. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano P, Conway D, Coustan DR et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy. Summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31:1060-1079.
25. Conway DL. Obstetric Management in Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30 (Supl. 2): S175-S179.
26. Borberg C, Gilmer MD, Beard RW, Oakley NW. Metabolic effects of beta- sympathomimetic drugs and dexamethasone in normal and diabetic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:184-189.

27. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-682.
28. Langer O. Time and mode of delivery. Hod M, Di Renzo GC, de Leiva A, Langer O editores: Textbook of diabetes and pregnancy. Segunda edición. Londres: Informa Healthcare 2008; p. 283-290.
29. Rayburn WF, Sokkary N, Clokey DE et al. Consequences of routine delivery at 38 weeks for A-2 gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18:333-337.
30. Seth Hawkins J, Casey BM. Labor and delivery. Management for women with diabetes. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007;34:323-334.
31. American College of Obstetricians and Gynecologists. Assessing of fetal lung maturity. Educational Bulletin No. 230;1996.
32. Luzietti R, Rosén KG. Monitoring in labor. En Hod M, Di Renzo GC, de Leiva A, Langer O ed: Textbook of diabetes and pregnancy. Second ed. London: Informa Healthcare 2008. p. 276-282.
33. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2008. *Diabetes Care*; 2008;31(Supl. 1):S12-S14.
34. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Obstetric Practice. Postpartum Screening for Abnormal Postpartum Glucose Tolerance in women who had Gestational Diabetes Mellitus. Bulletin No. 435; June 2009.
35. Chirayath H. Diabetes management in pregnancy. *Rev Gyn Perinatal Pract* 2006;6:106-114.
36. Harris G, White R. Diabetes management and exercise patients with diabetes. *Diabetes* 2005;23:165- 68.
37. Tobias D, Zhang C, Van Dam R et al. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:223-229.
38. Sapienza A, Vieira R, Coutheux T, Zubaib M. Factors predicting the need for insulin therapy in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88:81-86.
39. Mulholland C, Njoroge T, Mersereau P and Williams J. Comparison of Guidelines Available in the United States for Diagnosis and Management of Diabetes before, during, and after Pregnancy. *J Women Health* 2007;16:790-801.
40. Kwik M, Seeho S, McElduff A, Morris J. Outcomes of pregnancies affected by impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:263-68.
41. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:259-70.
42. Aerts L, Van Assche F. Animal evidence for transgenerational development of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:894-903.
43. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 2008;31:340-46.
44. Clausen T, Mathiesen E, Hansen T et al. Overweight and the Metabolic Syndrome in Adult Offspring of Women with Diet-Treated Gestational Diabetes Mellitus or Type 1 Diabetes. *JCEM* 2009 94:2464-2470.
45. Fetita L, Sobngwi E, Serradas P, et al. Consequences of Fetal Exposure to Maternal Diabetes in Offspring. *JCEM* 2006;91:3718-3724.
46. Kjos S. After pregnancy complicated by diabetes: postpartum care and education. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007;34:335-49.
47. Kaaja R, Greer I. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005;294:2751-57.