

Enfoque actual

Instituto Nacional de Endocrinología

SALUD REPRODUCTIVA Y DIABETES. NEFROPATÍA DIABÉTICA Y SU EFECTO SOBRE EL EMBARAZO¹

Dr. Manuel E. Licea Puig²

RESUMEN

Se hizo una revisión para valorar los criterios actuales en relación con la repercusión del embarazo en las mujeres diabéticas con nefropatía diabética. En los últimos años hemos asistido a una disminución significativa de la mortalidad en estas pacientes. Cuando se logra un control metabólico óptimo y no existen complicaciones vasculares el índice de supervivencia es idéntico al de la embarazada no diabética, aunque no siempre se logra el control aspirado antes y durante el embarazo y, con frecuencia, coexisten en ellas complicaciones angiopáticas, lo que influye en la morbilidad y la mortalidad perinatal. El riesgo antes señalado se eleva aún más en las diabéticas con nefropatía. Muchos opinan que el embarazo no aumenta el riesgo subsecuente de nefropatía ni la aceleración de su progresión. Otros sin embargo, piensan que el embarazo puede elevar la morbilidad y la mortalidad perinatal. Se ha comprobado que el riesgo de preeclampsia, prematuridad y cesáreas es significativamente mayor en las diabéticas embarazadas con nefropatía. Otras complicaciones como: hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, síndrome de distrés respiratorio, hipocalcemia y policitemia continúan presentando un índice alto en este grupo de mujeres. Un problema aún no resuelto del todo se relaciona con la incidencia elevada de malformaciones congénitas en esta mujeres. El control estricto del metabolismo y de la hipertensión arterial y la prevención del sufrimiento

¹ Trabajo presentado en el Simposio: "Reproducción de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus, sobre la salud reproductiva". Congreso Internacional de la Salud Reproductiva en Diabetes Mellitus. Celebrado en Varadero Cuba, del 14 al 18 de marzo de 2000.

² Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Auxiliar. Investigador Titular.

fetal son acciones que pueden contribuir a la reducción de la mortalidad de los hijos de madres diabéticas. El desarrollo de los cuidados intensivos de estos neonatos es otro proceder a tener en consideración.

Descriptor DeCS: NEFROPATIAS DIABETICAS/complicaciones; EMBARAZO EN DIABETES/ complicaciones; INDICADORES DE MORBIMORTALIDAD; RECIEN NACIDO.

La nefropatía diabética ocurre entre el 30 y el 40 % de los diabéticos tipo 1 y, aproximadamente, en el 50 % de los diabéticos tipo 2. En los diabéticos tipo 1, la insuficiencia renal se desarrolla en todos los pacientes que presentan macroproteinuria (≥ 300 mg/d), en un intervalo entre 3 y 15 años,¹ mientras que en los diabéticos tipo 2 el deterioro severo de la función renal se observa sólo entre el 5 y el 10 % de ellos.^{1,2}

Se plantea que el embarazo complicado con nefropatía clínica incrementa el riesgo de morbilidad materno-fetal y de mortalidad perinatal.²⁻⁴ En la década de los 70, algunos investigadores desaconsejaban el embarazo en diabéticas con nefropatía, por las razones antes señaladas. Sin embargo, el resultado del embarazo en estas mujeres ha mejorado considerablemente en los últimos años, tanto para la madre como para el feto, al optimizarse su atención integral.^{5,6} Aunque la morbilidad y la mortalidad materno-fetal y la mortalidad perinatal continúan siendo elevadas.⁷

En este trabajo nos proponemos revisar los criterios en relación con la interacción entre la nefropatía diabética y el embarazo.

NEFROPATÍA INCIPIENTE Y EMBARAZO

Se considera que una diabética no embarazada padece una nefropatía inci-

piente cuando presenta niveles de excreción urinaria de albúmina (EUA) entre 30 y 300 mg/24 h (20-200 μ g/min).

En mujeres no diabéticas embarazadas se ha comprobado un incremento fisiológico de los valores de EUA en el tercer trimestre del embarazo, niveles que se normalizan después del parto.⁸

Combs y otros⁹ estudiaron 311 embarazadas diabéticas (clases B-RF de White) confirmando que tenían mayor riesgo para la aparición de preeclampsia, responsable ésta última de un incremento de la frecuencia de prematuridad en las pacientes que antes de las 20 sem del embarazo presentaban una EUA >190 mg/24h.

Lauszus y otros¹⁰ midieron el volumen renal durante el embarazo en 87 mujeres diabéticas tipo 1, utilizaron un nefrosonograma computadorizado. Las pacientes fueron divididas en 4 grupos según la presentación de la enfermedad y duración de la diabetes y la presencia de complicaciones vasculares: Grupo I (n=35, clases B+C de White), Grupo II (n=11, clases DO de White), Grupo III (n=26, clases D de White), y Grupo IV (n=15 clases F+ F/R de White). El volumen renal fue medido en los 3 períodos del embarazo, en el puerperio y 4 meses después del parto. Hallaron que el volumen del riñón se incrementó en todos los grupos del primero al tercer

trimestre del embarazo. En el puerperio disminuyó significativamente al compararlo con las mediciones del tercer trimestre en los grupos I, II y III, no observaron cambios significativos en el grupo IV. De las 15 mujeres de los grupos II y III, 6 con volumen renal < 30 mL y con EUA normal en el primer trimestre, desarrollaron microalbuminuria después del embarazo. Estos autores concluyen que el volumen renal se incrementa significativamente durante el embarazo en las diabéticas tipo 1 y este aumento es inversamente proporcional cuando se relaciona con la presencia de complicaciones vasculares. La disminución del volumen renal después del embarazo se relacionó con la albuminuria al final del embarazo, lo cual sugiere que en las mujeres con diabetes tipo 1 de larga evolución, el volumen renal se incrementa significativamente en esta etapa y que este aumento es inversamente proporcional cuando se relaciona con la presencia de complicaciones vasculares. El volumen renal después del embarazo se relacionó con la albuminuria al final del embarazo. Por tanto, las mujeres con diabetes tipo 1 de larga evolución clase D de White (Grupos II y III), con volumen renal < 300 mL en el primer trimestre del embarazo tienen un alto riesgo de desarrollar microalbuminuria persistente después de este último. *Mc Cance* y otros⁸ evaluaron los niveles de EUA durante el embarazo en 25 mujeres no diabéticas y en 14 con diabetes mellitus tipo 1, las cuales tenían valores de EUA < 15 µg/min en el momento de la concepción. Comprobaron que dichos valores aumentaron significativamente en el tercer trimestre, lo que fue más marcado en el grupo de mujeres diabéticas. Estos niveles alcanzaron un pico máximo en la primera semana posparto, aunque 6 sem después estas cifras disminuyeron a las observadas al inicio del embarazo.

Nelson y otros¹¹ estudiaron la asociación entre el medio uterino diabético y la enfermedad renal en 503 indias Pima con diabetes tipo 2. La prevalencia de EUA fue elevada (índice creatinina/ albúmina > 30 mg/L), en los descendientes de las madres no diabéticas fue del 40 % (83/207), en los de las madres prediabéticas fue del 43 % (105/246) y en los de las madres diabéticas fue del 58 % (29/50). Estos autores concluyen que la exposición intrauterina al medio diabético incrementa los niveles de EUA en las indias Pima diabéticas tipo 2. El efecto de esta exposición parece ser independiente de otros factores de susceptibilidad para desarrollar nefropatía en las diabéticas.

Rudberg y otros¹² investigaron la influencia de los factores de riesgo familiares (historia familiar de hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipos 1 y 2) y perinatales (peso al nacer, edad gestacional, duración de la lactancia, peso materno, nivel educacional, hipertensión, tabaquismo y proteinuria durante el embarazo) en la ocurrencia de microalbuminuria y macroalbuminuria en 1 150 jóvenes con diabetes mellitus tipo 1. Este estudio evidenció que la historia familiar de hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, hábito de fumar durante el embarazo y niveles educacionales bajos de las madres fueron factores de riesgo independiente para el desarrollo de nefropatía en los descendientes en quienes más tarde se desarrolló diabetes tipo 1.

NEFROPATÍA MANIFIESTA Y EMBARAZO

Cuando los niveles de EUA son ≥ 300 mg/24 h de forma persistente se considera que un paciente diabético tiene una nefropatía clínica o manifiesta. Por lo general, la hipertensión arterial se hace evidente en ellos y

el aclaramiento de creatinina suele ser < 80mL/min.

En las embarazadas no diabéticas es habitual observar un aumento del aclaramiento de creatinina,¹³ lo que no se ve en las embarazadas diabéticas; en las cuales con frecuencia puede encontrarse una disminución.^{6,14-17}

La prevalencia de preeclampsia en las mujeres diabéticas es el doble cuando se compara con la de mujeres no diabéticas,¹⁸ este incremento es más notable a mayor severidad de la diabetes. En presencia de nefropatía diabética, la frecuencia se relaciona con el grado de control metabólico, expresado por los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1), la nuliparidad y la proteinuria.⁹

Se ha comunicado que la frecuencia de preeclampsia en las embarazadas con nefropatía diabética manifiesta oscila entre el 19-53 %.¹⁹ Sin embargo, *Martínez* y otros²⁰ comunican sólo el 6,8 %. La mayoría de los investigadores concuerdan en que la presentación de preeclampsia grave en una embarazada diabética obliga a la terminación precoz de ese embarazo.^{14,21-24}

DIAGNÓSTICO DE LA PREECLAMPSIA

- Estudio anatomopatológico (diagnóstico definitivo)^{22,23}
- Incremento de urato plasmático²⁴
- Trombopenia¹⁵
- Alteraciones de la función hepática¹⁵
- Disminución de la excreción urinaria de uroquinasa (insuficiencia renal por nefropatía diabética)²⁵

Reece y otros⁶ estudiaron 31 embarazos complicados con nefropatía diabética para determinar los efectos de la enfermedad renal asociada a la diabetes sobre la salud y

el resultado fetal. Estos autores observaron un incremento significativo de los niveles de presión arterial y de la proteinuria a través del embarazo. En el 71 % de estas mujeres se desarrolló un síndrome nefrótico, la anemia materna se constató en el 42 % y la preeclampsia en el 35 %. Con estos resultados es explicable el alto índice de cesárea (70 %) observado en esta serie.

Mackie y otros¹⁷ examinaron el efecto del embarazo sobre la función renal materna y el resultado fetal en 17 mujeres con diabetes tipo 1 y nefropatía diabética. Estas mujeres fueron divididas en 2 grupos: Grupo 1, constituido por 6 mujeres con afectación renal moderada, las cuales lograron 7 embarazos con 7 recién nacidos vivos, con valores medios de creatinina sérica de 165 $\mu\text{mol/L}^{-1}$. Los niveles de HbA1 al momento de la concepción fueron de una media de 12,6 % (rango 8,1-16,0), la duración del embarazo fue de 31 + 2 (rango 27+1-38,5+5) sem. Las causas que motivaron el parto en este grupo fueron: hipertensión arterial, distrés fetal, síndrome nefrótico y posición pelviana, en algunos casos coincidieron más de una causa. Observaron solamente una muerte tardía. El Grupo 2 estuvo constituido por 11 mujeres con proteinuria, las cuales lograron 13 partos. Los valores de HbA1 fueron de 10,6 % (rango 7,4-16,4), con un tiempo de gestación de 36 + 4 (rango 31+4-38+3) sem. Atendiendo a estos resultados, estos autores consideran que el embarazo no tiene un efecto adverso a largo plazo sobre la función renal, aunque evidentemente se presentaron cambios variados en la función renal de estas mujeres.

Miodovnik y otros²⁵ realizaron un estudio prospectivo en 182 mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1 con el objetivo de conocer si el embarazo y el aumento de la paridad incrementan el riesgo de nefropatía diabética y la aceleración de la progresión de la misma.

Del total de pacientes, 46 tenían nefropatía establecida (grupo F) y 136 sin nefropatía (grupo NF). El embarazo y el incremento de la paridad no aumentaron el riesgo de nefropatía (44 % después de 27 años de evolución de la diabetes). En el grupo NF, el 10 % tenía nefropatía poco menos de $10,1 \pm 4,2$ años del embarazo. La aparición de proteinuria y el mal control glucémico durante el embarazo se asoció significativamente con el subsecuente desarrollo de nefropatía. En el grupo F se constató enfermedad renal terminal en el 26 % después de un período de 6 años del embarazo. Ni el embarazo ni el incremento de la paridad aumentaron el fallo renal en las mujeres con nefropatía. Concluyen que el embarazo en las mujeres con diabetes tipo 1 no incrementa el riesgo subsecuente de nefropatía y tampoco acelera la progresión de la enfermedad renal en mujeres con nefropatía persistente.

Hemachandra y otros²⁶ investigaron la influencia del embarazo sobre las complicaciones en diabéticas tipo 1. Concluyeron que en las mujeres con diabetes con antecedente de embarazos, no se incrementa el riesgo de complicaciones diabéticas tardías en su vida. No encontraron diferencias significativas entre los casos objetivo de estudio y el grupo control. En adición, señalan que la paridad no constituye un factor de riesgo para las complicaciones en las mujeres con diabetes tipo 1. Resultados similares comunican *Carstensen* y otros²⁷ quienes compararon la prevalencia de complicaciones en 22 pares de mujeres con diabetes tipo 1.

Valdés y otros²⁸ estudiaron 25 embarazadas diabéticas con nefropatía diabética (previa o en el curso del embarazo) el 52 % de ellas tuvieron partos pretérmino (<37 sem), el 23,1 % preeclampsia, el 30,8% infección urinaria y el 26,9 % anemia severa. Estos autores comunicaron que la proteinuria se

incrementó durante los 3 trimestres del embarazo. Atribuyeron la mortalidad materna a la severidad de la lesión vascular generalizada y a la proteinuria más que al grado del control metabólico.

Kimmerle y otros²⁹ investigaron el efecto de la nefropatía deabética sobre el curso del embarazo y el resultado a largo plazo en 36 diabéticas (34 clase F y 2 clase T de White). Del primero al tercer trimestre, el porcentaje de mujeres con proteinuria mayor de 3 g/d se incrementó del 14 al 53 % y aquellas tratadas con drogas antihiper-tensivas del 53 al 97 %. Confirmaron también una correlación positiva entre los niveles de presión arterial diastólica y el grado de proteinuria. El seguimiento de estas madres mostró que 21/29 tenían preservada la función renal, 8 desarrollaron enfermedad renal terminal y 2 requirieron tratamiento dialítico (2 de ellas clase T de White) dentro de los 3 años después del parto. *Reece* y otros³⁰ evaluaron el índice de afectación de la función renal en 11 embarazadas complicadas con nefropatía diabética. En cada una de ellas se determinó la creatinina sérica 4 años antes del embarazo, durante el embarazo y 4 años después del parto. Aunque todas estas mujeres eran hipertensas y tenían niveles elevados de proteinuria durante el embarazo, los valores medio de creatinina antes de la concepción y después del período de seguimiento, no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas. Cuando emplearon el inverso de la creatinina sérica para estimar el aclaramiento de la creatinina, la función renal no se afectó o se mantuvo estable en la mayoría de las embarazadas (7/11 mujeres). La declinación de la función renal al final del período de observación fue similar a lo esperado en el curso natural de la nefropatía en ausencia de embarazo.

Purdy y otros¹⁶ estudiaron 11 embarazadas con nefropatía diabética y con-

firmaron deterioro de la función renal en el 72 % de las pacientes, el cual fue transitorio en el 27 % y permanente en el 45 %. Observaron también un incremento de la proteinuria durante el embarazo en el 79 %. Siete pacientes necesitaron diálisis entre los 6 y 57 meses después del parto y en 5/7 de estos casos ocurrió aceleración de la enfermedad renal durante el embarazo. Estos autores concluyen que en pacientes con nefropatía diabética e insuficiencia renal moderada o severa en más del 40 % de ellas la aceleración de la progresión de la enfermedad renal es el resultado de la influencia del embarazo. *Jovanovic y Jovanovic*⁵ comunican en 8 embarazadas diabéticas una elevación del aclaramiento de creatinina similar a lo que ocurre normalmente en embarazadas no diabéticas. Sin embargo, el 50 % de su serie presentó síndrome nefrótico, independientemente de la situación previa al embarazo. *Kitzmilller* y otros¹⁴ en 26 embarazadas con nefropatía diabética manifiesta no confirmaron deterioro de la función renal. *Gordon y otros*³¹ en 45 embarazadas con nefropatía diabética manifiesta constataron que el 35 % de ellas mostraron un deterioro de la función renal.

En general, podemos concluir que la EUA aumenta en el transcurso del embarazo, lo que explica la alta frecuencia de proteinuria en el rango nefrótico en más del 50 % de las pacientes³¹ algo similar ocurre con la frecuencia de hipertensión arterial.^{5,6,9,16,20,29-34}

Se ha sugerido que los cambios metabólicos que ocurren en la diabetes (hipoglucemia, hiperglucemia y cetoacidosis) y las dificultades en lograr un control glucémico estricto pueden favorecer el desarrollo de preeclampsia o convulsiones.^{35,36}

Es interesante señalar el trabajo publicado por *Reece y otros*³⁷ en 1998, el

cual incluye una revisión de la literatura internacional que abarca desde el año 1981-1996, con el objetivo de conocer el efecto de la nefropatía diabética sobre el embarazo. Describen una frecuencia de hipertensión arterial del 42 y el 60 % de las mujeres manifestaron hipertensión en el tercer trimestre del embarazo. La preeclampsia se desarrolló en el 41 % y la retinopatía en el 63 % de las pacientes antes del embarazo. De las 185 pacientes que pudieron ser seguidas después del parto (media 35 meses) el 17 % de ellas desarrollaron insuficiencia renal terminal (IRT) y el 5 % murió como consecuencia de la misma. La proteinuria y los valores medios de la presión arterial se incrementaron significativamente del primero al tercer trimestre del embarazo. Estos resultados evidencian que el embarazo puede ser un factor agravante de la nefropatía.

Es evidente que lo ideal para una mujer diabética sería lograr la concepción en ausencia de complicaciones crónicas avanzadas o, de existir éstas, que estén en estadios incipientes. Sin embargo, en la práctica clínica diaria esto no siempre es así. En nuestra Institución ofrecemos consulta preconcepcional a todas aquellas mujeres en edad fértil, con el propósito de elevar su educación diabetológica y optimizar el control metabólico con dosis múltiples de insulina. Estas consultas permiten evaluar integralmente a cada paciente y por tanto adoptar previo acuerdo con la pareja, cuál es el mejor proceder en cada caso en particular. En estas mujeres es preciso efectuar una evaluación precisa de la retina y de la función renal. No aconsejamos el embarazo en pacientes con nefropatía manifiesta o IRT; aunque vale aclarar que en los casos en que la pareja insiste en el embarazo, se le brinda todo el

TABLA 1. Frecuencia de deterioro de la función renal (%) en embarazadas con nefropatía diabética

Autor (años)	Referencias	Número de embarazos	Deterioro de la función renal (%)
Kitzmler JL (1981)	(4)	26	(0)
Jovanovic R, Jovanovic L (1984)	(5)	8	(0)
Dicker Dy otros (1986)	(15)	5	(0)
Grenfell Ay otros (1986)	(32)	18	(0)
Reece EA y otros (1988)	(6)	31	(39)
Reece EA y otros (1990)	(30)	11	(0)
Biesenbach Gy otros (1992)	(33)	5	(80)
Purdy LP y otros (1993)	(34)	8	(75)
Kimmerle Ry otros (1995)	(29)	36	(50)
Gordon My otros (1996)	(31)	45	(35)
Purdy LP y otros (1996)	(16)	11	(72)

apoyo y atención que requiera por parte del equipo multidisciplinario (endocrinólogo, oftalmólogo, obstetra, nutricionista, psicólogo, neonatólogo, enfermera, educadora y trabajadora social, entre otros).

A manera de resumen se muestra en la tabla 1 la frecuencia de deterioro de la función renal en diferentes estudios realizados en diabéticas embarazadas con nefropatía manifiesta.^{4-6,15,16,29-34}

INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL Y EMBARAZO

La IRT puede definirse como la necesidad de un paciente de utilizar tratamiento sustitutivo de la función renal mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal crónica o a través de un trasplante renal.

Por fortuna, las mujeres con IRT suelen mostrar una reducción de su capacidad de fertilidad.^{15,37,38} Esta situación se ha tratado de explicar por la presencia de un hipogonadismo hipogonadotrópico secundario a la uremia.³⁸ A pesar de lo señalado anteriormente, un pequeño número de mujeres con IRT lograron embarazarse.³⁹ Confortini y otros⁴⁰ describieron la primera paciente que logró un embarazo con un término feliz sometida a tratamiento con hemodiálisis.

Lee y Searle⁴¹ opinan que el empleo de la diálisis crónica puede constituir una alternativa en las diabéticas con IRT embarazadas.

Vinacor y otros³⁸ evaluaron la evolución del embarazo en 2 diabéticas con trasplante renal, una de ellas presentó un aborto con malformaciones congénitas múltiples y la otra fue sometida a una cesárea a las 36 sem de embarazo. Ogburn y otros⁴² señalan que, en 9 mujeres con trasplante renal, el aborto se presentó en una de ellas y las 8 restantes parieron a una edad gestacional de 34,5 sem; en 3 de éstas últimas mujeres se presentó rechazo del órgano trasplantado o agravamiento del deterioro de la función renal. Tydén y otros⁴³ describen la evaluación del embarazo en 4 mujeres diabéticas que habían recibido previamente un trasplante pancreático-renal. En ellas la cesárea se indicó en las semanas 35 y 37 y lograron 4 recién nacidos vivos.

Kimmerle y otros,²⁹ en 3 mujeres diabéticas embarazadas que habían recibido un trasplante renal antes de la concepción, informan que fue necesario en una paciente interrumpir el embarazo por la presencia de hipertensión arterial y deterioro de la función renal. En las pacientes restantes, la presencia de anemia grave obligó a emplear transfusiones de sangre en el tercer trimestre del embarazo.

Skannal y otros⁴⁴ describen un embarazo con un término feliz en una paciente de 29 años que había recibido un trasplante combinado de páncreas-riñón por IRT. Esta paciente comenzó a padecer con la diabetes a los 7 años de edad y estaba complicada con retinopatía causante de una ceguera legal, nefropatía con IRT e hipertensión arterial crónica. Se embarazó a los 21 meses de haber recibido el trasplante, el parto ocurrió a las 35,5 sem de embarazo.

El Registro Internacional de Trasplante Pancreático (RITP)⁴⁵ comunicó que hasta el 31 de diciembre de 1996, se habían realizado 9 012 trasplantes de páncreas. Más del 75 % de estas receptoras tenían ≤ 40 años de edad. Se informa que en las mujeres receptoras se incrementó el número de embarazos. Confirmaron 19 embarazos en 17 mujeres receptoras de trasplantes de páncreas-riñón, con 19 nacimientos vivos. La duración media de la gestación fue de $35,2 \pm 2,2$ sem. El peso medio al nacer fue de $2\ 150 \pm 680$ g. Observaron 2 casos con malformaciones congénitas (1 con catarata bilateral y 1 con doble arco aórtico). Uno de los niños desarrolló diabetes tipo 1 a los 3 años de edad. Solamente se perdió un injerto pancreático y uno renal, en 2 receptoras diferentes. El injerto pancreático se perdió después del parto por una reacción aguda y el renal a los 3 meses posparto por agravamiento de la función renal previo al tratamiento con anfotericín B. En un caso se observó agravamiento de la retinopatía. Una de las receptoras de los injertos falleció por infarto del miocardio, 7 años después del trasplante y 5, después del parto, a pesar de tener un angiograma coronario pretrasplante sin alteraciones y una buena función pancreática. Este estudio confirma que el

trasplante simultáneo de páncreas-riñón puede restablecer la fertilidad en mujeres urémicas con diabetes tipo 1. Por tanto, los consejos sobre contracepción y la fertilidad es una opción en estas mujeres. La posibilidad de un embarazo es una realidad en este grupo y, por tanto, en estas mujeres existe un riesgo potencial de: pérdida del injerto, morbilidad y mortalidad materna progresiva aún en aquellas con buen control metabólico y la posibilidad de transmisión de la diabetes a su descendencia.

NEFROPATÍA DIABÉTICA Y EMBARAZO: INFLUENCIA SOBRE EL PRODUCTO DE LA CONCEPCIÓN

La morbilidad materno-fetal y la mortalidad perinatal continúan siendo significativamente elevadas en las embarazadas diabéticas con nefropatía, a pesar de los avances alcanzados en las últimas décadas en la atención terapéutica de éstas mujeres.^{14,29,46}

La introducción de la terapia insulínica intensiva en el tratamiento de la diabetes tipo 1 y en particular durante el embarazo, ha permitido lograr un control metabólico óptimo antes y durante el embarazo. Algunos autores como *Jovanovic y Jovanovic*,⁵ *Dicker* y otros,¹⁵ *Grenfell* y otros,³² *Kimmerle* y otros²⁹ y *Gordon* y otros³¹ comunicaron en sus respectivas series, una supervivencia fetal del 100 % en embarazadas diabéticas con nefropatía. Otros investigadores informan porcentajes más bajos, aunque cercanos al 90 %.^{4,20,28} Sin embargo, *Biesenbach* y otros³³ describen una supervivencia muy baja (40 %), aunque hay que aclarar que el número de casos de su estudio es muy

TABLA 2. Supervivencia fetal en pacientes con nefropatía diabética manifiesta

Autor (años)	Referencias	Supervivencia fetal	
		No.	(%)
<i>Kitzmler JL</i> (1981)	(4)	26	(89)
<i>Jovanovic R, Jovanovic L</i> (1984)	(5)	8	(100)
<i>Dicker D</i> y otros (1986)	(15)	5	(100)
<i>Grenfell A</i> y otros (1986)	(32)	18	(100)
<i>Reece EA</i> y otros (1988)	(6)	31	(90)
<i>Reece EA</i> y otros (1990)	(30)	11	(90)
<i>Biesenbach G</i> y otros (1992)	(33)	5	(40)
<i>Valdés L</i> y otros (1993)	(28)	25	(88)
<i>Martinez O</i> y otros (1995)	(20)	29	(86,2)
<i>Kimmerle R</i> y otros (1995)	(29)	36	(100)
<i>Gordon M</i> y otros (1996)	(31)	45	(100)

pequeño. La tabla 2 expone la supervivencia fetal descrita en diferentes series.^{5,6,15,20,28-33}

Para explicar el exceso de mortalidad en los hijos de madres diabéticas se han señalado 2 grandes causas, el retraso del crecimiento intrauterino y las malformaciones congénitas mayores.

Kimmerle y otros²⁹ no informan muertes intrauterinas o perinatales en su serie. La edad gestacional al momento del parto fue de 37 (rango 29-40) sem y el peso al nacer fue de 2 365 (rango 1 005-4 130) g. Comprobaron una estrecha correlación entre la edad gestacional y el peso al nacer del recién nacido. *Valdés* y otros²⁸ comunican que la mortalidad perinatal se presentó en 5/25 diabéticas clase F y las malformaciones congénitas la constataron en 4/25 (16 %) mujeres. Observaron además, que 18 (72 %) neonatos eran normopesos, 6 (24 %) bajo peso, y 1 (4 %) macrosómico. *Reece* y otros³⁷ en 1998 comunican en su estudio retraso del crecimiento intrauterino en el 15 %, parto pretérmino en el 22 % y malformaciones congénitas mayores en el 8 %. Otros investigadores han demostrado la existencia de una relación inversa entre el peso del recién nacido y el grado de proteinuria y creatinina plasmática,³¹ o

directo entre el peso del recién nacido y el aclaramiento de la creatinina,⁶ y entre el control metabólico y el peso.⁵ *Gordon* y otro³¹ opinan que el enfoque terapéutico moderno de la diabética embarazada clase F es determinante en la obtención de mejores resultados perinatales. *Reece* y otros⁶ en 31 embarazadas con nefropatía diabética encontraron que el 70 % de los infantes tenían una edad gestacional apropiada, aunque el 16 % eran pequeños y el 13 % grandes para la edad gestacional. Constataron una buena correlación del peso al nacer con la edad gestacional y con el aclaramiento de creatinina. Las complicaciones neonatales incluyeron: síndrome de distrés respiratorio (19 %), hiperbilirubinemia (26 %) y malformaciones congénitas (10 %). *Mackie* y otros¹⁷ describen en diabéticas con insuficiencia renal moderada una asociación significativa con la prematuridad y con una mayor estadía en unidades de cuidados intensivos (UCI). En estas pacientes, el peso promedio de los recién nacidos fue de 1,97 (rango 0,67-2,96) kg y la estadía en la UCI fue de un rango de 8-271 d.

La mayoría de los investigadores coinciden en que el mal control metabólico es el principal factor en el desarrollo de

malformaciones congénitas mayores en el hijo de madres diabéticas.^{4,29,47}

Valdés y otros²⁸ describen en 52 pacientes clase F, 8 malformaciones de las cuales 7 fueron de gran severidad, y afectaron preferentemente el sistema cardiovascular y el nervioso. *Mackie* y otros¹⁷ comunican en 6 embarazos, 2 malformaciones mayores, un caso con parálisis cerebral y uno, con malformación cardíaca, el cual falleció a los 11 meses.

Ha sido motivo de discusión cuál es la causa de la prematuridad en las embarazadas diabéticas. Algunos sugieren que la rotura prematura de membrana o el parto prematuro pretérmino espontáneo pudiera ser la causa. Sin embargo, actualmente se le otorga mayor valor patogénico a los signos de sufrimiento fetal, a la presencia de hipertensión arterial aislada o acompañada de otros signos de preeclampsia.^{26,29,33} La presencia de angiopatía diabética en estas mujeres puede causar disminución de la irrigación sanguínea placentaria, lo que unido al retraso del crecimiento intrauterino y al descontrol metabólico, podrían explicar el sufrimiento fetal.⁴⁷

Lemay y otros²⁸ observaron en su serie que la frecuencia de hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, síndrome de distrés respiratorio, hipocalcemia y policitemia, fue significativamente mayor en las embarazadas clase F al compararlas con las de clase B-D. Otros autores comunican una frecuencia elevada de síndrome de distrés respiratorio en embarazadas diabéticas con nefropatía. *Martínez* y otros²⁰ informan el 46,1 %, *Kimmerle* y otros²⁹ el 25 %, *Kitzmilller* y otros⁴ el 24 %, *Gordon* y otros³¹ el 22 % y *Reece* y otros,⁶ el 19 %. Porcentajes menores que los anteriores han sido comunicados por *Jovanovic* y *Jovanovic*⁵ quienes lo observaron en sólo el 12,5 %. Las complicaciones antes señaladas se hallan íntimamente asociadas

a la prematuridad. *Wilson* y otros⁴⁸ describieron 2 recién nacidos con síndrome de DiGeorge nacidos de madres diabéticas tratadas con insulina, en ambos infantes constataron agenesia renal unilateral. Recomendando estos autores que en los hijos de madres diabéticas con síndrome de DiGeorge se debe descartar la existencia de una agenesia renal.

La frecuencia de cesárea continúa siendo elevada en estas pacientes, oscila entre el 70 y el 89,6 %, ^{4,6,20,29} aunque hay autores que presentan porcentajes más bajos como *Purdy* y otros¹⁶ que la realizaron sólo en el 28 % de sus casos. Se ha tratado de explicar la alta incidencia de cesárea por la necesidad de inducir el parto en mujeres con cuello uterino inmaduro y fetos frágiles.

La evaluación a largo plazo de los hijos de madres diabéticas muestra una mayor frecuencia de retraso psicomotor.^{4,8} En algunos de estos niños se ha comprobado la asociación con malformaciones congénitas, ser neonatos pequeños para su edad gestacional y haber nacido antes de las 37 sem.⁴ Otros afirman que los hijos de padres/madres con nefropatía diabética presentan un riesgo 2,5 veces mayor para desarrollar una diabetes al compararlos con aquellos padres sin nefropatía.⁸

EVALUACIÓN A LARGO PLAZO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Muchos investigadores opinan que el embarazo no acelera la progresión de la nefropatía diabética^{4,5,15,32} *Miodovnik* y otros²⁵ no observaron en su serie evidencias que hicieran pensar que el embarazo incrementa el riesgo de nefropatía en aquellas pacientes que no la tienen, ni que acelere la progresión en las afectadas por la

misma. *Kimmerle* y otros²⁹ confirmaron IRT en 8 mujeres y muerte en 4 de 29 pacientes seguidas después del parto durante 3 años. *Purdy* y otros¹⁶ plantean que estas mujeres presentan un deterioro renal durante el embarazo. Después de finalizado este último esta velocidad se iguala a la pregestacional. Sin embargo, necesitan tratamiento hemodialítico 3 años antes que el grupo control.

Una de las dificultades que presenta la interpretación del verdadero efecto del embarazo en el pronóstico de la nefropatía

radica en que la comparación, en la mayoría de los casos, se establece con otros estudios y además estas investigaciones adolecen de la presencia de un grupo control adecuado.

Es indiscutible que la atención terapéutica actual de la embarazada diabética con nefropatía ha permitido mejorar el pronóstico materno fetal. Sin embargo, no todas las dificultades están resueltas y se necesitan de estudios con un diseño y una muestra adecuada y un seguimiento a largo plazo para poder llegar a conclusiones definitivas.

SUMMARY

A review was made to evaluate the current criteria in connection with the repercussion of pregnancy on diabetic women with diabetic nephropathies. During the last years a significant reduction of mortality has been observed in these patients. When an optimum metabolic control is attained and there are no vascular complications the survival index is identical to that of the non-diabetic women, even though the desired control is not always obtained before and during pregnancy and angiopathic complications frequently coexist in them, which influences on perinatal morbidity and mortality. The above risk is even higher among diabetic patients with nephropathy. Many consider that pregnancy increases neither the subsequent risk of nephropathy nor the acceleration of its progression. However, others think that pregnancy may rise the perinatal morbi-mortality. It has been proved that the risk of preeclampsia, prematurity and cesarean sections is significantly higher in diabetic pregnant women with nephropathy. There is still a high index of complications such as hypoglycaemia, hyperbilirubinaemia, respiratory distress syndrome, hypocalcaemia and polycythaemia in this group of women. A problem that has not been solved yet is that related to the high incidence of congenital malformations in these women. The strict control of metabolism and arterial hypertension and the fetal suffering may contribute to the reduction of mortality of the children of diabetic mothers. The development of intensive care of these newborn infants is another procedure that should be taken into consideration.

Subject headings: DIABETIC NEPHROPATHIES/complications; PREGNANCY IN DIABETES/complications; INDICATORS OF MORBIDITY AND MORTALITY; INFANT, NEWBORN.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krolewski AS, Warram JH, Chritlieb AR, Busik EJ, Kahn C. The changing natural history of nephropathy type 1 diabetes. *Am J Med* 1985;78:785-94.
2. Fabre J, Balant LP, Dayer PG, Fox HM, Vernet AT. The kidney in maturity onset diabetes mellitus: a clinical study of 510 patients. *Kidney Int* 1987;21:730-8.

3. Hare JW, White P. Pregnancy in diabetes complicated by vascular disease. *Diabetes* 1977;26:953-5.
4. Kitzmiller JL, Brown ER, Phillippe M. Diabetic nephropathy and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:741-51.
5. Jovanovic R, Jovanovic L. Obstetric management when normoglycemia is maintained in diabetic pregnant women with vascular compromise. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:617-23.
6. Reece EA, Coustan DR, Coulehan J, O'Conner TZ. Diabetic nephropathy: pregnancy performance and feto-maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:56-66.
7. Blank A, Grave GD, Metzger BE. Effects of gestational on perinatal morbidity reassessed: report of the International Workshop on Adverse Perinatal Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus, December 3-4, 1992. *Diabetes Care* 1995;18:127-9.
8. McCance DR, Traub AI, Harley JMG, Haden DR, Kennedy L. Urinary albumin excretion in diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1989;32:236-9.
9. Combs CA, Rosenn B, Kitzmiller JL, Khouty JC, Wheelles BC, Miodovnik M. Early-pregnancy proteinuria in diabetes related to preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1993;82:802-7.
10. Lauszus FF, Keble JG, Rasmussen OW, Keble TH, Dorup J, Christensen T. Renal growth during pregnancy in insulin-dependent diabetic women. A prospective study of renal volume and clinical variables. *Acta Diabetol* 1995;32:225-9.
11. Nelson RG, Morgenstern H, Bennett PH. Intrauterine diabetes exposure and risk of renal disease in diabetin Pima Indians. *Diabetes* 1998;47:1489-93.
12. Rudberg S, Stattin EL, Dahlquist G. Familial and perinatal risk factors for micro and macroalbuminuria in young IDDM patients. *Diabetes* 1998;47:1121-6.
13. Sola R. Nefropatía y embarazo: aspectos nefrológicos. En: Cabrero L, Leiva A. *Clínica Ginecológica*. Barcelona: Salvat, 1989:136-9.
14. Kitzmiller JL, Coobs CA. Maternal and perinatal implications of diabetic nephropathy. *Clin Perinatal* 1993;3:561-70.
15. Dicker D, Felderg D, Pelege D, Karp M, Golgman JA. Pregnancy complicated by diabetic nephropathy. *J Perinat Med* 1986;5:229-307.
16. Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME, Metzger BE, Phelps RL, Dooly SL, et al. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care* 1996;19:1067-74.
17. Mackie ADR, Doddridge MC, Gamsu HR, Brudell JM, Nicolaidis KH, Drury L. Outcome of pregnancy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and nephropathy with moderate impairment. *Diabetes Med* 1996;13:90-6.
18. Garner PR, D'Alton MD, Dudley DK, Huard P, Hardie M. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990;168:505-8.
19. Wärgner AM, Corcoy R. Nefropatía y gestación. *Avan Diabetol* 1996;12:177-83.
20. Martínez MA, Pallardo LF, Martín P, Jánez M, González A, Grande C, et al. Repercusión de la nefropatía en la gestación diabética. *Endocrinología* 1995;42:278-81.
21. Yoshida A, Morozumi K, Takeda A, Kayama K, Oikama T. Renal complications during pregnancy in patients with diabetes mellitus. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1994;11:1320-4.
22. Weinstock R, Kopecky RT, Jones RB, Sunderji S. Rapid development of nephropathy syndrome, hypertension and hemolytic anemia early in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1988;11:416-21.
23. Bar J, Hod M, Erman A, Friedman S, Ovadia Y. Microalbuminuria: prognostic and therapeutic implications in diabetic and hypertensive pregnancy. *Diabetes Med* 1995;12:649-56.
24. Olofsson P, Aastedt B. Renal function and urinary urokinase in hypertensive and diabetes pregnancies. *J Perinat Med* 1994;22:181-8.
25. Miodovnik M, Rosenn BM, Khoury JC, Grigsby JL, Siddiqi TA. Does pregnancy increase the risk for development and progression of diabetic nephropathy? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1180-91.
26. Hemachandra A, Ellis D, LLOYD CE, Orchard TJ. The influence of pregnancy on IDDM complications. *Diabetes Care* 1995;18:950-4.
27. Cartensen LL, Frost-Larsen K, Fugleberg S, Nerup J. Does pregnancy influence the prognosis of uncomplicated insulin-dependent diabetes mellitus? *Diabetes Care* 1982;5:1-5.
28. Valdés L, Márquez A, Santana O, Rodríguez B. Nefropatía diabética y embarazo. Morbimortalidad materna y perinatal en 52 pacientes. *Avan Diabetol* 1993;6:111-8.
29. Kimmerle R, Cuspiti RPZ, Sonville T, Bender R, Pawloski B, Berger M. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995;38:227-35.

30. Reece EA, Winn HN, Hayslett JP, Coulehan J, Wan M, Hobbins JC. Does pregnancy alter the rate of progression of diabetic nephropathy? *Am J Perinatol* 1990;7:193-7.
31. Gordon M, Landon M, Samuels P, Hissich S, Gabbe SG. Perinatal outcome and longterm follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy. *Obstet Gynecol* 1996;87:401-9.
32. Grenfell A, Brudnell JM, Doddridge MC, Watkins PJ. Pregnancy in diabetic women who have proteinuria. *Q J Med* 1986;59:379-86.
33. Biesenbach G, Stöger H, Zargornik J. Influence of pregnancy on progression of diabetic nephropathy and subsequent requirement of renal replacement therapy in female diabetic patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:105-9.
34. Purdy L, Hantsch C, Molithic ME, Metzger BE, Phelps R, Dodey S, et al. Effect of pregnancy on the course of renal function in patients with established diabetic nephropathy. XII International Congress in Nephrology. Israel. 1993. Abstrat 598.
35. Paternoster DM, Guerriero A, Paggiro A, Lorenzoni L, Laureti E. Diabetic nephropathy and pregnancy. *Minerva Ginecol* 1995;47:393-9.
36. Atallah C, Saude C, Atallah D, Mansour F. Diabetes and pregnancy. I. Metabolic aspects. *J Med Liban* 1998;46:199-205.
37. Reece EA, Leguizamon G, Homko C. Pregnancy performance and outcome associated with diabetic nephropathy. *Am J Perinatol* 1998;15:413-21.
38. Vinicor F, Golichowski A, Filo R, Smith Ej, Maxwell D. Pregnancy following renal transplantation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984;7:280-4.
39. Redrow M, Cheren L, Elliot J, Mangala J, Mishler RE, Bennett WM, et al. Dialysis in the manegement of pregnant patients with renal insufficiency. *Medicine* 1988;67:199-208.
40. Confortini P, Galanti G, Ancona G, Giongo A, Bruschi E, Lorenzini E. Full term pregnancy and successful delivery in. patients on chronic haemodialysis. *Proc European Dial Transplant Assoc* 1971;18:74-8.
41. Lee H, Searle M. Dialysis, pregnancy and transplantation in the diabetic. *Practical Diabet* 1985;2:47-8.
42. Ogburn PL, Kitzmiller JC, Phillipe M, Gabbe SG, Miodovnik M, Tagatz GE, et al. Pregnancy following renal tranplantation in class T diabetes mellitus. *JAMA* 1986;255:911-5.
43. Tyden G, Brattström C, Björkman U, Landgraf R, Baltzer J, Hillerbrand G, et al. Pregnancy after combined pancreas-kidney transplantation. *Diabetes* 1988;38(Suppl.):43-5.
44. Skannal DG, Miodovnik M, Dundy-Poythress LJ, First MR. Successful pregnancy after combined pancreas-kidney transplantation. A case report and literature review. *Am J Perinatol* 1996;13:383-7.
45. Barrou BM, Gruessner AC, Sutherland DE, Gruessner RW. Pregnancy after pancreas transplantation in the cyclosporine era: report from the International Pancreas Transplan Registry. *Transplantation* 1998;65:524-7.
46. Hayslett JP, Reece EA. Effect of diabetic nephropathy on pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1987;9:344-9.
47. Salvensen DR, Higuera MT, Brudnell JM, Drury PL, Nicolaides KH. Doppler velocimetry and fetal heart rate study in nephropathy diabetics. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1297-303.
48. Wilson TA, Blethen SL, Vallone A, Alenick DS, Nolan P, Katz A, et al. Di George anomaly with renal agenesis in infants of mothers with diabetes. *Am J Med Genet* 1993;47:1078-82.

Recibido: 19 de abril de 2000. Aprobado: 19 de mayo de 2000.

Dr. *Manuel E. Licea Puig*. Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. Cp 10400. *E-mail:luisa @infomed.sld.cu*