

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Cirugía II**



**EVOLUCIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA  
DURANTE LA GESTACIÓN EN PACIENTES  
DIABÉTICAS PREGESTACIONALES Y  
BÚSQUEDA DE FACTORES DE RIESGO.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**  
**PRESENTADA POR**

**María del Rocío Gil Ruiz**

Bajo la dirección de los doctores

Carlos Cortés Valdés  
Julio Ortega Usobiaga

**Madrid, 2011**

**ISBN: 978-84-694-2882-5**

**© María del Rocío Gil Ruiz, 2010**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA II



**EVOLUCIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA DURANTE LA  
GESTACIÓN EN PACIENTES DIABÉTICAS  
PREGESTACIONALES Y BÚSQUEDA DE FACTORES DE  
RIESGO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

M<sup>a</sup> del Rocío Gil Ruiz

Bajo la dirección de los doctores

Carlos Cortés Valdés

Julio Ortega Usobiaga

Madrid, 2010



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA II



**EVOLUCIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA DURANTE LA  
GESTACIÓN EN PACIENTES DIABÉTICAS  
PREGESTACIONALES Y BÚSQUEDA DE FACTORES DE  
RIESGO**

TESIS DOCTORAL

por

M<sup>a</sup> del Rocío Gil Ruiz

Madrid 2010



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA II



**EVOLUCIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA DURANTE LA  
GESTACIÓN EN PACIENTES DIABÉTICAS  
PREGESTACIONALES Y BÚSQUEDA DE FACTORES DE  
RIESGO**

Directores: Dr. Carlos Cortés Valdés

(Departamento de Oftalmología. Hospital G. U. Gregorio Marañón. Madrid)

Dr. Julio Ortega Usobiaga

(Clínica Baviera – Instituto Oftalmológico Europeo. Bilbao)

Tutor: Dr. Manuel Gargallo Fernández

(Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Torre. Madrid)

TESIS DOCTORAL

por

M<sup>a</sup> del Rocío Gil Ruiz

Madrid 2010



D. CARLOS CORTÉS VALDÉS, Profesor Titular de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe del Departamento de Oftalmología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid

CERTIFICA:

Que D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> DEL ROCÍO GIL RUIZ ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a su Tesis Doctoral **“Evolución de la Retinopatía Diabética durante la gestación en pacientes diabéticas pregestacionales y búsqueda de factores de riesgo”**.

Revisado el presente trabajo, quedo conforme con su presentación para ser juzgado, y para que conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente en Madrid en Febrero de dos mil diez.

Fdo.: D. Carlos Cortés Valdés



D. JULIO ORTEGA USOBIAGA, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid y especialista en Oftalmología en la Clínica Baviera – Instituto Oftalmológico Europeo de Bilbao

CERTIFICA:

Que D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> DEL ROCÍO GIL RUIZ ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a su Tesis Doctoral **“Evolución de la Retinopatía Diabética durante la gestación en pacientes diabéticas pregestacionales y búsqueda de factores de riesgo”**.

Revisado el presente trabajo, quedo conforme con su presentación para ser juzgado, y para que conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente en Madrid en Febrero de dos mil diez.

Fdo.: D. Julio Ortega Usobiaga



D. MANUEL GARGALLO FERNÁNDEZ, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza y Adjunto de la Sección de Endocrinología y Nutrición del Hospital Virgen de la Torre de Madrid

CERTIFICA:

Que D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> DEL ROCÍO GIL RUIZ ha realizado bajo mi tutela el trabajo de investigación correspondiente a su Tesis Doctoral **“Evolución de la Retinopatía Diabética durante la gestación en pacientes diabéticas pregestacionales y búsqueda de factores de riesgo”**.

Revisado el presente trabajo, quedo conforme con su presentación para ser juzgado, y para que conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente en Madrid en Febrero de dos mil diez.

Fdo.: D. Manuel Gargallo Fernández



*“A la mujer los números miraron  
y dejáronle una cifra en su regazo:  
y vio salir de aquél un río rojo  
que daba vuelta en espiral al mundo.*

*Extraños signos, casi indescifrables,  
sombreaban sus riberas, y la luna  
siniestramente dibujada en ellos,  
ordenaba los tiempos de marea.*

*Por sus crecidas ella fue creadora  
y los números fríos revelados  
en tibias caras de espantados ojos.*

*Un día de su seno huyóse el río  
y su isla verde florecida de hombres  
quedó desierta y vio crecer el viento”.*

Alfonsina Storni (Tiempo de esterilidad)



*A mis padres, mi mayor orgullo.*



## **AGRADECIMIENTOS.**

El listado de agradecimientos que tendría que acompañar a estas páginas, aparece reducido “injusta e ineludiblemente”, por motivos –como siempre- de economía temporal y, por qué no decirlo, espacial. Su enorme volumen superaría con creces la extensión de éste mi trabajo. Sin embargo, no puedo eludir la mención expresa a todas aquellas personas que en algún momento de mi devenir investigador estuvieron al “pie del cañón”, animando, aconsejando, asesorando y sobre todo “soportando” las inclemencias anejas a un trabajo tan duro como es la gestación de una Tesis doctoral. A todos ellos, a los presentes y a los ausentes, estas páginas aparecen dedicadas.

Gracias con mayúsculas debo al Dr. Julio Ortega. Cada una de las veces que ha revisado mi investigación, sus múltiples consejos –incluso telefónicos- y su inestimable ayuda, personal y humana, lo han erigido en algo más que en el supervisor de mi tesis. Es, sin duda, un amigo.

Al Dr. Carlos Cortés debo el esfuerzo, la paciencia y la confianza que he necesitado –y he de reconocer que en grandes dosis- para que esta investigación fuera una realidad.

A la Unidad de Diabetes y Embarazo del Hospital Gregorio Marañón y en particular a los Doctores Manuel Gargallo y Pilar Pintado he de agradecerles la inestimable –y desinteresada- ayuda que me brindaron desde que comenzó mi aventura investigadora, y que ha sido fundamental para la culminación de mi Tesis doctoral.

Gracias también al Hospital Gregorio Marañón y a la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada. En ellos he pasado, sin duda, los mejores años de mi vida; y a ellos les debo, además, toda mi formación médica e investigadora.

Al Hospital Nuestra Sra. del Prado de Talavera de la Reina, le debo el deseable sosiego y la estabilidad profesional y personal necesaria para impulsar y acelerar el cierre final de las conclusiones de la Tesis. Nadie podría haber encontrado un marco de trabajo más cálido y favorable para ver culminada su Tesis Doctoral.

Y por último, pero no menos importante, he de decir gracias a toda mi familia por su apoyo y cariño constante. A mis padres, a los que les debo todo lo que soy. Las “tacitas” diarias de autoestima de mi madre y las dosis de sistematización en cada uno de los “plannings” de mi padre, junto con el amor incondicional que me demuestran cada día, son los pilares de mi vida. A mis seis hermanos mayores les debo la herencia de sus impagables experiencias vitales y que me brindaron altruístamente: el ánimo que me aportaba Maite durante el café del desayuno, los sabios consejos de Fany, el afán de superación de Macu, la responsabilidad frente a la obligación de Nacho, la protección de Coral y la fuerza incansable de estudio de Antonio. Todos ellos han impregnado mi vida, han supuesto el motor que en muchos momentos necesité, y sin los cuales –no me cabe la menor duda- este trabajo no hubiera visto la luz, ni hoy, ni mañana.

A todos ellos quisiera dedicar el valor que esta tesis tenga como muestra de mi pública gratitud.

**SIGLAS Y ABREVIATURAS UTILIZADAS POR ORDEN  
ALFABÉTICO**



- Ac: anticuerpo.
- AD: fármaco antidiabético.
- ADA: American Diabetes Association (Asociación de Diabetes de Estados Unidos).
- AFG: angiografía fluoresceínica.
- AMIR: anomalías microvasculares intrarretinianas.
- ARA: antagonistas de los receptores de la angiotensina.
- ARP: actividad de la renina plasmática.
- ArV: arrosamiento venoso.
- AV: agudeza visual.
- BHR: barrera hemato-retiniana.
- BUT: Tear Break Up Test (tiempo de rotura de la película lagrimal).
- CA: circunferencia abdominal.
- CAR: características de alto riesgo.
- cm: centímetro.
- DBP: diámetro biparietal.
- DCCT: Diabetes Control and Complications Trial (Ensayo clínico sobre el Control y las Complicaciones de la Diabetes).
- DE: desviación estándar.
- DG: diabetes gestacional.
- dl: decilitro.
- DM: diabetes mellitus.
- DMID: diabetes mellitus insulín dependiente.
- DMNID: diabetes mellitus no insulín dependiente.
- DNA: deoxyribonucleic acid (ácido desoxirribonucleico).
- DPG: diabetes pregestacional.
- DPP: The Diabetes Prevention Program (Programa de Prevención de la Diabetes).
- DPP-4: DiPeptidil Peptidasa 4.
- DR: desprendimiento de retina.
- DRS: Diabetic Retinopathy Study (Estudio de la Retinopatía Diabética).
- DRVS: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (Estudio de la Vitrectomía en la Retinopatía Diabética).
- DV: desprendimiento vítreo.

- DVP: desprendimiento vítreo posterior.
- EB: exudado blando.
- ECA: enzima convertidora de la angiotensina.
- ED: exudado duro.
- EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial (Estudio sobre la Epidemiología de la Diabetes, Intervenciones y Complicaciones).
- EMCNS: edema macular clínicamente no significativo.
- EMCS: edema macular clínicamente significativo.
- EMD: edema macular diabético.
- ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudio del Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética).
- FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Drogas).
- GAD: Glutamic Acid Decarboxylase (Descarboxilasa del Ácido Glutámico).
- GEDE: Grupo Español de Diabetes y Embarazo.
- GH: Growth Hormone (Hormona de Crecimiento).
- GIP: Glucose dependent Inhibitory Peptide.
- GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1.
- gr: gramo.
- h: hora.
- HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicosilada.
- Hg: hemorragia intrarretiniana.
- HP: hemorragia prerretiniana.
- HTA: hipertensión arterial.
- HV: hemorragia vítrea.
- IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.
- IGF-I: insulin-like growth factor I (Factor de Crecimiento Similar a la Insulina-I).
- IGFBP-I: insulin-like growth factor binding protein-I (Proteína Transportadora del Factor de Crecimiento Similar a la Insulina-I).
- IGFBP-3: insulin-like growth factor binding protein-3 (Proteína transportadora del Factor de Crecimiento Similar a la Insulina-3).
- IL: interleucina.
- ILE: interrupción legal del embarazo.

- IMC: índice de masa corporal.
- Kg: kilogramo.
- l: litro.
- LDL: low density lipoprotein (lipoproteína de baja densidad).
- LF: longitud del fémur.
- LOCS III: Lens Opacities Classification System III (Sistema de Clasificación de Opacidades de Cristalino versión III).
- Ma: microaneurisma.
- MAU: microalbuminuria.
- mg: miligramo.
- min: minuto.
- mm Hg: milímetros de mercurio.
- mmol: milimol.
- MOE: motilidad ocular extrínseca.
- MOI: motilidad ocular intrínseca.
- N: tamaño muestral.
- NS: no significativo.
- NV: neovascularización.
- NVE: neovascularización extrapapilar.
- NVP: neovascularización papilar.
- OD: ojo derecho.
- OI: ojo izquierdo.
- p: nivel de significación.
- P<sub>25</sub>: percentil 25.
- P<sub>75</sub>: percentil 75.
- PCR: proteína C reactiva.
- PIO: presión intraocular.
- PFC: panfotocoagulación.
- POM: parálisis oculomotora.
- PP: post-parto.
- PVG: pérdida visual grave.
- PVR: proliferación vítreo-retiniana.

- RD: retinopatía diabética.
- RDNP: retinopatía diabética no proliferativa.
- RDP: retinopatía diabética proliferativa.
- SED: Sociedad Española de Diabetes.
- SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.
- SOG: sobrecarga oral de glucosa a las 2 horas.
- SPI: síndrome pluriglandular inmune.
- TA: tensión arterial.
- Trim: trimestre.
- UKPDS: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (Estudio Prospectivo sobre la Diabetes en el Reino Unido).
- VA CSDM: Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes Mellitus (Estudio Cooperativo de Asuntos de Veteranos en Diabetes Mellitus tipo 2).
- VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (molécula de adhesión de las células endoteliales tipo 1).
- VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular).
- $\mu\text{U} / \text{ml}$ : microunidades / mililitro.
- Vs: versus.
- $\chi^2$ : chi cuadrado.
- %: porcentaje.

# ÍNDICE



<b>1. JUSTIFICACIÓN.</b> .....	<b>7</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1 Diabetes mellitus.</b> .....	<b>15</b>
2.1.1 Concepto de diabetes mellitus: criterios diagnósticos. ....	15
2.1.2 Epidemiología. ....	16
2.1.3 Clasificación.....	17
2.1.4 Patogenia. ....	19
2.1.5 Clínica. ....	19
2.1.6 Diagnóstico y screening (despistaje). ....	20
2.1.7 Esquema terapéutico. ....	21
2.1.8 Complicaciones de la diabetes mellitus. ....	31
<b>2.2 Diabetes mellitus y embarazo.</b> .....	<b>36</b>
2.2.1 Despistaje (screening) de diabetes gestacional.....	36
2.2.2 Recomendaciones en el manejo preconcepcional de pacientes diabéticas. ....	37
2.2.3 Metabolismo hidrocarbonado durante la gestación en pacientes diabéticas. ....	40
2.2.4 Control de las pacientes diabéticas durante el embarazo.....	43
2.2.5 Eficacia y seguridad de los fármacos para la diabetes durante la gestación. ....	44
<b>2.3 Retinopatía diabética.</b> .....	<b>55</b>
2.3.1 Epidemiología. ....	55
2.3.2 Factores de riesgo.....	55
2.3.3 Patogenia. ....	58
2.3.4 Lesiones elementales.....	59
2.3.5 Clasificaciones. ....	61
2.3.6 Métodos de examen clínico. ....	65
2.3.7 Protocolos de seguimiento de la retinopatía diabética.....	66
2.3.8 Tratamiento. ....	68
2.3.9 Ensayos clínicos en retinopatía diabética. ....	69
<b>2.4 Retinopatía diabética y embarazo.</b> .....	<b>92</b>

2.4.1 Cambios oculares en el embarazo.....	93
2.4.2 Fisiopatología de la progresión de la retinopatía diabética durante el embarazo: factores de riesgo.....	95
2.4.3 Control de la retinopatía diabética en la gestación.....	111
2.4.4 Dificultades en el seguimiento oftalmológico de gestantes diabéticas pregestacionales.....	112
2.4.5 Fármacos midriáticos tópicos permitidos durante la gestación.....	113
2.4.6 La retinopatía diabética como criterio para la interrupción legal del embarazo en España.....	115
2.4.7 Tratamiento de la RD en el embarazo.....	118
2.4.8 Futuras perspectivas terapéuticas para la RD durante la gestación.....	122
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>127</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>131</b>
4.1 Diseño del estudio.....	133
4.2 Población a estudiar y marco del estudio.....	133
4.3 Planteamiento metodológico.....	134
4.3.1 Evaluación endocrinológica.....	134
4.3.2 Evaluación obstétrica.....	140
4.3.3 Evaluación oftalmológica.....	141
4.4 Tamaño muestral.....	143
4.5 Variables a medir.....	144
4.6 Técnicas de medida de las variables.....	147
4.7 Métodos estadísticos.....	148
4.7.1 Análisis descriptivo.....	149
4.7.2 Comparación entre dos grupos.....	149
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>151</b>
<b>5.1 Análisis de la evolución de la retinopatía diabética y el edema macular durante el embarazo.....</b>	<b>153</b>
5.1.1 Estudio descriptivo y trimestral de las características oftalmológicas.....	153

5.1.2 Estudio descriptivo y comparativo de la evolución de la retinopatía diabética durante el embarazo. ....	158
5.1.3 Estudio descriptivo de la evolución del edema macular diabético durante el embarazo. ....	168
<b>5.2 Factores predictivos de riesgo oftalmológico. ....</b>	<b>175</b>
<b>5.3 Descripción de la evolución de la retinopatía diabética y el edema macular tras la gestación. ....</b>	<b>190</b>
5.3.1 Estudio descriptivo de las características oftalmológicas. ....	190
5.3.2 Estudio descriptivo de la evolución de la retinopatía diabética tras el parto o aborto. ....	195
5.3.4 Características endocrinológicas y obstétricas de la población que muestra progresión. ....	203
<b>6. DISCUSIÓN. ....</b>	<b>217</b>
6.1 Evolución de la retinopatía diabética y el edema macular durante el embarazo. ....	220
6.2 Factores predictivos de riesgo oftalmológico. ....	227
6.3 Evolución de la retinopatía diabética y el edema macular tras la gestación. ....	242
<b>7. CONCLUSIONES. ....</b>	<b>251</b>
7.1 Evolución de la retinopatía diabética y el edema macular durante el embarazo. ....	253
7.2 Indicadores de riesgo de progresión de retinopatía diabética durante la gestación. ....	254
7.3 Evolución de la retinopatía diabética y el edema macular tras el parto. Características de las pacientes con progresión durante el embarazo. ....	256
<b>APÉNDICE A: LISTA DE TABLAS. ....</b>	<b>259</b>
<b>APÉNDICE B: LISTA DE FIGURAS. ....</b>	<b>267</b>
<b>APÉNDICE C: BIBLIOGRAFÍA POR ORDEN DE APARICIÓN. ....</b>	<b>271</b>
<b>APÉNDICE D: BIBLIOGRAFÍA POR ORDEN ALFABÉTICO. ....</b>	<b>289</b>



## **1. JUSTIFICACIÓN.**



La retinopatía diabética (RD) constituye en la actualidad la primera causa de deficiencia visual y ceguera en adultos entre 25 y 74 años en los países industrializados [1]. El proceso es inicialmente asintomático hasta que las pérdidas visuales son irreversibles. Por ello, el conocimiento de los factores de riesgo, la detección precoz de la retinopatía y un tratamiento adecuado son los únicos medios de los que disponemos para evitar la aparición de complicaciones oculares graves. Diversos estudios multicéntricos, tales como el Diabetic Retinopathy Study (DRS, Estudio de la Retinopatía Diabética) y el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS, Estudio del Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética), concluyen que, con un diagnóstico y tratamiento a tiempo se podría reducir la disminución de agudeza visual (AV) grave hasta un 90% y la ceguera del 50% al 5% [2].

La RD es una patología multifactorial, explicada por diferentes mecanismos patogénicos de tipo vascular, neurodegenerativo, inmunológico y metabólico. Todas estas teorías no son absolutamente independientes, estando interrelacionadas entre ellas y derivándose de estas asociaciones un entramado de múltiples factores de riesgo. Algunas de estas variables son evitables o al menos controlables en cierta medida; por el contrario y desafortunadamente, otras no. Sin embargo todas nos ayudan a conocer qué pacientes tienen un alto riesgo de progresión en la gestación y poder actuar, de este modo, antes de que surjan secuelas visuales irreversibles.

Por otro lado, durante la gravidez suceden cambios fisiológicos a nivel cardiovascular, endocrinológico, hematológico, metabólico e inmunológico, entre otros sistemas, que a pesar de ser meros mecanismos de adaptación para la embarazada, pueden originar la aparición o progresión de la RD materna.

En la actualidad, no se conocen con seguridad todos los factores que afectan a la RD en la población no gestante y mucho menos aún cómo actúa el embarazo sobre la salud visual de las pacientes diabéticas y cuáles son los factores de riesgo de progresión de la RD. Este hecho impide desarrollar una estrategia médica adecuada frente al problema, ya que, conociendo los factores de riesgo de empeoramiento de la RD durante la gestación, podrían diseñarse protocolos dirigidos hacia la prevención primaria,

secundaria y terciaria. Por un lado, se brindaría un adecuado consejo preconcepcional a aquellas pacientes diabéticas en edad fértil con peligro de pérdida visual durante la gestación; se proyectarían las revisiones oftalmológicas necesarias para las pacientes gestantes, aumentando aquéllas en función del riesgo; se aplicaría láser antes de que aparecieran consecuencias visuales irreversibles, o cirugía si ésta fuera necesaria; se podría planificar el parto, tanto la técnica como el momento de éste, para preservar la AV de la madre; y por último, se haría un control post-parto más estrecho a pacientes con mayor compromiso o que hayan sufrido complicaciones durante el embarazo.

Todas estas actuaciones conseguirían disminuir la morbilidad y mortalidad de los recién nacidos y pacientes diabéticas embarazadas, deteniendo así la progresión de la RD. Pero es en el ámbito de la prevención primaria junto al conocimiento de los factores de riesgo donde las medidas obtienen una mayor eficacia.

Las Unidades de Diabetes y Embarazo [3] que existen están formadas por equipos multidisciplinares y desarrollan sus funciones en 2 niveles asistenciales. Por un lado, en atención primaria y especializada extrahospitalaria se encargan de las pacientes con diabetes gestacional. Por otro lado existen unidades hospitalarias, que tratan aquellas pacientes con diabetes gestacional de difícil control y a todas las gestantes con diabetes pregestacional.

Considerando que las mujeres detectan el estado de gravidez tras la primera falta de menstruación, es decir, a la séptima semana, y que en ese período ya se ha cerrado el tubo neural y se ha iniciado la osteogénesis [4], es obvio que una “*Unidad Hospitalaria de Diabetes y Embarazo*” no es suficiente para detener y disminuir el daño que la diabetes ejerce sobre la salud. La normalización de la glucemia tras el diagnóstico del embarazo, sólo podría tratar de prevenir las malformaciones cardíacas. Sería necesaria una “*Unidad de Diabetes y Edad Fértil*” para poder aconsejar correctamente a estas pacientes e informarlas de la importancia y las consecuencias positivas que podrían obtenerse planificando correctamente la gestación. Controlar la glucemia y el resto de factores de riesgo para la progresión de la RD, conocer los fármacos con menor potencial teratógeno, inducción de mitosis y sin capacidad para atravesar la barrera

hemato-placentaria o educar a las pacientes sobre la importancia de realizar exploraciones oftalmológicas regladas a pesar de estar asintomáticas, serían algunos de los puntos a tratar en estas visitas.

Asimismo, el oftalmólogo no sólo tiene influencia sobre la salud visual de la madre diabética, también tiene cierta capacidad para influir en el futuro de esa gestación. El Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) publicó en el año 2005 el protocolo “*Guía asistencial de Diabetes Mellitus y embarazo*”, en el cual queda reflejada la retinopatía diabética proliferativa (RDP) activa y grave, como una de las circunstancias en que la legislación española permite la interrupción legal del embarazo (ILE) independientemente de la semana de gestación, acogiéndose al marco jurídico-penal establecido [3]. En España, el proyecto de ley orgánica de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo de 2009 garantiza el derecho a interrumpir libremente el embarazo a petición de la mujer hasta la semana 14ª de gestación, sin necesidad de opinión médica. De la 14ª a la 22ª semana y de manera excepcional, se permite si existe algún riesgo para la vida o la salud de la embarazada y/o se detectan anomalías fetales, siempre y cuando así conste en un dictamen emitido con anterioridad a la intervención por dos médicos de la especialidad correspondiente, distintos de aquél por quién o bajo cuya dirección se practique el aborto. Se entiende que este apartado incluye cualquier patología física o psíquica que afecte a la madre, incluyendo el riesgo de ceguera por RD. Sin embargo, y a diferencia de su predecesora, esta ley no permite abortar en estos supuestos más allá de la semana 22ª. Desde esta fecha, la legislación sólo consiente la interrupción del embarazo si existen anomalías fetales incompatibles con la vida o enfermedades extremadamente graves e incurables para el feto.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los casos de progresión de RD durante el embarazo ocurren a partir del segundo trimestre de gestación [], parece que la nueva ley del aborto olvida la salud visual de las madres y el derecho que éstas tienen a decidir apostar por su visión y evitar así quedar ciegas para el resto de sus vidas. Esta reflexión propone a la salud ocular y la Oftalmología como “criterio” para modificar la nueva ley del aborto. Además, como no contempla el proyecto de ley la posibilidad de interrumpir el embarazo a pesar de las consecuencias visuales irreversibles, con mayor razón debe

realizarse un estudio estrecho de factores de riesgo preconceptionales y durante la gestación, para aconsejar correctamente como profesionales de la Medicina a las futuras madres.

Esta tesis pretende conocer la influencia que el embarazo ejerce en la RD y poder descubrir algún factor de riesgo de empeoramiento sobre el que poder actuar a nivel de prevención, primaria y secundaria fundamentalmente. Mientras que la mayoría de los estudios publicados muestran un tamaño muestral escaso y son de carácter retrospectivo, esta investigación se diseñó con un seguimiento prospectivo, aumentando el interés estadístico en la búsqueda de posibles asociaciones causa-efecto. La originalidad de esta tesis supuso un inconveniente, dilatando el período de recogida de datos a 4 años, dada la dificultad para poder recopilar un número de pacientes aceptable, a pesar de abarcar un área sanitaria considerablemente extensa. Además, al disponer el Hospital Gregorio Marañón de la Unidad de Diabetes y Embarazo, permitió una comunicación constante con los departamentos de Endocrinología y Obstetricia y el acceso a sus historias clínicas y exploraciones. Por ello, el carácter multidisciplinar de esta investigación brinda un valor añadido, ya que muestra no sólo datos puramente oftalmológicos, acercándose a la paciente diabética gestacional desde un punto de vista general, resultando más enriquecedor para el médico y la paciente.

## **2. INTRODUCCIÓN.**



## 2.1 Diabetes mellitus.

### 2.1.1 Concepto de diabetes mellitus: criterios diagnósticos.

La diabetes mellitus (DM) es la enfermedad plurimetabólica más frecuente en el ser humano. Está ocasionada por un déficit en la secreción de insulina (DM tipo 1) o por una insuficiente captación de glucosa a nivel celular debido a una resistencia a la acción de la insulina (DM tipo 2). Independientemente de su mecanismo patogénico, el resultado sigue siendo un aumento del nivel de glucosa en sangre y en los tejidos intersticiales, y una disminución de éste a nivel celular. Aparte de la alteración en el metabolismo hidrocarbonado, la enfermedad desestabiliza por completo el organismo, afectándose el metabolismo lipídico y proteico. Los criterios diagnósticos de la DM están regidos según el consenso de la American Diabetes Association (ADA, Asociación de Diabetes de Estados Unidos) (ver tabla 1), necesitándose dos determinaciones analíticas por encima de los valores establecidos en días diferentes, salvo casos con clínica evidente de hiperglucemia [6].

CATEGORÍA DIAGNÓSTICA	GLUCEMIA BASAL (MG/ML)	GLUCEMIA AL AZAR (MG/ML)	GLUCEMIA A LAS 2 HORAS DE SOBRECARGA DE GLUCOSA (MG/ML)	HEMOGLOBINA GLICOSILADA
NORMOGLUCEMIA	>60 y <100	----	<140	
INTOLERANCIA A LA GLUCOSA	----	----	≥140 y <200	
GLUCEMIA EN AYUNAS ALTERADA	≥100 y <126	----	----	
DIABETES MELLITUS	≥ 126 *	>200 con síntomas de hiperglucemia	≥ 200 *	≥ 6.5% *

TABLA 1: Criterios diagnósticos de DM [6].

\* En ausencia de clínica evidente de hiperglucemia, los criterios señalados con asterisco deberían confirmarse repitiendo de nuevo el test.

### **2.1.2 Epidemiología.**

La DM es la enfermedad endocrinológica más frecuente, seguida de las alteraciones de la glándula tiroides y de las paratiroides en segundo y tercer puesto respectivamente. La prevalencia de la DM oscila en la población española entre el 6 y el 10%, siendo el 10-15% DM tipo 1 y el 85-90% tipo 2 [7].

La prevalencia ha aumentado en los últimos años y, si tenemos en cuenta el estilo de vida predominante en la actualidad (comida rápida-vida sedentaria-estrés laboral) nada nos puede hacer pensar que este crecimiento vaya a estacionarse. La obesidad, que afecta ya a una tercera parte de la población de los países desarrollados, constituye un gran problema socio-sanitario, llegándose a denominar “la epidemia del siglo XXI”. La asociación entre obesidad abdominal y DM es del todo conocida, siendo un motivo de preocupación para Estados Unidos y Europa [8].

En la actualidad existe un importante avance en el diagnóstico y tratamiento de la DM, mejorando el control de la enfermedad y por lo tanto, aumentando la supervivencia de los pacientes. Disponemos de análogos de la insulina con formas de administración más cómodas (destacan las insulinas inhaladas e incluso se está investigando la posibilidad de crear vacas clonadas y transgénicas capaces de dar leche con un gen precursor de la insulina humana, tal y como ha sido publicado en el mes de abril de 2007 en la prensa), farmacocinéticas más fisiológicas y métodos de automonitorización domiciliar de glucemia más exactos con los que calcular la dosis de insulina exógena necesaria con una mayor precisión. No obstante, no existe el remedio que cure la enfermedad, por lo que el aumento de la supervivencia conlleva un incremento en el número de complicaciones tardías.

La DM y sus complicaciones crónicas son una de las principales amenazas para la salud en el siglo XXI, multiplicándose por 2 el número de diabéticos cada 20 años [2].

La Organización Mundial de la Salud estima que actualmente existen más de 125 millones de diabéticos y lo que es aún más desolador es que esta cifra parece imparable,

esperándose para el año 2025 un aumento del 40% en los países industrializados y del 170% en los subdesarrollados. Es decir, habrá unos 300 millones de diabéticos para ese año [9].

### **2.1.3 Clasificación.**

El Comité de Expertos para el Diagnóstico y la Clasificación de la Diabetes, en 1997, clasificó la diabetes en 4 grandes grupos (ver tabla 2):

- a. DM tipo 1 (antes llamada insulino dependiente o DMID): supone el 10-15% de todos los tipos de diabetes. El paciente tipo es un joven de menos de 30 años, sin predilección por sexo ni peso. Presenta cierta predisposición genética (se manifiesta en ambos gemelos monocigóticos en el 30-40% de los casos) [10] y está ligada a Antígenos de Histocompatibilidad y a otras endocrinopatías (puede formar parte del síndrome pluriglandular inmune o SPI). Existen autoanticuerpos en el 90% de los casos e insulinemia baja. Suele manifestarse clínicamente de manera brusca por medio de una cetoacidosis.
  
- b. DM tipo 2 (antes llamada no insulino dependiente o DMNID): supone el 85-90% de todos los tipos de diabetes. Suele presentarse en mujeres, mayores de 30 años y obesas en el 80% de los casos. Aparece de manera más solapada y en raras ocasiones de manera aguda por medio de un coma hiperosmolar. Tiene una gran predisposición genética, manifestándose en ambos gemelos monocigóticos en el 90% de las ocasiones. La insulinemia es variable, puede haber un déficit relativo o estar realmente alta. No se asocia a otras endocrinopatías, ni a autoanticuerpos.
  
- c. Formas secundarias de diabetes: ligadas a enfermedades del páncreas (hemocromatosis, pancreatitis, fibrosis quística); alteraciones genéticas del receptor de la insulina (diabetes lipoatrófica, resistencia insulínica tipo A); cromosomopatías (síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner); síndromes genéticos (porfirias, síndrome de Laurence Moon Biedl,

síndrome de Prader Willi, corea de Huntington, ataxia de Friedrich, distrofia miotónica de Steinert, síndrome de Wolfram); defectos genéticos de la funcionalidad, que incluye la antigua diabetes tipo MODY (DM tipo 2 de aparición en jóvenes); alteraciones hormonales (acromegalia, feocromocitoma, hipertiroidismo); por el uso de fármacos, como los corticoides, diazóxido, pentamidina, entre otros [6].

- d. Diabetes gestacional (DG): se detecta durante el embarazo y desaparece tras éste. Constituye un marcador de pre-diabetes [3], al incrementar la frecuencia de desarrollo posterior de DM tipo 2 y síndrome metabólico en la madre [7].

1. DIABETES TIPO 1 A. TIPO 1A O INMUNE B. TIPO 1B O IDIOPÁTICA
2. DIABETES TIPO 2
3. OTROS TIPOS ESPECÍFICOS a. Defectos genéticos en la función de la célula beta 1. Tipo MODY (tipos 1, 2 y 3, cromosomas 20, 7 y 12) 2. Por transmisión de DNA mitocondrial b. Defectos genéticos extrapancreáticos: insulino-resistencia tipo A, leprechaunismo c. Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis d. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, feocromocitoma, glucagonoma, hipertiroidismo, somatostatina, aldosteronoma e. Tóxicos o fármacos: glucocorticoides, pentamidina, ácido nicotínico, beta- adrenérgicos, diazóxido, alfa-interferón f. Infecciones congénitas: rubéola congénita, citomegalovirus g. Formas no comunes de diabetes autoinmune h. Síndromes genéticos asociados con diabetes: síndrome de Down, Turner, Klinefelter, Wolfram, Prader-Willi, porfiria, ataxia de Friedrich, corea de Huntington
4. DIABETES GESTACIONAL

TABLA 2: Resumen de la clasificación etiológica de la diabetes según la ADA [7].

#### **2.1.4 Patogenia.**

- a. DM tipo 1: presenta un componente genético (ligado al cromosoma 6, con desequilibrio de ligamiento) y un componente ambiental (se ha barajado la hipótesis infecciosa, con la intervención del coxsackie B4, citomegalovirus o rubéola congénita entre otros; incluso se discute la posibilidad de que sea la introducción, excesivamente temprana en la dieta, de la seroalbúmina de la leche de vaca la que produzca reacción cruzada con los islotes de Langerghans). De la interacción de todos estos posibles agentes patógenos, aparecen focos inflamatorios entre las células de los islotes (linfocitos T activados), y autoanticuerpos, como el anticuerpo (Ac) antiislote, el Ac antiinsulina y el Ac anti GAD (glutamic acid decarboxylase o descarboxilasa del ácido glutámico), disminuyendo por lo tanto la secreción de insulina [6].
  
- b. DM tipo 2: su aparición también se ha asociado a un componente genético (ligado a los cromosomas 11 y 19 fundamentalmente), aunque se ha relacionado asimismo con otros factores, como la obesidad (parece que disminuye tanto el número de receptores de insulina como la afinidad de estos hacia esta hormona), la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia, la edad y el sedentarismo.

#### **2.1.5 Clínica.**

Existe una clínica básica, la tríada de los clásicos derivada de la hiperglucemia, que consta de poliuria-polidipsia-polifagia; a ella se le añadió posteriormente la pérdida de peso.

- a. Sintomatología específica de la DM tipo 1: suele diagnosticarse típicamente durante la infancia o en la juventud, pero puede aparecer en cualquier década de la vida, asociada o no a obesidad. De manera brusca debuta con una cetoacidosis con insulina casi nula, péptido C también bajo y glucagón elevado. Tras este episodio puede comenzar el denominado “período de luna de miel“, en el que las

necesidades de insulina exógena del paciente aún son bajas porque el páncreas todavía conserva algo de funcionalidad [6]. Tras esta fase las necesidades de insulina terminan por estabilizarse.

- b. Sintomatología específica de la DM tipo 2: típicamente son individuos mayores de 30 años y con frecuencia obesos. El diagnóstico suele ser casual puesto que la enfermedad tiene un curso solapado. Raramente se manifiesta en forma de complicación aguda (coma hiperosmolar). Los niveles de insulina en sangre pueden estar elevados o existir un déficit relativo.

### 2.1.6 Diagnóstico y screening (despistaje).

Aunque para diagnosticar la DM bastaría con 2 mediciones patológicas de glucemia basal, o al azar, o de SOG a las 2 horas (SOG), lo ideal sería confirmar un primer valor de glucemia basal (tras ayuno nocturno) con una SOG. Esta comprobación no sería necesaria en casos con sintomatología clara de hiperglucemia, en los que un solo valor elevado al azar sería suficiente para instaurar un tratamiento. Los individuos en los que estaría justificado un cribado, según la Organización Mundial de la Salud, se encuentran enumerados en la tabla 3.

MAYORES DE 45 AÑOS
Hipertensión
Dislipemia
Obesidad
Antecedentes familiares de DM
Antecedentes personales de DG
Antecedentes de partos macrosómicos

TABLA 3: Indicaciones de screening de DM [11].

Por último, en este apartado de diagnóstico, es interesante enumerar los diferentes métodos existentes de control de la glucemia una vez ha sido catalogado al individuo como enfermo:

- a. La glucosuria es la más inexacta de todas, ya que para que se excrete la glucosa en orina se necesitan unos valores de glucemia bastante elevados. Además, el umbral de excreción varía en función de situaciones tales como nefropatías o el embarazo.
- b. La hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) refleja los valores medios de glucosa en sangre cada día, los 3 meses previos. Se aconsejan 2 determinaciones al año en DM tipo 1 y 4 en los pacientes tipo 2. Un valor patológico (>7%) nos indica un mal control en el trimestre previo, pero un valor dentro de los límites no nos asegura que el tratamiento esté siendo eficaz, ya que la media diaria de glucemia puede encubrir picos de hiper o de hipoglucemia.
- c. El mejor método y el más difundido es la realización de un perfil glucémico a lo largo del día a través de la medición de la glucemia capilar. En los pacientes tipo 2 con sólo una determinación al día podría ser suficiente, puesto que la secreción de insulina no es tan variable en 24 horas. Los pacientes con DM tipo 1 deben ser más exhaustivos en las medidas, necesitando al menos 4 determinaciones al día, una antes de cada comida y al acostarse.

### **2.1.7 Esquema terapéutico.**

La base siempre debe ser un adecuado control dietético, con una alimentación no exenta de carbohidratos a pesar de las creencias difundidas. Las recomendaciones son las mismas que para un sujeto no diabético. Los hidratos de carbono deben constituir aproximadamente el 50-60% de los requerimientos energéticos, pero en forma de principios inmediatos de absorción lenta, evitando los azúcares refinados de absorción rápida. Los lípidos deben ser administrados en forma de grasas poliinsaturadas (ricas en dobles enlaces), que son poco aterogénicas, y las proteínas 1gramo/Kilogramo/día [12].

El número de calorías deberá ser inferior en caso de pacientes obesos. Además debe restringirse la sal, consumir abundante fibra y realizar ejercicio físico regularmente.

Partiendo de una buena dieta, el esquema terapéutico sería el siguiente [7]:

- a. DM tipo 1: tratamiento dietético junto con insulino terapia.
- b. DM tipo 2: tratamiento dietético y ejercicio físico. Si con eso no es suficiente el segundo escalón sería añadir un fármaco antidiabético (AD), el tercero asociar varios y como última posibilidad, se probaría con insulinas.

En embarazadas, se recomienda la insulino terapia intensiva mediante inyecciones múltiples de insulina o bombas de infusión constante de insulina [3]. Diferentes ensayos clínicos multicéntricos han demostrado que este sistema resulta eficaz en la prevención a largo plazo de las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes.

Los valores-objetivo a conseguir para alcanzar un buen control glucémico en el adulto con diabetes se enumeran en la tabla 4.

HbA <sub>1c</sub>	< 7.0%
Glucemia capilar preprandial	70-130 mg/dl (3.9-7.2 mmol/l)
Pico postprandial de glucemia capilar	< 180 mg/dl (< 10.0 mmol/l)

TABLA 4: Valores de glucemia recomendados para adultos con DM [13].

### 2.1.7.1 Insulinoterapia.

La secreción de insulina fisiológica tiene dos componentes, uno basal continuo y otro agudo desencadenado por la hiperglucemia. La terapéutica, combinando los diferentes preparados farmacéuticos comercializados, intenta reproducir este patrón funcional.

Desde el descubrimiento de la molécula de la insulina, la insulino terapia ha experimentado un desarrollo importante. Gracias a la tecnología recombinante, al modificar la estructura de la insulina humana, se han comercializado principios químicos con mejor perfil farmacocinético, capaces de simular la secreción endógena [14].

Las insulinas existentes se clasifican según su estructura en [12]:

- a. Insulina humana: de estructura muy semejante a la del ser humano, se fabrica variando ligeramente la insulina del cerdo o con ayuda de bacterias.
- b. Análogos de la insulina: se sintetizan “de novo” en el laboratorio, gracias a la Bioingeniería y a la tecnología recombinante. Presentan diferencias moleculares respecto a la insulina del ser humano, que acortan o retrasan su tiempo de absorción, mejorando así las opciones terapéuticas del paciente y alcanzando más fácilmente un correcto control glucémico

A su vez, según el tiempo que transcurre desde su administración hasta el inicio de su acción, se clasifican en [7] (ver tabla 5):

- a. Ultrarrápidas: en este grupo se encuentran 3 análogos de la insulina, aspart (*Novorapid*®), lispro (*Humalog*®) y glulisina (*Apidra*®). La denominación de ultrarrápidas se debe a que su inicio de acción es más precoz que el de la insulina rápida, pudiendo administrarse de 5 a 15 minutos antes de las comidas. El pico de acción se alcanza a la hora y desaparece el efecto a las 5 horas. La vía de administración es subcutánea. La aspart presenta el aminoácido aspartato en lugar de la prolina en la posición B28. Lispro se obtiene con técnicas de DNA (ácido desoxirribonucleico) recombinante, invirtiendo los residuos B28 y B29. La insulina glulisina es el último análogo de acción ultrarrápida autorizado por la Agencia Europea del Medicamento para su comercialización en la Unión Europea, mostrando características farmacocinéticas similares a los otros 2 análogos.

- b. Rápida: sólo existe la insulina cristalina, también llamada ordinaria, normal, regular o soluble (*Actrapid®*, *Humulina Regular®*). Es la única que, además de la vía de administración subcutánea puede emplear la intravenosa, intramuscular e intraperitoneal. El inicio de acción es a los 30 minutos, su efecto máximo tras 1-3 horas y desaparece a las 6 horas. Es una insulina humana, con una amplia experiencia clínica en su uso.
  
- c. Intermedias: se encuentran la NPH (*Humulina NPH®*, *Insulatard®*) y la NPL (*Humalog NPL®*). Proviene de la insulina rápida, a la que se le han añadido sustancias para enlentecer su efecto. Se administran vía subcutánea, comenzando su acción a la hora de inyectarla, máximo efecto a las 4-8 horas y finaliza a las 12-20 horas. La NPH, también se llama insulina isofánica o protamina, ya que es este último elemento el que se une a la insulina para retrasar su efecto. La NPL o insulina lispro-protamina es un análogo reciente, de estructura semejante a lispro pero de acción intermedia.
  
- d. Prolongadas: en este grupo se encuentran 2 análogos, la insulina glargina (*Lantus®*) y detemir (*Levemir®*). La única vía de administración es la subcutánea, comenzando el efecto a las 3-4 horas, su máxima acción a las 6-8 horas y desaparece tras 24 horas. En la insulina glargina se ha sustituido la prolina 21 de la cadena A por glicina y se han sumado 2 argininas al 30 de la cadena B. Estas modificaciones en la molécula consiguen bajar su solubilidad a pH neutro, formándose microprecipitados tras su inyección y liberándose el principio activo lentamente (24 horas). La insulina detemir presenta una cadena lateral de ácido graso de 14 átomos de carbono unida al residuo B29, el cual se adhiere a la albúmina en el lugar de la inyección retrasando así la liberación de la insulina al torrente sanguíneo. Ninguna de las dos se excreta en la leche materna, pero su uso en la lactancia debe ser individualizado en cada paciente, ya que no existen estudios en este período.
  
- e. Bifásicas: existen insulinas con varios principios activos y propiedades intermedias a las de los componentes. Los preparados comercializados en la

actualidad contienen insulina aspart y NPH (*Novomix®*), insulina regular y NPH (*Humulina®*, *Mixtard®*) y lispro y NPL (*Humalog Mix®*).

ACCIÓN	NOMBRE GENÉRICO	VÍA ADMINISTRACIÓN	INICIO	MÁXIMA ACCIÓN	DURACIÓN
<b>ULTRARRÁPIDA</b>	ASPART *	Subcutánea	20 min	1-3 h	3-5 h
	LISPRO *	Subcutánea	15 min	0.5-1.2 h	4 h
	GLULISINA *	Subcutánea	10-20 min	0.5-1 h	2-5 h
<b>RÁPIDA</b>	REGULAR	Subcutánea Intramuscular Intravenosa Intraperitoneal	30 min	1-3 h	6 h
<b>INTERMEDIA</b>	NPH	Subcutánea	1-2 h	4-8 h	12-20 h
	NPL *	Subcutánea	15 min	4-8 h	12-20 h
<b>PROLONGADA</b>	DETEMIR *	Subcutánea	2-4 h	6-8 h	24 h
	GLARGINA *	Subcutánea	3-4 h	---	24 h
<b>BIFÁSICA</b>	REGULAR + NPH	Subcutánea	30 min	2-8 h	24 h
	ASPART* + NPH	Subcutánea	10-20 min	1-3 h	24 h
	LISPRO* + NPL*	Subcutánea	15 min	1-8 h	24 h

TABLA 5: Características farmacocinéticas de las insulinas [7].

\* Análogos de la insulina. min: minuto. h: hora.

### 2.1.7.2 Antidiabéticos.

Son fármacos capaces de controlar la glucemia al regular los efectos metabólicos de la insulina secretada endógenamente. Se utilizan en la DM tipo 2 una vez que la dieta y el ejercicio físico no han sido suficientes.

Recientemente han surgido dos nuevas familias de fármacos antidiabéticos. Si bien la primera sí se administra por vía oral como el resto de AD, el segundo grupo requiere inyecciones subcutáneas [15]. Estos 2 grupos farmacológicos son:

- a. Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa-4 (DPP-4).
- b. Agonistas del receptor Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1).

Las incretinas son un grupo de hormonas endógenas que se secretan tras la ingesta por las células L del intestino delgado y que actúan sobre las células beta del páncreas, estimulando a su vez la secreción de insulina. Las incretinas más importantes son el GLP-1 y el Glucose dependent Inhibitory Peptide (GIP). Ambas hormonas son degradadas con gran rapidez por la enzima DPP-4 [15].

Por lo tanto, en la actualidad, existen 7 grandes grupos farmacológicos (ver tabla 6):

- a. Sulfonilureas.
- b. Metiglinidas.
- c. Biguanidas.
- d. Inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa intestinal.
- e. Tiazolidindionas.
- f. Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa-4 (DPP-4).
- g. Agonistas del receptor Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1).

<b>GRUPO FARMACOLÓGICO</b>	<b>NOMBRE GENÉRICO</b>	<b>DURACIÓN DE ACCIÓN</b>	<b>METABOLISMO</b>
<b>SULFONILUREAS</b>	CLORPROPAMIDA	24-72 h	Renal
	GLIBENCLAMIDA	18-24 h	Hepático-Renal
	GLICAZIDA	6-15 h	Hepático-Renal
	GLIMEPIRIDA	24 h	Hepático-Renal
	GLIPIZIDA	12-24 h	Hepático-Renal
	GLIQUIDONA	6-12 h	Hepático
	GLISENTIDA	6-12 h	Hepático-Renal
	TOLBUTAMIDA	6-12 h	Hepático
<b>METIGLINIDAS</b>	NATEGLINIDA	3-5 h	Renal
	REPAGLINIDA	4-6 h	Hepático
<b>BIGUANIDAS</b>	BUTFORMINA	12 h	Hepático-Renal
	FENFORMINA	12 h	Hepático-Renal
	METFORMINA	12 h	Hepático-Renal
<b>INHIBIDORES DE <math>\alpha</math>-GLUCOSIDASA INTESTINAL</b>	ACARBOSA	8 h	Hepático-Renal
	MIGLITOL	8 h	Hepático-Renal
<b>TIAZOLIDINDIONAS</b>	PIOGLITAZONA	24 h	Hepático-Renal
	ROSIGLITAZONA	24 h	Hepático-Renal
<b>INHIBIDORES DE LA DPP-4</b>	SITAGLIPTINA	24 h	Renal
	VILDAGLIPTINA	24 h	Hepático-Renal
<b>AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1</b>	EXENATIDE	10 h	Hepático-Renal
	LIRAGLUTIDE	24 h	Hepático-Renal

TABLA 6: Clasificación de los antidiabéticos [15].

### 2.1.7.2.1 Sulfonilureas.

Ejercen su acción aumentando la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas (este efecto es temporal, desapareciendo en unos meses) e incrementando la captación periférica de la glucosa. A largo plazo elevan el número de receptores para la insulina. En este grupo se encuentra la clorpropamida (*Diabinese*®), glibenclamida (*Daonil*®, *Euglucon*®), glicazida (*Diamicron*®), glimepirida (*Amaryl*®), glipizida (*Minodiab*®), gliquidona (*Glurenor*®), glisentida (*Staticum*®), tolbutamida (*Rastinón*®).

Son fármacos de primera elección en individuos no obesos y en obesos no controlados con metformina o en los casos en los que ésta esté contraindicada [16]. The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS, Estudio Prospectivo sobre la Diabetes en el Reino Unido), que posteriormente se detalla, la clorpropamida y la glibenclamida demostraron su eficacia disminuyendo las complicaciones microvasculares de la diabetes [17-19].

Los principales efectos secundarios son las hipoglucemias, que pueden llegar a ser prolongadas y graves y el aumento de peso. En este sentido, la clorpropamida casi no se usa, debido a que su eliminación es exclusivamente renal (en los diabéticos es frecuente algún grado de nefropatía) y al riesgo de hipoglucemias tras intoxicación difíciles de revertir por su larga vida media (24-72 horas) [16].

La tolbutamida, al tener un metabolismo hepático y una vida media de 6 a 12 horas, es de elección en casos con nefropatía diabética. Puede precribirse en pacientes con hepatopatía crónica sin insuficiencia hepática grave, dada su escasa eliminación biliar [16].

#### **2.1.7.2.2 Metiglinidas.**

Su mecanismo de acción es similar al de las sulfonilureas, estimulan la secreción de insulina actuando sobre los mismos receptores pero con un lugar de unión diferente [7]. Alcanzan rápidamente su actividad máxima pero su vida media es corta (3-6 horas).

Presentan los mismos efectos adversos que las sulfonilureas, pero con una menor frecuencia. Al ser más reciente su comercialización, existe una menor experiencia de uso. En este grupo se encuentra la nateglinida (*Starlix*®) y la repaglinida (*Novonorm*®) [16].

#### **2.1.7.2.3 Biguanidas.**

Los principios activos son la metformina (*Dianben*®), butformina y fenformina, destacando la primera al ser la única comercializada en la actualidad. Su mecanismo de acción es extrapancreático. Aumentan la captación periférica de la glucosa, inhiben la neoglucogénesis hepática y disminuyen la absorción intestinal de glucosa. Uno de ellos, la fenformina, también aumenta el número de receptores para la insulina [16]. Asimismo, el estudio UKPDS demostró su eficacia en la reducción de complicaciones micro y macrovasculares en un 30% [17-19].

Presentan cierto efecto anorexígeno por lo que son fármacos de elección en pacientes diabéticos tipo 2 obesos que no se controlan con medidas higiénico-dietéticas. Al no estimular la secreción de insulina no suelen generar hipoglucemias por sí solas como efecto secundario, aunque sí pueden ser responsables de molestias gastrointestinales y episodios de acidosis láctica, esta última por parte de la fenformina [16].

#### **2.1.7.2.4 Inhibidores de la $\alpha$ -glucosidasa intestinal.**

En este grupo se encuentran la acarbosa (*Glucobay*®) y el miglitol (*Diastabol*®). Inhiben las enzimas intestinales que desdoblan los disacáridos en monosacáridos, retrasando el paso de glucosa a través de la barrera entérica. Por ello, reducen el pico de

glucemia tras las comidas y son los fármacos de elección en pacientes diabéticos tipo 2 con hiperglucemia postprandial intensa y glucemia basal moderada [16].

Pueden ser responsables de dolor abdominal, diarrea y flatulencia como efectos secundarios [7]. No generan hipoglucemias ni aumento de peso por sí solos, pero sí en asociación con insulinas e hipoglucemiantes orales, necesitando en este caso un monosacárido como la glucosa, ya que la sacarosa tiene su absorción retrasada.

#### **2.1.7.2.5 Tiazolidindionas.**

Actúan disminuyendo la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado, reduciendo la neoglucogénesis hepática y aumentando la captación periférica de glucosa. Como efecto adverso pueden generar edemas en extremidades inferiores, molestias digestivas y cefaleas ocasionales [16]. La pioglitazona (*Actos*®) y la rosiglitazona (*Avandia*®) se encuentran en este grupo.

#### **2.1.7.2.6 Inhibidores de la DPP-4.**

Estos fármacos consiguen al inhibir la enzima DPP-4, aumentar los niveles postprandiales de GLP-1 y GIP, además de disminuir la resistencia a la insulina y los niveles de triglicéridos, entre otras acciones [15].

Están comercializados la sitagliptina (*Januvia*®) y la vildagliptina (*Galvus*®). Se autorizó su uso en nuestro país en el año 2008, en terapia combinada con metformina, tiazolidindionas o sulfonilureas en pacientes con DM tipo 2, en los casos en que la dieta y el ejercicio físico junto con dichos fármacos no hayan logrado un control glucémico adecuado. La sitagliptina también puede utilizarse en monoterapia [15].

Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, rinorrea, irritación de garganta, molestias abdominales y diarrea [15].

#### **2.1.7.2.7 Agonistas del receptor GLP-1.**

Al unirse a los receptores GLP-1 de las células beta del páncreas, estimulan la secreción de insulina por el organismo. De administración subcutánea, en la actualidad sólo está comercializado en España el exenatide (*Byetta*®). La Food and Drug Administration (FDA, Administración de Alimentos y Drogas) ha autorizado la venta de liraglutide (*Victoza*®) en Estados Unidos, en enero de 2010. El primero de ellos puede administrarse en combinación con sulfonilureas y/o metformina [15].

Los efectos secundarios más comunes son náuseas, vómitos y cefaleas [15].

#### **2.1.8 Complicaciones de la diabetes mellitus.**

La diabetes es una enfermedad crónica que requiere continuos cuidados médicos, con una amplia población mundial afectada y múltiples complicaciones que generan unos costes sanitarios elevados. Todo esto ha convertido a la DM y sus complicaciones en una de las prioridades para las organizaciones mundiales sanitarias en el siglo XXI [7].

Sin pretender hacer una descripción pormenorizada de las diferentes complicaciones, se enumeran a continuación:

- a. Enfermedad cardiovascular: constituye la causa principal de morbi-mortalidad en individuos diabéticos, siendo responsable de la mayoría de los costes directos e indirectos sanitarios. La ADA defiende el control de la tensión arterial (TA) y lipidemia, utilización de fármacos antiagregantes, abandono del hábito tabáquico y screening y tratamiento de la insuficiencia coronaria como medidas preventivas [13].
- b. RD: es la complicación microvascular más frecuente de la DM [3].
- c. Nefropatía diabética: se define como toda afección renal en el paciente diagnosticado de DM, que presenta una proteinuria superior a 300

miligramos/día en ausencia de otra patología en el riñón [20]. Es la primera causa de enfermedad renal terminal en los países occidentales. De hecho, el 35% de los pacientes con DM tipo 1 y el 10% de los diabéticos tipo 2 desarrollarán algún grado de nefropatía a lo largo de la vida [16].

- d. Neuropatía diabética: incluye un conjunto heterogéneo de patologías neurológicas con un amplio abanico de manifestaciones clínicas. La polineuropatía distal simétrica (que afecta a extremidades inferiores y es de naturaleza sensitivo-motora) y la neuropatía diabética autónoma son las más frecuentes [13].
- e. Pie diabético: con este término se incluyen un espectro de lesiones típicas en los pies, que van desde alteraciones isquémicas incipientes, lesiones ungueales y úlceras neuropáticas, hasta la necrosis invasiva con infección seguida de amputación [21]. Sus causas pueden ser la neuropatía diabética y/o enfermedad arterial periférica [13].

### **2.1.9 Impacto sanitario y económico de las intervenciones para la DM.**

En una época en la que los recursos económicos son limitados y escasos, están más que justificados los estudios financieros que intentan distribuir el capital del que dispone la sociedad para conseguir el mayor beneficio al conjunto de la población. En este sentido, en el año 2000 se publicó una revisión de los datos de coste y beneficio de 17 intervenciones para la DM, procedentes de estudios empíricos en poblaciones experimentales o estudios de poblaciones simuladas con fórmulas o programas informáticos [22].

Las intervenciones a estudiar fueron: control oftalmológico, cuidado pre-concepcional, prevención de la nefropatía diabética, mejora del control glucémico, programas para el manejo de la DM dirigido a la población, entrenamiento para la DM de carácter individual, terapia médica nutricional, auto-control de la glucemia, cuidado del pie diabético, control de presión arterial, abandono del hábito tabáquico, control lipídico,

ejercicio físico, pérdida de peso, medidas de HbA<sub>1c</sub>, vacunación contra el virus de la gripe y contra el neumococo.

El análisis estratificó las 17 medidas sanitarias según su impacto económico en 5 categorías:

- a. Relación coste-beneficio positiva: al menos un estudio controlado, comparando pacientes en tratamiento versus control, o un análisis en una población simulada demuestra que los beneficios obtenidos superan a los costes de la intervención.
- b. Relación coste-efectividad positiva: al menos un estudio controlado o un análisis en población simulada muestra beneficios cuyos costes no superan los de medidas equivalentes y aceptadas universalmente para otras enfermedades. O dicho de otro modo, que los gastos no superen los 25000 dólares por año de vida.
- c. Posible relación coste-efectividad positiva: al menos 3 estudios independientes fracasaron a la hora de identificar por completo los costes o beneficios de las medidas sanitarias, por lo que no se puede concluir con certeza la utilidad de la intervención.
- d. Relación coste-efectividad negativa: los costes de los beneficios superan a los de beneficios equivalentes generados por medidas sanitarias aceptadas universalmente para otras enfermedades.
- e. Relación coste-beneficio desconocida: existen menos de 3 estudios y ninguno de ellos está randomizado y controlado.

Los resultados de la revisión están ordenados según la categoría de impacto económico en la tabla 7, alcanzando sólo 2 medidas el más alto nivel de rentabilidad: el control oftalmológico y el cuidado pre-concepcional.

<b>IMPACTO SANITARIO</b>	<b>INTERVENCIÓN SANITARIA</b>
<b>RELACIÓN COSTE-BENEFICIO POSITIVA</b>	Control oftalmológico
	Cuidado pre-concepcional
<b>RELACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD POSITIVA</b>	Prevención de la nefropatía diabética en DM tipo 1
	Mejora del control glucémico
<b>POSIBLE RELACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD POSITIVA</b>	Prevención de la nefropatía diabética en DM tipo 2
	Programas para el manejo de la DM dirigido a la población
<b>RELACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD NEGATIVA</b>	Ninguna
<b>RELACIÓN COSTE-BENEFICIO DESCONOCIDA</b>	Entrenamiento para la DM de carácter individual
	Terapia médica nutricional
	Auto-control de la glucemia
	Cuidado del pie diabético
	Control de la presión arterial
	Programas de abandono del tabaquismo
	Control lipídico
	Ejercicio físico
	Pérdida de peso
	Medidas de la HbA <sub>1c</sub>
	Vacunación contra el virus de la gripe
	Vacunación contra el neumococo

TABLA 7: Clasificación de las intervenciones sanitarias para la diabetes según su impacto sanitario [22].

La intervención para la DM que presenta un mayor número de estudios económicos es el cuidado ocular. Los programas de screening y tratamiento de la RD han demostrado conseguir unos beneficios que superan ampliamente los gastos. La relación coste-beneficio sería positiva para los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 sin insulino-terapia y en los tipo 2 que sí requieran insulina alcanzaría niveles de coste-efectividad. Por todo ello, tanto desde el punto de vista médico como económico, los programas de cribado y tratamiento de la RD están justificados [22].

El cuidado pre-concepcional de las pacientes diabéticas tiene como objetivo reducir la incidencia de malformaciones fetales y de abortos e incluiría tanto educación diabetológica como entrenamiento para la insulino-terapia intensiva. Estos programas se añadirían a los ya estandarizados para el cuidado prenatal en población sana. Según esta revisión del año 2000 [22], la medida resulta altamente atractiva para la sociedad, que en último lugar sufragaría los costes de la descendencia con malformaciones; e incluso para las aseguradoras de Estados Unidos, aunque éstas sólo se responsabilizan de los gastos acumulados durante el embarazo y de la hospitalización inicial de la madre y el recién nacido, pero no de los gastos a largo plazo.

En conclusión, aunque cualquier medida sanitaria merece la pena para la población diabética, dado el carácter limitado de los recursos económicos invertidos en salud, es interesante poner en práctica en primer lugar las intervenciones que realmente han demostrado una relación coste-beneficio o coste-efectividad elevada.

#### **2.1.10 Estrategias para mejorar los cuidados para la diabetes mellitus.**

La puesta en marcha de los protocolos de cuidado sanitario para los pacientes diabéticos ha demostrado que estos son insuficientes y así lo reflejan las cifras. De la población de pacientes diabéticos adultos, sólo el 37% mantienen una HbA<sub>1c</sub> inferior al 7%; el 36% consiguen una TA por debajo de 130/80 milímetros de mercurio (mm Hg) y sólo el 48% no supera los 200 mg/dl de colesterol-LDL (low density lipoprotein). Y lo que es más alarmante: únicamente el 7.3% de los diabéticos adultos alcanzan los 3 objetivos anteriores.

Por todo ello, la ADA publicó en el 2008 diferentes estrategias para perfeccionar el cuidado de la población diabética: mejorar la educación dirigida al profesional sanitario en relación a protocolos, perfeccionar la enseñanza para el auto-control de la DM y mejorar así la adhesión al tratamiento, crear guías prácticas clínicas, instaurar sistemas de notificación automatizados o no para el paciente y el médico y organizar programas de mejora de calidad entre otras medidas [13].

## **2.2 Diabetes mellitus y embarazo.**

La alteración metabólica más frecuente en el embarazo es sin lugar a dudas la DM. Dependiendo del momento de aparición de la patología en relación a la gestación, se clasifica en diabetes pregestacional (DPG) o DG. Aunque los valores oscilan en función de la población estudiada y los criterios diagnósticos utilizados, aproximadamente el 1% de todas las mujeres embarazadas presenta DPG y hasta un 12% DG [3]. Dicho de otra forma, de todos los embarazos complicados con diabetes, aproximadamente el 90% son DG y el resto DPG [23].

### **2.2.1 Despistaje (screening) de diabetes gestacional.**

El cribado se realiza mediante el test de O'Sullivan (sobrecarga con 50 gramos de glucosa oral y determinación de la glucemia tras 1 hora de reposo), como mínimo una vez a lo largo del embarazo, dependiendo de la existencia o no de factores de riesgo de DG [3].

- a. En el primer trimestre de gestación se realiza sólo a embarazadas de alto riesgo, es decir, mujeres mayores de 35 años, obesas, con antecedentes de primer grado de diabetes o antecedentes personales de DG.

- b. El segundo trimestre, concretamente entre las semanas 24 y 28 de gestación, es el momento del despistaje universal, aplicándose a todas las embarazadas no diagnosticadas previamente (independientemente de su nivel de riesgo).
- c. En el tercer trimestre se efectuará el test de O'Sullivan a las pacientes que no hayan sido estudiadas previamente. En aquellas en las que el screening resultara negativo pero posteriormente hayan desarrollado complicaciones características de la DG (macrosomía o polihidramnios) se les realizará directamente una SOG.

En el caso de que la prueba de cribado sea positiva ( $> 140$  mg/dl), se ha de confirmar el resultado con una SOG con 100 gramos (gr) y determinaciones seriadas de glucemia basal, a la hora, dos y tres horas (valores normales hasta 105, 190, 165 y 145 mg/dl respectivamente). Dos o más valores positivos son diagnósticos de DG.

### **2.2.2 Recomendaciones en el manejo preconcepcional de pacientes diabéticas.**

La ADA publicó en el 2008 diferentes protocolos de actuación en DM y en determinados sectores de la población, destacando el manejo preconcepcional.

Las recomendaciones de la ADA [13] para las pacientes diabéticas pregestacionales son las siguientes:

- a. Los valores de HbA<sub>1c</sub> deberían estar lo más cerca posible de la normalidad ( $<7.0\%$ ) antes de intentar la concepción.
- b. Todas las mujeres diabéticas en edad fértil deberían conocer la necesidad de conseguir un buen control glucémico antes de la gestación y participar en programas de planificación familiar.
- c. Las pacientes diabéticas que contemplen la idea de la gestación deberían estar evaluadas, y tratadas si fuera necesario, a nivel oftalmológico, nefrológico, neurológico y cardiovascular.

- d. La medicación que utilizan las pacientes con DM debe ser evaluada de manera minuciosa antes de la gestación y eliminar aquellas que estén contraindicadas o no recomendadas, tales como las estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) o la mayoría de los AD, entre otros fármacos.

Sin llegar a mostrar grandes diferencias con la ADA, el GEDE ha propuesto las siguientes medidas para un correcto manejo preconcepcional en pacientes diabéticas [3]:

- a. Informar a la futura gestante y a su pareja acerca de la importancia de valorar la situación de la DM materna para detectar posibles contraindicaciones de un embarazo y la necesidad de una participación activa por parte de ambos para conseguir unos objetivos pregestacionales previos a la planificación familiar.
- b. Advertirles sobre la mutua repercusión entre DM y embarazo, informando de las posibles complicaciones materno-fetales y los medios para prevenirlas.
- c. Notificar a la pareja las situaciones que harían desaconsejable la gestación (ver tabla 8).
- d. Valoración de las complicaciones de la DM y patologías asociadas, tales como la RD, nefropatía, neuropatía, macroangiopatía, tiroidopatía, HTA, dislipemia, obesidad y otras enfermedades autoinmunes (estas últimas si existen datos clínicos de sospecha).
- e. Conseguir un correcto control metabólico antes de planear la concepción, buscando una HbA<sub>1c</sub> ideal inferior o igual a la media + 2 desviaciones estándar (DE), intentando no sobrepasar nunca la media + 4 DE. Para ello disponemos de diferentes métodos de instrucción diabetológica, regímenes dietéticos y de ejercicio físico, intensificación de la frecuencia del autocontrol glucémico

(instalando métodos de lectura instrumental como los glucómetros) y técnicas de insulino terapia intensiva.

- f. Control de los fármacos que tome la futura gestante, suspendiendo aquellos que no sean seguros durante el embarazo.
- g. Administrar suplementos nutricionales, tales como yodo y ácido fólico.
- h. Realizar una evaluación ginecológica previa a la gestación.

Niveles de HbA <sub>1c</sub> > media + 7 DE
Nefropatía grave (creatinina plasmática > 2 mg/dl o proteinuria > 3 g/24 horas y/o HTA de difícil control)
Cardiopatía isquémica
Retinopatía proliferativa grave con mal pronóstico visual
Neuropatía autonómica grave

TABLA 8: Situaciones que harían desaconsejable la gestación según el GEDE [3].

Las principales finalidades de estas recomendaciones pregestacionales son determinar el riesgo que conlleva una gestación en función de las complicaciones maternas secundarias a la DM y reducir tanto las complicaciones maternas como para el feto-neonato. Existen 5 estudios no randomizados que comparan la incidencia de malformaciones fetales en la descendencia de mujeres diabéticas que habían participado en programas de cuidado preconcepcional frente a mujeres que habían iniciado un manejo intensivo de la diabetes tras haberse detectado el embarazo. En el primer grupo, más del 80% de las pacientes lograron alcanzar los valores de glucemia objetivo antes de la gestación. En todos los estudios la incidencia de malformaciones fue inferior en el grupo que había sido sometido a un control previo (del 1.0-1.7% versus 1.4-10.9% de los recién nacidos) [13].

### **2.2.3 Metabolismo hidrocarbonado durante la gestación en pacientes diabéticas.**

Mantener un buen control glucémico en los pacientes diabéticos es complejo, pero lo es aún más acompañado de un factor desestabilizador como es el embarazo. En este período de la vida las necesidades de insulina exógena para la madre se modifican, existe una intensa perturbación hormonal y una predisposición a la transferencia de glucosa al feto, nutriente básico para el crecimiento de éste. En la gestación, fisiológicamente existe un descenso de la glucemia materna en ayunas y un aumento de ésta postprandial, mientras que la insulina en líneas generales sufre un incremento en el período de ayuno y tras las comidas [24].

Se estima que durante el primer trimestre del embarazo, la dosis de insulina necesaria para las pacientes diabéticas se reduce, en promedio, un 10% respecto a la dosis pregestacional requerida. Esto se debe a la tendencia al paso de glucosa de la madre al feto, que junto con la propensión a las náuseas y vómitos, genera una glucemia inestable y secundariamente incrementa el riesgo de hipoglucemias nocturnas e hiperglucemias postprandiales [24].

Desde el inicio del embarazo la sensibilidad a la insulina se va reduciendo progresivamente, hasta alcanzar la mitad de su valor en el noveno mes. Este incremento de la resistencia se debe a las hormonas secretadas por la unidad fetoplacentaria (estrógenos, progesterona, hormona lactógeno placentaria y la gonadotropina coriónica humana) que favorecen la hiperglucemia postprandial para reforzar el movimiento de hidratos de carbono al feto. Además, al ser la insulinoresistencia más patente en el músculo esquelético que en el tejido adiposo, el organismo de la madre tiende a la síntesis de lípidos y al anabolismo.

En el segundo y tercer trimestre, los requerimientos de insulina exógena se incrementan debido al aumento de la resistencia a ésta. En el último mes de embarazo, disminuye la dosis necesaria en un 20-30%, sobre todo durante la noche, ya que es en este momento en el que el feto se abastece de los nutrientes necesarios para finalizar su crecimiento intraútero.

Al final del embarazo, en los períodos de ayuno, la madre se nutre de los productos de la lipólisis que ocurre en el tejido graso, mientras que el feto continúa recibiendo glucosa a través de la placenta mediante difusión facilitada.

De forma general, durante el período de gravidez, la paciente diabética presenta una mayor demanda de insulina de acción corta antes de cada comida y la necesidad de optimizar la dosis de insulina de acción intermedia para conseguir una glucemia basal constante y dentro de unos límites aceptables [24]. En el post-parto inmediato, los requerimientos de insulina descienden, por lo que es preciso reducir la dosis diaria aproximadamente a un 50% de la que se empleaba en el tercer trimestre, manteniendo en este período una estrecha monitorización del control glucémico [3].

Por todo lo anteriormente comentado, se concluye que la insulina y la glucosa son las responsables del crecimiento fetal y por ello, cualquier alteración en su equilibrio, como ocurre en la diabetes, puede generar múltiples complicaciones neonatales y perinatales.

Las hipoglucemias nocturnas, más frecuentes en el embarazo, pueden desencadenar crisis convulsivas, coma o la muerte en el peor de los casos [25]. Por otro lado, las hiperglucemias postprandiales, mayores en este período, y los intentos por conseguir que la glucemia se normalice, pueden aumentar el riesgo de macrosomía y cesáreas necesarias de manera secundaria, empeoramiento de la RD e hiperbilirrubinemia, hipocalcemia y policitemia en el feto [23]. The Diabetes in Early Pregnancy Study llegó a la conclusión de que la glucemia en el tercer trimestre era el indicador más potente del percentil del peso del recién nacido [26], por lo que la glucemia elevada y mal controlada en la pacientes diabéticas incrementaba el riesgo de macrosomía.

Sobre el nivel de glucosa en sangre recomendable en pacientes diabéticas durante el embarazo existen corrientes diferentes. En principio, cuanto más se alejen los niveles de la hiperglucemia, menor será el riesgo de complicaciones perinatales. Por ello, se ha propuesto una HbA<sub>1c</sub> con valores entre 4.4 y 5.6% para conseguir una gestación saludable [27], mejor que el límite máximo de 6.5% como se preponderaba hasta ahora.

Sin embargo, cuanto más estricto sea el tratamiento para la diabetes, mayor será el riesgo de hipoglucemias, ya de por sí frecuentes en el embarazo, por lo que se ha de ser conservador a la hora de escoger el valor umbral para cada paciente. En la tabla 9 se reflejan los valores límite de glucemia y de HbA<sub>1c</sub> para disminuir al máximo el riesgo de complicaciones fetales.

GLUCEMIA	HbA <sub>1c</sub>	COMPLICACIONES EVITABLES
< 100 mg/ dl		Macrosomía
< 110 mg/ dl		Mortinatos Retraso en la maduración pulmonar Complicaciones metabólicas
< 140 mg/ dl	< 13%	Malformaciones congénitas
< 160 mg/ dl	< 12%	Aborto espontáneo

TABLA 9: Umbral de glucemia para la prevención de complicaciones fetales en embarazos de pacientes diabéticas [28].

Uno de los mayores problemas de las pacientes diabéticas en la gestación es el peligro de malformaciones congénitas. No sólo el riesgo es mayor, además son la causa fundamental de mortalidad y morbilidad seria en hijos y madres diabéticas [29]. El porcentaje de malformaciones en pacientes no diabéticas es del 3.7%, ascendiendo hasta el 6-10% en DG y al 16.8% en diabéticas pregestacionales [30]. Incluso, en un estudio del área sanitaria del noroeste de Inglaterra se ha descrito un riesgo en DPG 5 veces mayor de mortinatos y 10 veces mayor de malformaciones congénitas, respecto a la población no diabética [29]. Diversos estudios experimentales sugieren que la

hiperglucemia es el mayor factor teratógeno en embarazos complicados con diabetes, aunque pueden existir también otras variables que afecten al feto. Por ello, mejorando el control glucémico podrían disminuir dichos porcentajes [31], y secundariamente la morbi-mortalidad.

Respecto al riesgo de malformaciones congénitas en la DG, hay autores que defienden la idea de que ese alto porcentaje se deba a un defecto en la clasificación. Es decir, un alto porcentaje de pacientes con DG realmente son DM tipo 2 aún no diagnosticadas [32].

#### **2.2.4 Control de las pacientes diabéticas durante el embarazo.**

El GEDE en su “*Guía Asistencial*” propone una serie de medidas para las gestantes diabéticas y conseguir, de este modo, un embarazo con las mínimas complicaciones [3].

- a. Control endocrinológico: las embarazadas diabéticas han de seguir un control estricto metabólico, de su peso y HbA<sub>1c</sub> como mínimo, intensificando la frecuencia de autocontrol glucémico. Es recomendable una adecuada educación diabetológica, suspender los AD si fuera ése el caso, e introducir programas de insulino-terapia que consigan mantener los niveles de glucemia más estables, sin olvidar el tratamiento nutricional y el ejercicio físico saludable adaptado a la nueva situación de la mujer [3]. Los objetivos glucémicos recomendados se enumeran en la tabla 10.
- b. Además del protocolo de estudio obstétrico estándar, deben estudiarse con mayor detenimiento la existencia de posibles malformaciones fetales, al ser el riesgo mayor. En aquellas pacientes que además presenten otros factores de riesgo de malformación (ver tabla 11), sería recomendable realizar una segunda ecografía entre las 14<sup>a</sup>-16<sup>a</sup> semanas. El riesgo de cromosomopatías en pacientes diabéticas es idéntico al de la población general.
- c. Control oftalmológico trimestral con fundus-escopia, fotocoagulando con láser si fuera necesario.

- d. Control nefrológico con determinaciones trimestrales de microalbuminuria (MAU).

Glucemia basal	70-95 mg/dl
Glucemia post-prandial (1 hora)	90-140 mg/dl
HbA <sub>1c</sub>	Media $\pm$ 2 DE
Cetonuria e hipoglucemia	Ausentes

TABLA 10: Control metabólico recomendado para la DM durante la gestación según el GEDE [3].

Obesidad
HbA <sub>1c</sub> > media + 7 DE en el primer trimestre
Biometría embrio-fetal por debajo de la media
Hidramnios
Cetoacidosis
Nefropatía diabética grave

TABLA 11: Factores de riesgo de malformaciones fetales [3].

### 2.2.5 Eficacia y seguridad de los fármacos para la diabetes durante la gestación.

Tras conocer los cambios metabólicos que experimenta una gestante es necesario afirmar que ajustar el tratamiento para la diabetes en las pacientes embarazadas es complicado, aunque conseguir este objetivo es básico para preservar una buena salud materno-fetal. Con las insulinas humanas es difícil llegar a alcanzarlo, pero con la aparición de los nuevos análogos, que han demostrado ser más eficaces en pacientes con DM, se abrió un nuevo camino esperanzador para las gestantes.

Los análogos de la insulina consiguen descender la glucemia, la HbA<sub>1c</sub>, los picos de glucemia postprandial y prácticamente eliminar los episodios de hipoglucemia, sobre todo nocturna. Pero estos datos se habían conseguido en ensayos clínicos con pacientes diabéticas no embarazadas, por lo que extrapolar dichas referencias sobre la eficacia es arriesgado. Además, aparecen las incógnitas de su posible potencial teratógeno, embriotóxico, inmunógeno, capacidad de atravesar la barrera hemato-placentaria y posible inducción de mitosis celular [24].

La FDA es la agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de productos biológicos, suplementos alimenticios, cosméticos, aparatos médicos, productos hemáticos, alimentos y medicamentos (estos dos últimos, para seres humanos y animales). Regula la comercialización de los fármacos, atestiguando la seguridad para los consumidores y la eficacia de los principios activos. La FDA requiere que cada nuevo medicamento supere las 4 fases que componen el ensayo clínico de seguridad y eficacia. La tercera fase es un paso primordial en la venta futura de una sustancia química, realizándose pruebas en unos 1000 a 3000 pacientes y deteniéndose la investigación al surgir efectos adversos relevantes.

Este organismo ha diseñado unas categorías de seguridad en función del riesgo que haya mostrado el fármaco (ver tabla 12). Existen 5 niveles [33]:

- a. Categoría A: los estudios controlados no han demostrado riesgos.
- b. Categoría B: no existen pruebas de riesgo en la especie humana.
- c. Categoría C: no se puede descartar la existencia de riesgo.
- d. Categoría D: existen evidencias de riesgo para el feto humano. Su uso en la embarazada está justificado cuando exista riesgo vital, o no se puedan prescribir fármacos más seguros o son ineficaces.
- e. Categoría X: los estudios en animales o humanos han demostrado alteraciones fetales o existen evidencias de riesgo fetal basándose en la experiencia humana, o ambas, sobrepasando claramente el riesgo a cualquier beneficio. Contraindicados en el embarazo.

Dentro de los fármacos utilizados con frecuencia en la población diabética, las estatinas y los IECA son categoría X mientras que los ARA presentan categoría C en el primer trimestre y D en el último trimestre.

En la actualidad todas las insulinas, tanto humanas como los análogos, son fármacos categoría B de seguridad según la FDA. Además, es importante señalar que la seguridad y eficacia del uso de análogos durante la gestación aún no han sido confirmadas en ensayos clínicos apropiados, disponiendo sólo de estudios observacionales y ensayos clínicos de pequeño tamaño muestral, que no han señalado ningún efecto adverso del que preocuparse [25].

Pero cada vez sabemos más del arsenal terapéutico para la DM. Incluso los AD, que clásicamente fueron desterrados de los protocolos de tratamiento para las gestantes por su potencial teratógeno, han vuelto a adquirir un papel importante en pacientes con DM tipo 2 y DG, gracias a las evidencias actuales que defienden que estos sean reexaminados [34].

CATEGORÍA	RIESGOS
A	<p>Los estudios controlados realizados en mujeres embarazadas no han demostrado un aumento en el riesgo de anomalías fetales en ningún trimestre del embarazo. Pueden prescribirse en cualquier trimestre del embarazo, ya que la posibilidad de daño fetal parece remota.</p> <p>El número de fármacos incluidos en esta categoría es muy bajo al no poder garantizarse que no aparezcan efectos nocivos.</p>
B	<p>Los estudios realizados en animales no han demostrado riesgo fetal, pero no hay estudios adecuados, ni bien controlados, en mujeres embarazadas; o bien los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero los estudios realizados en mujeres embarazadas no han podido demostrar riesgo sobre el feto en ningún trimestre del embarazo.</p> <p>En este grupo se incluyen los fármacos sobre los que no existe evidencia de riesgo fetal. El uso de estos medicamentos se acepta, generalmente, durante el embarazo.</p>
C	<p>Los estudios realizados en animales han demostrado efectos adversos en el feto, pero no hay estudios adecuados, ni bien controlados, en mujeres embarazadas; o bien no se han realizado estudios en animales, ni existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Estos medicamentos deben ser administrados solamente si el posible beneficio deseado justifica el riesgo potencial en el feto.</p>
D	<p>Los estudios controlados y observacionales realizados en mujeres embarazadas han demostrado un riesgo para el feto. Sin embargo, el beneficio de su uso en mujeres embarazadas puede aceptarse a pesar del riesgo.</p> <p>Por ejemplo, si la vida del paciente está en riesgo o en enfermedades graves para las cuales los medicamentos más seguros no pueden usarse o son inefectivos.</p>
X	<p>Los estudios controlados y observacionales realizados en animales o en mujeres embarazadas han demostrado una clara evidencia de anomalías o riesgo para el feto. El riesgo de la utilización del medicamento en la mujer embarazada sobrepasa claramente cualquier posible beneficio.</p> <p>El medicamento está contraindicado en la mujer que está o que puede quedar embarazada.</p>

TABLA 12: Clasificación de riesgos reproductivos de los fármacos según la FDA [33].

### 2.2.5.1 Insulinas.

Al existir una mayor evidencia científica de la seguridad y eficacia de las insulinas en el embarazo frente a los AD, se prefiere su uso en esta fase de la vida.

### **2.2.5.1.1 Insulinas humanas.**

La insulina regular y la NPH son las que presentan un mayor número de ensayos clínicos aleatorizados y controlados en la gestación. Su seguridad y eficacia ha sido del todo demostrada, pero por sí solas no son capaces de controlar la glucemia de la mayoría de las pacientes diabéticas. Los picos de hiperglucemia postprandial y las hipoglucemias, sobre todo nocturnas, han sido dos de las limitaciones que las insulinas humanas no consiguen vencer por sí solas [25]. Es en este aspecto, en el que alcanzan un mayor protagonismo los análogos de la insulina de reciente aparición.

Las insulinas humanas no se excretan en la leche materna, por lo que también se permite su utilización durante el período de lactancia.

### **2.2.5.1.2 Análogos de la insulina.**

Lispro y aspart, de acción ultrarrápida, y glargina, de acción prolongada, son las más estudiadas. De todos modos, como anteriormente se expuso, la seguridad y eficacia de los análogos durante el período de gravidez aún no ha sido confirmada en ensayos clínicos amplios, disponiendo prácticamente sólo de datos procedentes de estudios observacionales.

Los objetivos que deben cumplir las nuevas insulinas durante el embarazo y que son pormenorizados en la mayoría de las investigaciones publicadas son: reducir la HbA<sub>1c</sub> y la hiperglucemia postprandial, controlar las hipoglucemias nocturnas, no atravesar la barrera hemato-placentaria y carecer de efecto teratógeno e inductor de la mitosis por completo.

El estudio más amplio hasta la fecha, controlado y randomizado, con análogos de acción ultrarrápida en diabéticas tipo 1 embarazadas, enfrentaba la insulina aspart y la insulina regular en 322 pacientes [25]. Concluye que, dicho análogo es, al menos, tan eficaz y seguro como la insulina cristalina, aunque abre una puerta a los futuros beneficios que podría ofrecer la primera. Aunque la HbA<sub>1c</sub> fue similar en los dos grupos de pacientes,

aspart mostró menos episodios de hipoglucemias graves y un mejor control de la glucemia tras las comidas, sobre todo tras el desayuno.

Otro estudio más reducido realizado en 27 mujeres con DG, que enfrentaba aspart e insulina regular [23] llegaba a las mismas conclusiones; eran igual de eficaces y seguras, aunque el análogo era capaz de reducir la hiperglucemia postprandial de manera más estricta.

Obviando los dos casos clínicos publicados con malformaciones congénitas y lispro [35], el primer análogo que apareció en el mercado ha demostrado mejores registros glucémicos, un mayor descenso de la HbA<sub>1c</sub> [36], menos hipoglucemias y semejante morbi-mortalidad materno-fetal y anomalías congénitas que la insulina humana [30]. Los casos clínicos de la literatura científica aportan información interesante, sobre todo ante enfermedades y efectos adversos raros, pero de ellos no podemos inferir una relación causa-efecto.

Glargina no ha mostrado daños fetales en animales, pero faltan datos en embarazadas, por lo que no debería ser un fármaco de primera elección en la gestación [24], a pesar de tener categoría B según la FDA (ver tabla 13). En conejos, ratas y ratones no se ha observado toxicidad reproductiva o embrionaria, ni efecto cancerígeno, incluso a altas dosis [37, 38].

Se ha publicado el uso de insulina glargina en una gestante diabética tipo 1 con hipoglucemias nocturnas imposibles de controlar, siendo aún el fármaco categoría C [39]. No hubo ningún efecto secundario ni materno, ni fetal. Posteriormente, en el 2005 [40], se publicaron cinco casos más, sin daños fetales demostrados. En el 2008 se han detallado los efectos adversos materno-fetales recopilados durante 2 años en 115 gestantes, procedentes de 20 centros de Reino Unido, con DM tipo 1 y tratamiento con glargina [41]. Hubo 3 casos de malformaciones congénitas, es decir, una proporción de 28/1000, no asociándose el uso de este análogo a ninguna complicación materno-fetal.

Básicamente se ha investigado el uso de glargina en DM tipo 2 y en la diabetes secundaria a tratamiento antineoplásico y/o patologías autoinmunes, con un seguimiento de 1.5 años, resultando eficaz y segura en estos casos [42]. Es útil disminuyendo la glucemia postprandial y, sobre todo, frenando las hipoglucemias nocturnas. Por ello se ha planteado la necesidad de estudiar sus efectos en embarazadas.

El paso de los análogos a través de la barrera hemato-placentaria es interesante a la hora de considerar posibles complicaciones fetales, pero también lo es el paso de Ac anti-insulina, ya que se han relacionado con morbilidad, fundamentalmente con macrosomía [43]. Lispro parece que puede atravesarla, in vitro, pero a muy altas dosis, poco probables en la clínica diaria [44]. El nivel de Ac que genera es semejante al de la insulina regular [45]. De aspart y glargina no se disponen datos en la actualidad, aunque sabemos que los niveles de Ac en pacientes tratados durante años son irrelevantes [24].

Como último objetivo, secundario a la hora de elegir un tratamiento pero no por ello poco importante, una insulina debe tener un uso cómodo y sencillo. Se han publicado resultados de encuestas anónimas a pacientes diabéticas, las cuales afirman rotundamente preferir el tratamiento con análogos, ya que es más fácil inyectarse un fármaco 5 minutos antes de las comidas que 30 minutos antes [31].

Respecto al último de los análogos de acción ultrarrápida comercializado, no existen datos suficientes sobre la utilización de insulina glulisina en mujeres embarazadas, ni se conoce si se excreta en leche humana.

En conclusión, al no mostrar efectos adversos materno-fetales, no atravesar la barrera hemato-placentaria a dosis habituales, disminuir el riesgo de hipoglucemias e hiperglucemias postprandiales y reducir la HbA<sub>1c</sub> en mayor medida que las insulinas humanas, los análogos de acción ultrarrápida lispro y aspart pueden ser considerados fármacos de primera elección para la diabetes durante el embarazo [46, 47].

ASPART	Ensayos clínicos limitados en embarazadas no muestran teratogenicidad.
	No teratogenicidad en estudios animales.
LISPRO	Estudios retrospectivos en embarazadas no muestran alteraciones en el feto.
	No teratogenicidad en estudios animales.
GLULISINA	No hay datos suficientes en embarazadas.
	No teratogenicidad en estudios animales.
GLARGINA	No hay datos suficientes en embarazadas.
	No teratogenicidad en estudios animales.

TABLA 13: Información disponible sobre la teratogenicidad de los análogos de la insulina.

### 2.2.5.2 Antidiabéticos.

El uso de AD en el embarazo no está recomendado por diversas anomalías fetales y otros efectos secundarios que han sido detectados fundamentalmente en estudios con animales y algún caso aislado en el ser humano. Además, han sido relacionados con episodios de hipoglucemia en el neonato y estados de pre-eclampsia [34].

Revisando la literatura científica, es posible que el insuficiente control glucémico sea realmente el responsable de la teratogenicidad y no los agentes usados para controlar el metabolismo hidrocarbonado. Por ello, en la actualidad, existen evidencias científicas alentadoras de la seguridad y eficacia del uso de determinados AD en el período gestacional. Incluso se han propuesto protocolos terapéuticos para la DG que propugnan el uso de AD siempre que la dieta no sea suficiente, y el uso de insulina si los AD no logran controlar la glucemia [34].

En DG y DPG tipo 2, en las que existe un incremento de la insulinoresistencia y un descenso relativo de la secreción de insulina, el tratamiento con AD podría ser una alternativa atractiva.

Aunque son necesarios aún ensayos clínicos controlados para llegar a asegurarlo, sí está claro que estos datos, al menos, nos obligan a reevaluar el papel de dichos fármacos en los protocolos médicos [34].

#### **2.2.5.2.1 Sulfonilureas.**

De todos los AD, la glibenclamida es el fármaco del que existen un mayor número de referencias en embarazadas. Recientemente catalogado con categoría de seguridad B según la FDA, es uno de los pocos fármacos AD de los que disponemos datos procedentes de un ensayo clínico randomizado y controlado [48]. El estudio incluía 404 pacientes con DG y su objetivo era comparar el uso de glibenclamida frente al de insulina. Se observó que dicho AD era tan eficaz y seguro como la insulina.

Respecto al paso de los fármacos a través de la barrera hemato-placentaria, la glibenclamida es el único que, al unirse en un 99.8% a proteínas, no es transferido hasta el feto. Este dato vuelve a señalarlo como una posible arma terapéutica en el embarazo. La glipizida ha sido detectada en el cordón umbilical, aunque en bajas concentraciones, y la tolbutamida pasa libremente hacia el feto [49].

En un ensayo clínico con 208 pacientes, que comparaba el uso de tolbutamida, clorpropamida, insulina o sólo dieta en embarazadas, no se observaron diferencias significativas en muerte perinatal, ni malformaciones congénitas, siempre y cuando el valor de la glucosa en sangre estuviera dentro de los límites de la normalidad. Por ello, los autores concluyen que es el pobre control glucémico el factor realmente teratógeno y que los fármacos no modifican la organogénesis [50], a pesar de que estudios en ratas habían mostrado anomalías congénitas.

Otro factor limitante de los AD en el embarazo son las hipoglucemias neonatales. La tolbutamida y la clorpropamida han sido relacionadas con hipoglucemias en el recién nacido. Dicho efecto adverso puede deberse al paso a través de la barrera placentaria, génesis de hiperplasia de células beta-pancreáticas y a un estado de hiperinsulinemia

secundario [51]. Ambos fármacos presentan una categoría C de seguridad según la FDA.

#### **2.2.5.2.2 Metiglinidas.**

Tanto la nateglinida como la repaglinida son fármacos con categoría C según la FDA. Existen estudios en animales que muestran fetotoxicidad, con la consiguiente no experiencia en pacientes gestantes. También deben evitarse durante la lactancia.

#### **2.2.5.2.3 Biguanidas.**

Aunque la fenformina resultó embriotóxica y la metformina se relacionó con retrasos en el cierre del tubo neural y con un descenso de proteínas en el saco vitelino en ratas, recientemente ha sido catalogada esta última como fármaco nivel B de seguridad según la FDA [34].

La metformina presenta bastantes referencias bibliográficas en embarazadas, debido al uso de ésta en el tratamiento de la insulinoresistencia en el síndrome del ovario poliquístico.

En diferentes estudios en gestantes con este síndrome, no se han detectado ni un mayor riesgo de malformaciones congénitas derivado del medicamento, ni efectos adversos en los recién nacidos hasta el primer año y medio de vida. Por el contrario, sí ha sido eficaz disminuyendo el riesgo de abortos precoces, la insulinoresistencia, los niveles de testosterona e insulina, y el riesgo de DG si tomaban dicho fármaco antes y durante el embarazo [34].

Como inconveniente destaca la pre-eclampsia, ya que en un estudio que enfrentaba embarazadas en tratamiento con metformina versus sulfonilureas se detectaron diferencias significativas en contra de la primera [52].

#### **2.2.5.2.4 Inhibidores de la $\alpha$ -glucosidasa intestinal.**

La acarbosa y el miglitol muestran categoría B de seguridad según la FDA desde hace poco tiempo [34]. En principio, el mecanismo de acción de este grupo farmacológico sería el ideal en pacientes gestantes; por un lado actúan en el intestino, impidiendo la absorción de los hidratos de carbono, sin mostrar efectos secundarios sistémicos prácticamente; por otro lado, reducen la hiperglucemia postprandial típica del embarazo.

A pesar de esto, no hay suficientes estudios en la gestación. Se ha publicado una relación de 6 casos sin problemas en el recién nacido, pero de estos resultados no se pueden extrapolar conclusiones aplicables al resto de la población [53].

#### **2.2.5.2.5 Tiazolidindionas.**

La rosiglitazona y pioglitazona son categoría C de seguridad según la FDA, por lo que sólo deben ser administrados en el embarazo si el posible beneficio deseado justifica el riesgo potencial en el feto.

La rosiglitazona atraviesa la barrera hemato-placentaria y ocasiona en modelos animales crecimiento intrauterino retardado y mortalidad fetal. En la literatura científica quedan reflejados 2 casos aislados en humanos, a los que se les cambió el tratamiento por insulina en cuanto fue detectado el embarazo en la semana 7 [54] y 17 [55] respectivamente, sin efectos adversos en el neonato, pero no extrapolables.

#### **2.2.5.2.6 Inhibidores de la DPP-4.**

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva a dosis altas. Debido a que la comercialización de estos fármacos es relativamente reciente, no existen aún en la literatura científica estudios amplios acerca del uso de dichos principios activos en el embarazo y lactancia. Por esta razón y hasta que se demuestre su seguridad, no debería utilizarse esta familia de fármacos en la gestación, ni en la lactancia.

#### **2.2.5.2.7 Agonistas del receptor GLP-1.**

No existen estudios respecto a la relación de estos fármacos con la gestación y la lactancia, por lo que tampoco deben ser usados bajo estas circunstancias.

### **2.3 Retinopatía diabética.**

La RD es la complicación microvascular más frecuente de la DM crónica [2]. Si bien la DM no puede “curarse”, sus complicaciones sí pueden prevenirse, de ahí la importancia de su diagnóstico y tratamiento precoces.

#### **2.3.1 Epidemiología.**

La RD afecta al 40-50% de todos los diabéticos, siendo en un 10% de los casos RDP [2]. Si bien las lesiones retinianas son más frecuentes en la DM tipo 1, en valores absolutos existen más pacientes diabéticos tipo 2 con patología ocular.

En los países industrializados se ha convertido en la principal causa de deficiencia visual y ceguera en edades comprendidas entre los 25 y 74 años [1].

El riesgo de ceguera en un diabético es 25 veces mayor al resto de la población, siendo responsable de un 10% de nuevos casos de ceguera (unos 10000 individuos) cada año a nivel mundial [56].

#### **2.3.2 Factores de riesgo.**

Sin lugar a dudas, el conocimiento de los factores de riesgo de la RD (tanto de su aparición, como de su agravamiento) es lo más interesante de la patología, puesto que sólo así podríamos identificar aquellos “pacientes diana” en los que un seguimiento estrecho es estrictamente necesario. Se conocen algunos, pero ponderar el valor que

tiene cada uno de ellos es bastante complicado. Si a eso le añadimos que no sabemos con certeza por qué durante el embarazo la RD se agrava con más frecuencia, hace complicado poder detener el progreso de la enfermedad ocular en nuestro medio.

Clásicamente los factores de riesgo se dividen en sistémicos y oculares.

### **2.3.2.1 Sistémicos.**

- a. Tiempo de evolución de la metabolopatía y tipo: es el factor más fuertemente relacionado y ha sido confirmado por numerosos autores [2, 57-62]. El que aparezcan lesiones en el fondo de ojo es directamente proporcional, en la mayoría de los casos, al tiempo de evolución de la DM y mucho más frecuente en DM tipo 1.

Respecto al tiempo, se acepta que a partir de 3 años tras el diagnóstico pueden visualizarse daños retinianos, si bien es cierto que siempre existe un desfase desde el comienzo de la enfermedad endocrina y su detección, mayor aún en la DM tipo 2, de curso silente en su inicio [63]. Por todo ello, el dato que más se acerca a la realidad del tiempo de evolución de la metabolopatía es partir del momento del diagnóstico de la diabetes. De hecho, en el 20% de los pacientes la RD antecede al diagnóstico de la propia DM tipo 2 [64, 65]. Teniendo en cuenta este factor de riesgo, la ADA, en el 2004 publicó un protocolo de seguimiento de la RD que, será expuesto más adelante y, en parte, dependía de esta variable.

- b. Control glucémico: un adecuado control de glucosa en sangre retrasa la aparición y progresión de lesiones retinianas en diabéticos [66], pero el control de la glucemia no hace desaparecer las lesiones retinianas preexistentes. Además aún está en estudio si un estricto control de ésta, o más bien, una bajada importante de los niveles en poco tiempo podrían favorecer la extravasación de proteínas del suero a la retina [67, 68]. Por todo ello, algunos autores [69, 70] no descartan la posibilidad de que lispro, al hacer su efecto hipoglucemiante tan eficazmente pueda generar un “demasiado rápido” control glucémico,

acompañándose de un empeoramiento de la RD. La HbA<sub>1c</sub> parece un posible marcador de riesgo para la RD, habiéndose descrito una asociación entre los niveles de HbA<sub>1c</sub> y el desarrollo de RD en 4 años de seguimiento [2]. Pero no todas las investigaciones obtienen una correlación significativa [71].

- c. HTA: la mayoría de las investigaciones indican que sí existe una relación, aunque no está claro en qué orden se establece la relación causa-efecto. Puede que la HTA empeore la RD o que la DM sea la responsable de la RD y la nefropatía diabética, que a su vez genere un aumento de la TA secundariamente [64, 72].
- d. Embarazo: debido a múltiples factores, que serán expuestos de manera pormenorizada más adelante, la gestación es un período de la vida en el que la RD aparece y/o progresa con más frecuencia [73, 74]. Los porcentajes de evolución son variables. Klein señala un 8% de empeoramiento en mujeres con DM tipo 1 [75]. En España, se ha publicado una frecuencia de empeoramiento de RD en DPG, bajo tratamiento con insulina humana, del 22.6% [76].
- e. Nefropatía: la RD suele preceder a la nefropatía con frecuencia, multiplicándose por 2 el riesgo de lesiones retinianas si el riñón está dañado, y no al contrario. Parece que la presencia de albúmina en orina de manera significativa puede aumentar el riesgo de RD hasta 3 veces [2].
- f. Otros factores de riesgo: se barajan la anemia, la pubertad, la dislipemia y factores genéticos, entre otros [2].

#### **2.3.2.2 Oculares.**

- a. Glaucoma: esta relación aún no está del todo aclarada [56]. En general se admite que el glaucoma crónico simple protege de la RD al descender las necesidades retinianas de oxígeno por la muerte de células ganglionares; a la inversa parece

que la relación es negativa, quizás por alteraciones que la DM puede generar en el trabeculum, aumentando la resistencia a la salida del humor acuoso.

- b. Otros factores oculares: la miopía de -2 dioptrías o menos, podría proteger de la RD [77]. La cirugía de catarata complicada con rotura de cápsula posterior y vitreorragia y la inflamación podría agravarla [78]. Todo esto continúa en estudio, y por supuesto, se debe hacer un balance de beneficios posibles en cada paciente en el momento de indicar la cirugía.

### **2.3.3 Patogenia.**

Clásicamente se define la RD como una microangiopatía y, aunque es incuestionable el papel del endotelio [79] en la génesis de los daños retinianos, en la actualidad han alcanzado importancia las alteraciones que sufren las células retinianas en dicha patogenia [80]. El resultado del daño vascular y neuronal se traduce en un aumento de la permeabilidad vascular, con la aparición de edema tisular y oclusión microvascular, posterior isquemia retiniana y la consecuente formación de neovasos.

#### **2.3.3.1 Microangiopatía.**

Aunque la causa exacta de la RD es desconocida, se postula que la hiperglucemia crónica en interacción con otras variables podría generar cambios a nivel anatómico, bioquímico, hematológico y fisiológico responsables del desarrollo de la angiopatía de pequeños vasos [81].

#### **2.3.3.2 Alteraciones celulares.**

Los pericitos, las células endoteliales, las células de la microglía, las de la macroglía y las neuronas (fotorreceptores, células bipolares, células amacrinas y ganglionares) se alteran en la RD [1]; siendo fundamental para la función visual su integridad anatómica

y una correcta interacción entre ellas. Lo que se conoce de estos cambios celulares deriva de estudios experimentales [82], pero el papel exacto de estas alteraciones en la patogenia de la RD no se conoce aún.

### **2.3.4 Lesiones elementales.**

Aunque con fines didácticos se compartimentalizan las lesiones básicas de la RD, los daños retinianos no aparecen de manera lineal y además son totalmente dinámicos. Si bien no son lesiones patognomónicas, sí es específica la distribución de las mismas y el curso natural de la enfermedad [2]. Se clasifican en dos grandes grupos: retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y proliferativa (RDP).

#### **2.3.4.1 Retinopatía diabética no proliferativa.**

- a. Microaneurismas (Ma): son el signo oftalmoscópico más precoz de la RD. Difíciles de detectar, se visualizan como puntos de color rojo, uniformes, pequeños y bien definidos (éste último dato es diferencial con las hemorragias puntiformes) [2]. Predominan a nivel temporal y en el área macular. En la angiografía fluoresceínica (AFG) se llenan de colorante y pueden ser filtrantes.
- b. Hemorragias intrarretinianas (Hg): por rotura de Ma o simplemente por la fragilidad de la pared capilar retiniana. Existen 2 tipos [1]:

- Superficiales: son las hemorragias en llama, alargadas.

- Profundas: más frecuentes y propias de la diabetes. Son pequeñas, redondeadas, pero de bordes irregulares (a diferencia de los Ma).

En la AFG muestran “efecto pantalla”, es decir, son hipofluorescentes (no captan contraste).

- c. Exudados duros o céreos (ED): depósitos de lípidos y lipoproteínas a nivel extracelular desde los vasos de la retina. Son blancos o amarillentos (color cera),

con bordes bien definidos. Pueden aparecer aislados o asociados en forma de anillos circinados. En la AFG son hipofluorescentes y sólo se visualizan si son lo suficientemente grandes [83].

- d. Exudados blandos (EB): como los ED, pero de tamaño variable y bordes no nítidos. También se denominan depósitos algodonosos. Son microinfartos retinianos derivados de la oclusión arteriolar, por ello en la AFG no captan contraste [2].
- e. Arrosariamiento venoso (ArV): también denominado “beading venoso”. Es un signo de gravedad y junto con un número elevado de Ma y/o Hg y la aparición de anomalías microvasculares, indican alta probabilidad de progresión a RDP [83]. Son vénulas con forma de “salchicha” o “de cuentas de rosario”, es decir, zonas de dilatación que se alternan con estrechamientos.
- f. Anomalías Microvasculares Intrarretinianas (AMIR): red de vasos finos retinianos anómalos, telangiectásicos. Son un signo de progresión. Deben diferenciarse de la neovascularización (NV) por: su localización intrarretiniana, en la AFG no muestran una extravasación de colorante importante y no cruzan los vasos retinianos principales [1].

#### **2.3.4.2 Retinopatía diabética proliferativa.**

- a. NV: vasos anómalos, sin uniones estrechas entre las células endoteliales y con gran facilidad para sangrar. En el inicio son intrarretinianos, pero posteriormente logran atravesar la membrana limitante interna y llegan a la hialoides posterior. En la AFG son hiperfluorescentes, con áreas de fuga de colorante con frecuencia. La neovascularización papilar (NVP) se encuentra alrededor del disco óptico hasta un diámetro papilar de distancia; la neovascularización extrapapilar (NVE) está más allá de este límite [2].

- b. Proliferación fibrosa: se asocia con frecuencia a NV. Las áreas de proliferación vítreo-retiniana (PVR) tienen la capacidad de contraerse, traccionar de la retina y generar hemorragias vítreas (HV) y desprendimientos de retina [84].
- c. Hemorragias prerretinianas (HP), subhialoides o retrohialoides: por definición están delimitadas anteriormente por la hialoides posterior y detrás por tejido retiniano. Por su forma también se han denominado naviculares [2].
- d. HV: sangrado que atraviesa la membrana limitante interna o la hialoides posterior y llega a la cavidad vítrea [2]. Tanto en las hemorragias naviculares como en las vítreas, al ser consecuencia directa de NV, tras la reabsorción de la sangre será necesaria laserterapia.
- e. Desprendimiento de retina (DR): por tracción vítreo-retiniana tras la aparición de la PVR.
- f. Últimas lesiones de la enfermedad: aparición de rubeosis iridis, hipHEMA, glaucoma neovascular y ptisis bulbi.

### **2.3.5 Clasificaciones.**

Lo principal para poder realizar investigación en RD, y sobre todo, que los estudios sean comparables entre sí, es tener un sistema de catalogación aceptado universalmente. El problema en este caso es que existen múltiples clasificaciones; las hay desde las más completas pero complejas de manejar en la práctica diaria, a las más sencillas pero inexactas. Además, las lesiones elementales no aparecen en todos los pacientes de manera lineal, todo ello dificulta aún más el trabajo del investigador.

La más completa de todas las clasificaciones publicadas es la versión final de la escala de gravedad del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (ver tabla 14) [85]. Pero quizás, por esa misma razón sea la menos útil en la clínica. Por ello, la Academia Americana de Oftalmología a través del Global Diabetic Retinopathy Project

Group (Grupo de Proyecto Global de la Retinopatía Diabética) creó en el 2003 un sistema de baremación [86], que fue denominado “clasificación internacional” de la RD. Este grupo de investigación estaba formado por oftalmólogos, endocrinólogos e investigadores de 16 países. Al ser la más concisa, podría ser la más clara e intuitiva, por lo que se ha seguido este sistema de catalogación en la presente Tesis Doctoral (ver tabla 16).

Cada una de las clasificaciones se desdobra en 2, una para la RDNP-RDP y otra para marcar la existencia o no de edema macular diabético (EMD) (ver tablas 15 y 17). Aunque la utilidad clínica de la nueva clasificación internacional es evidente, es cierto que el concepto de edema macular clínicamente significativo (EMCS) de la escala de gravedad del ETDRS no ha caído en desuso, al seguir siendo el dato clave para iniciar el tratamiento.

NIVEL DE GRAVEDAD	HALLAZGOS OBSERVABLES CON OFTALMOSCOPIA
A. NO RD	DM sin lesiones en funduscopía.
B. RDNP	<u>Leve</u> : Ma con Hg retinianas leves, ED, EB.
	<u>Moderada</u> : lesiones más avanzadas que en la leve, pero menos de “la regla del 4:2:1”.
	<u>Grave</u> : un criterio de “la regla del 4:2:1”: - Ma/Hg graves en 4 cuadrantes. - ArV en al menos 2 cuadrantes. - AMIR moderado o extenso en al menos 1 cuadrante.
	<u>Muy Grave</u> : al menos 2 criterios de “la regla 4:2:1”.
C. RDP	Sin CAR (RDP temprana o inicial): - NVE en cualquier extensión sin HV o HP. - NVP de extensión < a un cuarto del área papilar.
	Con CAR: - NVP de extensión $\geq$ a un cuarto del área papilar. - HP/HV con NVP de cualquier extensión o con NVE $\geq$ a media área papilar.
	Avanzada o RDP Grave: - HV muy extensas (no permiten valorar neovasos). - DR traccional macular. - Glaucoma neovascular. - Ptisis bulbi.

TABLA 14: Escala final de gravedad del ETDRS [85].

CAR: características de alto riesgo.

NIVEL DE GRAVEDAD	HALLAZGOS OBSERVABLES CON OFTALMOSCOPIA
EDEMA MACULAR CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO (EMCS)	<p>Uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Engrosamiento de la retina a menos de 500<math>\mu</math> del centro de la mácula.</li> <li>- ED (con engrosamiento de la retina adyacente) a menos de 500<math>\mu</math> del centro de la mácula.</li> <li>- Una zona de engrosamiento de la retina <math>\geq</math> a un área de disco, localizada a <math>&lt;</math> de un diámetro de disco del centro de la mácula.</li> </ul>
EDEMA MACULAR CLÍNICAMENTE NO SIGNIFICATIVO (EMCNS)	No cumple ninguno de los anteriores criterios.

TABLA 15: Escala final de gravedad del ETDRS. Clasificación del EMD [85].

NIVEL DE GRAVEDAD	HALLAZGOS OBSERVABLES CON OFTALMOSCOPIA
No RD aparente	No anomalidades en fondo de ojo.
RDNP Leve	Sólo Ma.
RDNP Moderada	Más que Ma, pero menos que en la RDNP Grave.
RDNP Grave	<p>Alguno de los siguientes (“regla 4:2:1”):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Más de 20 Hg intrarretinianas en 4 cuadrantes.</li> <li>- ArV en 2 cuadrantes.</li> <li>- AMIR en 1 cuadrante.</li> </ul> <p>Y que no existan signos de RDP.</p>
RDP	<p>Uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NV.</li> <li>- HV.</li> <li>- HP.</li> </ul>

TABLA 16: Clasificación clínica internacional de la RD [86].

NIVEL DE GRAVEDAD	HALLAZGOS OBSERVABLES CON OFTALMOSCOPIA
EMD APARENTEMENTE AUSENTE	No se visualizan ED en polo posterior, ni engrosamiento retiniano
EMD APARENTEMENTE PRESENTE	<u>EMD Leve</u> : engrosamiento de la retina o algún ED en polo posterior pero distantes del centro de la mácula.
	<u>EMD Moderado</u> : engrosamiento de la retina o ED cerca del centro de la mácula, pero sin involucrar al centro de la misma.
	<u>EMD Grave</u> : engrosamiento o ED en el centro de la mácula.

TABLA 17: Clasificación clínica internacional de la RD. Gravedad del EMD [86].

### 2.3.6 Métodos de examen clínico.

A la exploración básica oftalmológica (toma de AV, motilidad ocular intrínseca (MOI) y extrínseca (MOE), examen en lámpara de hendidura, tonometría y funduscopia), se han ido sumando a lo largo del tiempo diferentes técnicas útiles en el diagnóstico y sobre todo en el seguimiento de la RD. Ninguna de ellas ha conseguido reemplazar hasta el momento, a la exploración oftalmoscópica bajo midriasis farmacológica y la realización de fotografías estereoscópicas de 35° de los 7 campos definidos en el ETDRS [87], como prueba “gold standard” en el screening y seguimiento de la RD.

- a. Los ultrasonidos: tanto en modo A, como en modo B son un instrumento diagnóstico importante debido a su fácil y rápida aplicación, sus bajos costes, y su amplia difusión [88]. El desprendimiento de vítreo posterior, la HV, subhialoidea o subretiniana, el DR traccional, PVR o el edema macular en el seno de la RD pueden ser detectados.

- b. Fluorimetría vítrea, electroretinograma, potenciales evocados visuales y mapeo multimodal macular: son técnicas poco difundidas, centradas más en la investigación experimental que en el diagnóstico.
- c. Teleoftalmología: útil en la detección y en el seguimiento de múltiples patologías oculares (además de la RD), al ser la oftalmología una especialidad en la que el diagnóstico está centrado casi por completo en la imagen. De este modo, los profesionales de atención primaria podrían ser integrados en el cuidado oftalmológico del paciente diabético, gracias a imágenes digitales de fondo de ojo obtenidas con cámaras funduscópicas no midriáticas [87]. La Teleoftalmología no está exenta de limitaciones; la resolución de las imágenes aún no es suficiente para detectar determinadas lesiones (como los Ma aislados) y la falta de visión estereoscópica dificulta la detección del edema macular.
- d. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT): en la actualidad, prácticamente imprescindible en el diagnóstico y toma de decisión terapéutica del EMD. Su alto coste hace que su uso aún no esté difundido por completo.
- e. AFG: diferencia con facilidad cada una de las lesiones elementales de la RD. Se ha publicado en la literatura científica la utilización durante el embarazo sin riesgos adicionales para el feto o la gestante [89]. A pesar de ello, se prefiere esperar al parto para la realización de la prueba, al no ser estrictamente necesaria en el diagnóstico y no haber un consenso terapéutico durante el período gestacional.

### **2.3.7 Protocolos de seguimiento de la retinopatía diabética.**

La ADA publicó en el 2004 un protocolo de seguimiento de la RD [90]. En función del tipo de DM recomendaban un momento para el primer examen de fondo de ojo y una periodicidad mínima para las siguientes visitas (ver tabla 18). De este modo:

- a. DM tipo 1: debería iniciarse el estudio oftalmológico a los 3-5 años del diagnóstico endocrinológico, en mayores de 10 años de edad. Además, la decisión debe tomarse de manera individual ya que la duración prepuberal de la diabetes puede ser importante en el desarrollo de complicaciones microvasculares. Los exámenes posteriores serán anuales.
- b. DM tipo 2: el primer fondo de ojo se hará en el momento del diagnóstico, debido a que el curso de la DM tipo 2 suele ser silente y el momento de la detección no suele coincidir con el comienzo de la enfermedad. Las exploraciones posteriores serán anuales.
- c. Gestantes con DPG: antes del embarazo o en el primer trimestre de la gestación debe realizarse una funduscopia para establecer el grado de la retinopatía del que parte la paciente. Las revisiones posteriores serán trimestrales.

En todos los casos, el seguimiento puede ser más estrecho en función de la gravedad oftalmológica y del empeoramiento observado.

GRUPO DE PACIENTES	PRIMER EXAMEN RECOMENDADO	SEGUIMIENTO MÍNIMO*
DM tipo 1	A los 3-5 años del diagnóstico en > 10 años de edad**	Anual
DM tipo 2	En el momento del diagnóstico	Anual
Gestantes con DPG	Antes del embarazo o en el primer trimestre de gestación	Trimestral (dependerá del examen del primer trimestre)

TABLA 18: Exámenes oftalmológicos recomendados por la ADA (2004) [90].

\* El seguimiento será más frecuente si se encuentran hallazgos patológicos que lo recomienden.

\*\* Algunas evidencias sugieren que la duración prepuberal de la diabetes puede ser importante en el desarrollo de las complicaciones microvasculares, lo que deberá ser tenido en cuenta de forma individual.

### **2.3.8 Tratamiento.**

El tratamiento de la RD puede ser médico, quirúrgico o con laserterapia.

#### **2.3.8.1 Médico.**

Mantener un aceptable control glucémico parece ser la única actuación médica demostrada para prevenir la RD, o al menos frenar su evolución [18, 66]. Sin embargo, los cambios de glucemia demasiados bruscos, aunque sean descensos, pueden resultar perjudiciales para la retina [91].

#### **2.3.8.2 Laserterapia.**

Tanto la fotocoagulación retiniana en el área más allá de las arcadas vasculares (panfotocoagulación o PFC) como la circunscrita a la mácula (fotocoagulación macular), tienen por objetivo estabilizar las lesiones de la retina. El mecanismo es el siguiente: la energía del láser es absorbida por la melanina del epitelio pigmentario retiniano, destruyendo a los fotorreceptores adyacentes, y disminuyendo de esta manera los requerimientos de oxígeno en la retina. Al disminuir las necesidades de oxígeno, se frena la hipoxia, dejan de secretarse factores de crecimiento endotelial y la NV se detiene [92].

#### **2.3.8.3 Quirúrgico.**

La vitrectomía en la RD tiene las siguientes indicaciones principales [1] (ver tabla 19):

HEMORRAGIA VÍTREA O SUBHIALOIDEA PREMACULAR QUE NO SE RESUELVE ESPONTÁNEAMENTE
Desprendimiento de retina
Retinopatía diabética proliferativa grave activa
Edema macular difuso
Glaucoma de células fantasmas o eritoclástico
Neovascularización del segmento anterior con opacidad de medios e incapacidad para dar laserterapia

TABLA 19: Indicaciones principales de vitrectomía en la RD.

### **2.3.9 Ensayos clínicos en retinopatía diabética.**

La base del conocimiento en la historia natural, factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la RD la debemos a diversos estudios multicéntricos realizados en Estados Unidos y en Gran Bretaña. Sin profundizar demasiado, ya que cada uno de ellos sería objeto de una obra aparte, serán nombradas y expuestas, al menos, las conclusiones a las que llegaron y que conformaron las pautas terapéuticas respetadas actualmente por la comunidad científica.

#### **2.3.9.1 Diabetic Retinopathy Study (DRS, Estudio de la retinopatía diabética) [93, 94].**

El objetivo fundamental de este ensayo es destacar la importancia de la PFC retiniana con láser xenón o argón en el tratamiento de la RDP.

Para decidir si en un paciente es conveniente fotocoagular o no, hay que sopesar la pérdida visual que sufriría si no tratamos con láser, el beneficio en el caso de hacerlo y los efectos adversos secundarios al tratamiento. Para estimar el riesgo de pérdida visual con o sin tratamiento según el grado de RD, el estudio incluyó pacientes con AV de

20/100 o mayor en cada ojo y RDP con neovasos activos en al menos un ojo o RDNP grave en ambos ojos. De manera aleatoria, un ojo de cada sujeto fue tratado con láser xenón o argón y el otro constituyó el grupo control (ver figura 1).

Por pérdida visual grave (PVG) se entiende una AV inferior a 5/200 (o lo que es lo mismo, 0.025) con la mejor corrección, en dos visitas consecutivas programadas a intervalos de cuatro meses, en ojos que previamente veían más y en los que no se detecte otra causa que no sea la RD. En la tabla 20 aparece el porcentaje de ojos con PVG en función del grado de RD del que partían y el tratamiento asignado, a los 2 y 4 años de seguimiento. De este modo, observamos que en el grupo bajo tratamiento con láser presenta una menor pérdida visual, frente al grupo control. La evidencia de dicho beneficio es directamente proporcional al grado de retinopatía y los años de seguimiento.

El DRS aclara que el efecto beneficioso de la fotocoagulación es la prevención de la aparición o enlentecimiento de la NV, frenando así la pérdida de visión, pero no mejorándola. En el ensayo enfrentan los resultados obtenidos con láser xenón y argón, observando quizás una ligera mejoría en la AV con el primero de estos, pero más efectos indeseables, con una constricción del campo visual tres veces mayor. Los efectos de una menor pérdida de AV se evidencian claramente a partir de los dos años de la laserterapia, con una ventaja amplia del láser argón y xenón frente a los ojos no tratados.

Según los resultados del DRS expuestos en la tabla 21, el efecto beneficioso del láser es más obvio en pacientes con un grado de retinopatía avanzado. En pacientes con RDNP leve o moderada cabría la duda de si la balanza riesgo-beneficio se inclina más hacia un lado u otro. El DRS sólo incluye pacientes con RDNP grave como mínimo, por lo que no se puede concluir nada al respecto, aunque destaca que conforme pasamos de ojos con RDP a RDNP aumenta la pérdida de AV tras fotocoagulación debido a los efectos indeseables de ésta, pero porque también disminuye en paralelo el riesgo de pérdida visual con un menor grado de retinopatía.

Aplicando los hallazgos del DRS a la práctica clínica, en pacientes con RDP y CAR, el tratamiento con PFC debe ser precoz para evitar pérdidas irreversibles. En RDP sin CAR y RDNP grave, podríamos tratar o llevar a cabo un seguimiento estrecho, ya que la pérdida de AV sin tratamiento y a los 2 años no es grande, del 3 al 10%. En RDNP moderada, en principio y sin poder inferir conclusiones definitivas a través de este estudio, no deberíamos tratar sino sólo revisar periódicamente ya que los efectos indeseables del láser superan a los beneficios (ver tabla 21). Resumiendo, existen evidencias que sugieren que el tratamiento precoz es preferible al diferido, pero esto no es suficiente para recomendarlo de rutina ante toda RD.

El DRS incluye un apartado de factores que influyen en la decisión de fotocoagular frente a una conducta conservadora en una RDP o una RDNP grave. Enumera los siguientes: CAR, HV o HP, NV del segmento anterior, lesiones intrarretinianas avanzadas, relación vítreo-retina y neovasos, edema macular, evolución del ojo adelfo y factores sistémicos (fallo renal y embarazo).

Dada la relevancia para esta tesis doctoral, sólo queda destacar que el ensayo subraya una mayor progresión de la RD durante el embarazo; por lo que si la PFC se retrasa hasta que aparezcan CAR y esto ocurre en los últimos meses de la gestación, podría ser difícil llevar a cabo la terapia con láser.

Las conclusiones del DRS son:

- a. En pacientes con RDP y CAR el tratamiento con PFC retiniana debe ser precoz, evitando así la pérdida visual irreversible.
- b. La evidencia del beneficio de la PFC es directamente proporcional al grado de retinopatía y a los años de seguimiento.
- c. Los beneficios no son tan obvios en RDP sin CAR o RDNP grave; casos en los que podemos decidir realizar un seguimiento estrecho del paciente o fotocoagular.
- d. El tipo de láser argón es preferible al xenón, al presentar éste último una mayor reducción campimétrica como efecto adverso.

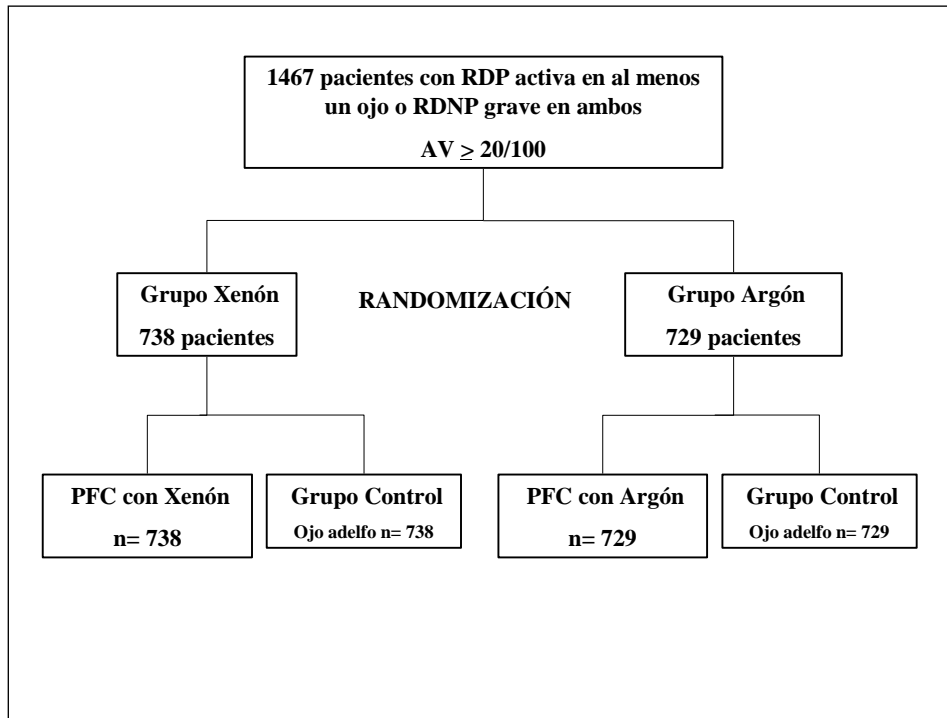


FIGURA 1: Esquema del método seguido en el DRS.

n: tamaño muestral.

GRADO DE RETINOPATÍA	AÑOS DE SEGUIMIENTO	PVG EN PACIENTES CONTROL (%)	PVG EN PACIENTES CON TRATAMIENTO (%)
RDNP	2 años	3.2	2.8
	4 años	12.8	4.3
RDP SIN CAR	2 años	7.0	3.2
	4 años	20.9	7.4
RDP CON CAR	2 años	26.2	10.9
	4 años	44.0	20.4
TODOS LOS OJOS	2 años	14.0	6.2
	4 años	28.5	12.0

TABLA 20: PVG a los 2 y 4 años, según el grado de RD y el tratamiento asignado.

GRADO DE RETINOPATÍA	APLICACIÓN CLÍNICA
RDP CON CAR	Tratamiento precoz con PFC
RDP SIN CAR	Tratamiento o seguimiento estrecho
RDNP GRAVE	Tratamiento o seguimiento estrecho
RDNP MODERADA	Seguimiento

TABLA 21: Aplicaciones a la práctica clínica de los hallazgos del DRS.

### **2.3.9.2 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS, Estudio del tratamiento precoz de la retinopatía diabética) [95-97].**

Es un ensayo clínico multicéntrico patrocinado por el National Eye Institute, uno de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos cuyo objetivo es investigar el tratamiento y prevención de las enfermedades que afectan a la visión. Fue diseñado para responder a tres preguntas: cuándo es más eficaz iniciar la fotocoagulación en el curso de la RD, si es útil la fotocoagulación en el EMD y, por último, saber si el ácido acetilsalicílico altera el curso de la RD.

#### **2.3.9.2.1 ¿Cuándo es más eficaz iniciar la fotocoagulación en el curso de la RD?**

Respecto a este asunto, el ETDRS constituye la continuación del DRS. Se reclutaron 3711 pacientes con RDNP leve a grave o RDP sin CAR en ambos ojos. De manera aleatoria se adjudicó a cada paciente fotocoagulación precoz en uno de los ojos y en el ojo adelfo se difirió ésta hasta que aparecieran CAR (ver figura 2). Las revisiones fueron cuatrimestrales y la laserterapia recibida era el resultado de las combinaciones posibles entre la rejilla macular, focal, PFC confluyente o no (1200-1600 versus 400-650 impactos).

Se evidenció que la fotocoagulación precoz reduce la incidencia de PVG, aunque la frecuencia de ésta a los 5 años de seguimiento era baja en ambos grupos (2.6% en el

grupo de tratamiento precoz versus 3.7% con tratamiento diferido). También se detallaron los efectos secundarios de la fotocoagulación, más evidentes en los meses siguientes a la terapia y a mayor extensión de retina tratada. Por ello, en pacientes con RDNP leve-moderada recomiendan seguimiento, mientras que en RDNP grave y RDP precoz sería aconsejable una conducta conservadora y PFC en cuanto surjan signos de riesgo.

#### **2.3.9.2.2 ¿Es útil la fotocoagulación en el edema macular diabético?**

En individuos con EMCS, el láser focal reduce el riesgo de pérdida visual, frente a los resultados negativos obtenidos con la PFC. El láser focal disminuye la persistencia del edema, causa una menor constricción perimétrica y aumenta la probabilidad de mejoría visual, por lo que si coexiste EMCS con RDP, una estrategia correcta sería abordar primero el tratamiento macular con focal y posteriormente la PFC (ver tabla 22).

Se estudió si la eficacia de la terapia macular con láser podía verse influida por algún factor, como el grado de cierre capilar, procedencia e importancia de las fugas de fluoresceína en la AFG, extensión del edema retiniano, presencia de cambios quísticos o la gravedad de los ED; llegando a la conclusión de que el único factor a tener en cuenta para tratar es que el centro de la mácula esté afectado o amenazado por ED y engrosamiento retiniano, es decir, que sea un EMCS. En los casos en los que exista EMD pero sin cumplir criterios para ser clasificado como clínicamente significativo, la conducta a seguir debe ser conservadora, con revisiones periódicas cada 4-6 meses.

#### **2.3.9.2.3 ¿El ácido acetilsalicílico altera el curso de la RD?**

Respecto a la última de las preguntas para las que se diseñó el ETDRS, el estudio afirma que el ácido acetilsalicílico no afecta al curso de la RD.

Las conclusiones del ETDRS son:

- a. En la RDP precoz y RDNP grave es aconsejable una conducta conservadora y fotocoagular cuando aparezcan CAR.
- b. En los casos de RDNP leve y moderada, los efectos indeseables del láser no compensan la relación riesgo-beneficio, por lo que no es recomendable tratar.
- c. El EMD debe tratarse con láser focal sólo cuando cumpla criterios de EMCS.
- d. El ácido acetilsalicílico no afecta al curso de la RD.

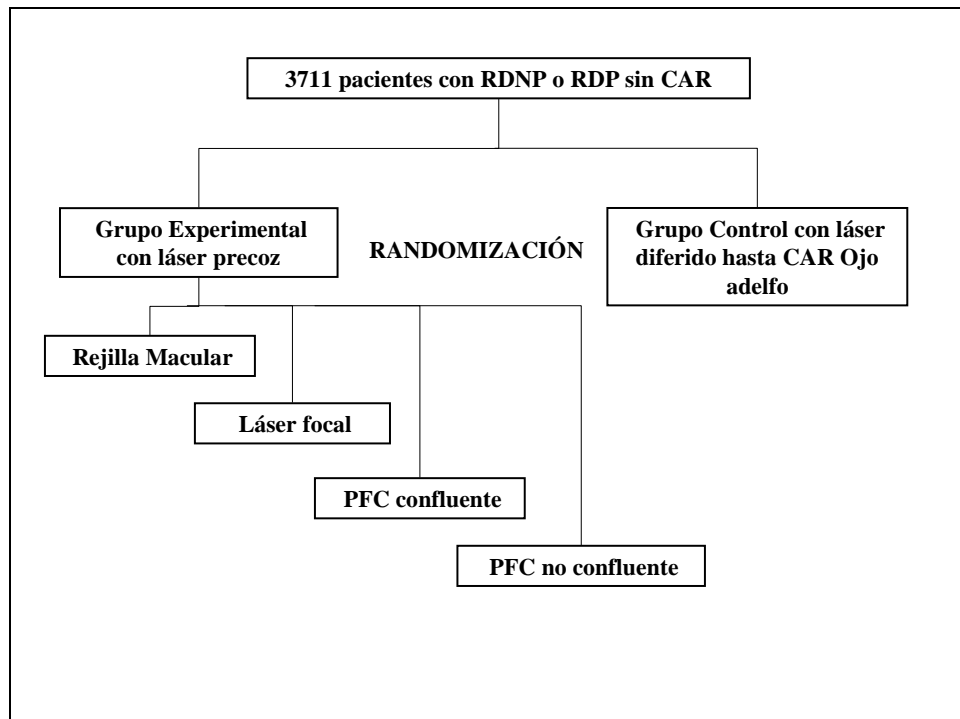


FIGURA 2: Esquema del método seguido en el ETDRS.

GRADO DE RETINOPATÍA	APLICACIÓN CLÍNICA
RDNP LEVE-MODERADA	Seguimiento
RDNP GRAVE	Seguimiento estrecho o PFC
RDP SIN CAR	Seguimiento estrecho o PFC
RDP CON CAR	Tratamiento precoz con PFC
EMCNS	Seguimiento estrecho
EMCS SIN RDP	Tratamiento con láser focal
EMCS CON RDP	Tratamiento con láser focal y posteriormente PFC

TABLA 22: Aplicaciones a la práctica clínica de los hallazgos del ETDRS.

### 2.3.9.3 Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS, Estudio de la vitrectomía en la retinopatía diabética) [98, 99].

El objetivo fundamental de este ensayo clínico es demostrar la utilidad de la vitrectomía precoz en RDP avanzadas y en HV densas.

La aplicación clínica de los resultados del estudio se expone en el informe número 4. Éste describe pormenorizadamente seis pacientes con RDP activa y avanzada en un ojo con visión útil, en los que se realizó una vitrectomía precoz con resultados visuales positivos. Dicha selección servía para exponer el espectro de gravedad de retinopatía en los que la cirugía debería considerarse. En los 6 casos, expuestos en la tabla 23, la AV resultante fue 10/20 o mejor después de 2, 3 y 4 años de seguimiento. No se presentaron los casos de los ojos con resultados inaceptables (el 28% de los ojos tenían una AV  $\leq$  5/200 a los 4 años). La ventaja de la vitrectomía era mayor al aumentar la gravedad de la NV, lo que permite concluir que la vitrectomía precoz puede devolver o mantener una visión aceptable en ojos con visión útil y una RDP avanzada y activa con neovasos muy extendidos.

El informe número 5 del DRVS selecciona 660 ojos con HV reciente, grave y una AV  $\leq 5/200$ . De manera aleatoria se les realizó una vitrectomía precoz o se difirió ésta un año (ver figura 3). El porcentaje de ojos con una AV  $\geq 10/20$  a los 4 años de seguimiento fue mayor en los casos en los que la cirugía se realizó de manera precoz. Dicha diferencia fue más notable en DM tipo 1, sobre todo en pacientes que sufrieron HV antes de cumplir 20 años del diagnóstico endocrinológico, puesto que tienden a desarrollar una retinopatía más grave frente a la DM tipo 2, que la padecen individuos de mayor edad con retinopatía más leve.

Las conclusiones del DRVS son:

- a. En los ojos en los que exista una RDP con CAR o la sospechemos, una vitrectomía temprana puede restaurar o mantener una visión aceptable.
- b. El beneficio es directamente proporcional a la gravedad de la NV.

CASO/OJO	NV	PROLIFERACIÓN FIBROSA	HV	MÁCULA	AV	LÁSER PREVIO
1/OD	Moderada	Grave, contraída, DR traccional, DVP extenso	Presente	Líneas de tensión	10/30	PFC confluyente
2/OI	Grave	Moderada, baja contracción, DVP temporal	Presente	Intacta	10/30	PFC del 50-75%
3/OD	Grave	Moderada, baja contracción	Moderada	Edema	10/100	PFC confluyente
3/OI	Muy grave	Grave, baja contracción	Moderada	Edema	10/100	PFC confluyente
4/OI	Muy grave	Grave, contraída, DV del polo posterior	Moderada	Debilitada	10/30	PFC no confluyente
5/OI	Muy grave	Grave, contraída, DVP temporal	Extensa	Debilitada	10/15	No
6/OI	Muy grave	Grave pero la mayoría transparente, no contraída, DVP inferonasal a la papila	Presente	Edema leve	10/30	No

TABLA 23: Espectro de casos del DRVS en los que la vitrectomía precoz es recomendable [98].

OD: ojo derecho. OI: ojo izquierdo.

DV: desprendimiento vítreo. DVP: desprendimiento de vítreo posterior.

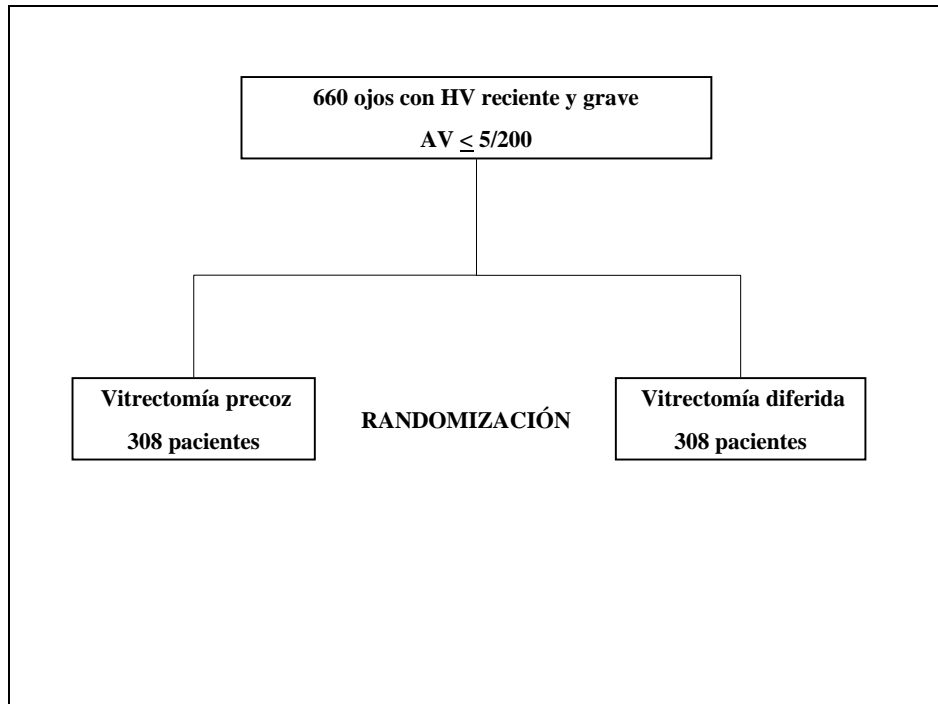


FIGURA 3: Esquema del método seguido en el DRVS.

#### 2.3.9.4 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, Ensayo clínico sobre el control y las complicaciones de la diabetes) [66, 100, 101].

Su objetivo era demostrar el efecto beneficioso del tratamiento intensivo con insulina en DM tipo 1, retrasando la aparición o enlenteciendo el curso de la RD y otras complicaciones microvasculares.

Entre 1983 y 1989, 29 centros reclutaron 1441 pacientes con DM tipo 1, de 13 a 39 años, de los cuales 726 no presentaban signos de RD (cohorte de prevención primaria) y 715 con RDNP leve de base (cohorte de prevención secundaria). De manera aleatoria se les asignó tratamiento convencional (1 ó 2 inyecciones de insulina al día) o tratamiento intensivo, con bomba de insulina o inyecciones múltiples (3 o más cada día) guiadas por la monitorización de la glucemia del paciente (ver figura 4). El seguimiento fue de 6.5 años y se detectaron periódicamente el grado de retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética.

Los resultados fueron bastante esperanzadores. En la cohorte de prevención primaria, el tratamiento intensivo redujo un 76% el riesgo a desarrollar RD frente al tratamiento convencional. En la cohorte de intervención secundaria, la terapia intensiva enlentecía el curso de la RD un 54% y reducía el desarrollo de RDNP grave o RDP un 47% frente a la terapia conservadora. Este efecto beneficioso se evidenciaba a partir del segundo año de seguimiento y era más obvio con el paso del tiempo. De hecho, en los 24 primeros meses el grado de RD era similar en ambos grupos, incluso existía un pequeño porcentaje de pacientes con empeoramiento ocular, quizás por la rápida normalización de la glucemia. Tras 3.5 años de seguimiento la ventaja es clara: el riesgo de progresión es 5 veces menor y la recuperación tras el avance es 2 veces más probable con insulino terapia intensiva. El efecto “protector” del tratamiento era independiente del grado de RD del que partiera el paciente. Pero no siempre es preferible el tratamiento intensivo en DM tipo 1; en pacientes mal controlados, el descenso de los niveles de glucosa debería ser paulatino, por el riesgo de empeoramiento de la RD sobre todo en el primer año de tratamiento regulador.

Respecto al resto de complicaciones microvasculares, en el total de pacientes, la insulino terapia intensiva reducía la aparición de MAU en un 39%, la de albuminuria en un 54% y la neuropatía en un 60%. Aunque no estaba exenta de riesgos, ya que al ser más agresiva en la normalización de los niveles de glucosa, incrementaba el riesgo de hipoglucemias graves de 2 a 3 veces.

Un estudio auxiliar al DCCT intentaba mostrar el efecto del embarazo en pacientes con DM tipo 1 sobre la retinopatía y nefropatía diabética. De los 1441 pacientes con DM tipo 1, 180 pacientes experimentaron 270 gestaciones a lo largo del estudio, enfrentándose los resultados a 500 mujeres no embarazadas durante los 6.5 años de seguimiento. El riesgo de empeoramiento de RD en embarazadas diabéticas frente a no embarazadas era 1.63 veces mayor con tratamiento intensivo y 2.48 veces mayor bajo tratamiento convencional. Este incremento del riesgo de evolución que el embarazo generaba era de carácter transitorio, requiriendo una mayor vigilancia oftalmológica

durante la gestación y el primer año post-parto, pero sin consecuencias a largo plazo [101].

Las conclusiones del DCCT son:

- a. La terapia intensiva con insulina retrasa la aparición y enlentece la progresión de nefropatía, neuropatía y RD en DM tipo 1.
- b. El beneficio para la RD se evidencia a partir del segundo año de seguimiento, siendo más obvio con el paso del tiempo y es independiente del grado de retinopatía del que parta el paciente.
- c. En pacientes con un control deficiente, el descenso de los niveles de glucosa debería ser paulatino, por el riesgo de empeoramiento de la RD sobre todo en el primer año de tratamiento intensivo.
- d. El embarazo en pacientes con DM tipo 1 induce un incremento transitorio del riesgo de RD. Este empeoramiento es más probable bajo tratamiento convencional que con tratamiento intensivo.
- e. Es necesaria una vigilancia oftalmológica estrecha durante la gestación y el primer año post-parto.
- f. A largo plazo, el embarazo no parece ser responsable de un mayor riesgo de complicaciones visuales.

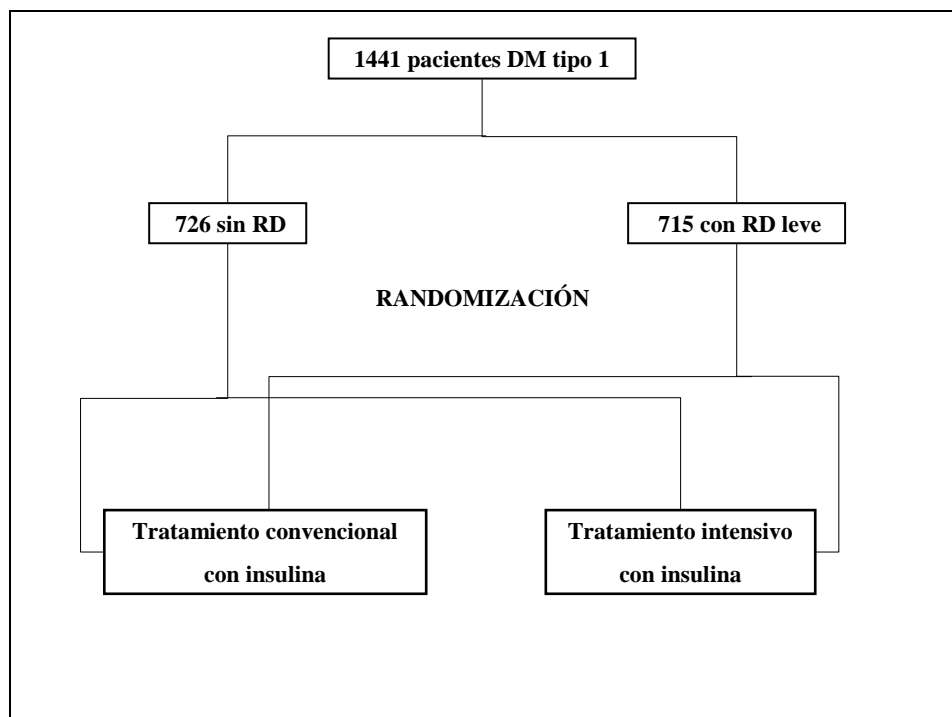


FIGURA 4: Esquema del método seguido en el DCCT.

### 2.3.9.5 The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS, Estudio prospectivo sobre la diabetes en el Reino Unido) [17-19].

El UKPDS fue diseñado por la preocupación suscitada ante la posibilidad de que las sulfonilureas pudieran aumentar la mortalidad cardiovascular en DM tipo 2 y que altas concentraciones de insulina indujeran placas de ateromatosis.

Similar al DCCT pero en pacientes diabéticos tipo 2, demostró los beneficios del control estrecho de la glucemia tanto con insulina como con sulfonilureas, reduciendo las complicaciones microvasculares (entre ellas la RD), pero sin resultado positivo para las macrovasculares.

Reclutó 5102 diabéticos tipo 2 recién diagnosticados con valores de glucemia en ayunas por encima de los 6 milimoles/litro (mmol/l). Se les sometió a un régimen dietético durante 3-4 meses, tras ello se excluyeron del estudio los pacientes con valores extremos de glucemia en ayunas ( $\leq 6$  ó  $> 15$  mmol/l). A los 3867 pacientes restantes se

les adjudicó aleatoriamente un tratamiento intensivo de la glucemia con sulfonilureas (clorpropamida, glibenclamida o glipizida) o insulina, o bien un tratamiento convencional con dieta algo más estricta (ver figura 5). Se detallaron todos los eventos clínicos acaecidos en los 10 años posteriores.

Los buenos resultados obtenidos con la terapia intensiva frente al convencional tras 10 años de seguimiento fueron incuestionables. Reducía un 11% los niveles de HbA<sub>1c</sub>, un 12% las complicaciones relacionadas con la diabetes, un 10% las muertes relacionadas con la DM y un 6% la mortalidad global. La mayoría de la reducción del riesgo se debía a la disminución en un 25% de las complicaciones microvasculares, sobre todo de la RD y la necesidad de PFC.

No se evidenciaron diferencias significativas entre cada una de las sulfonilureas y la insulina, excepto en los efectos adversos. Hubo más episodios de hipoglucemia y la ganancia de peso fue mayor en el tratamiento intensivo frente al convencional y, entre todos los fármacos, la insulina superaba en efectos secundarios a los AD.

Una segunda parte del estudio intentaba demostrar si un mejor control de la TA podía ser ventajoso. Para ello, a los pacientes con una presión  $\geq 160/90$  mm Hg aleatoriamente se les adjudicó un control estricto administrando un IECA o un beta-bloqueante admitiendo una TA  $< 150/85$  mm Hg o una intervención menos estricta permitiendo una TA  $< 200/105$  mm Hg. Se comprobó que los individuos que presentaban una TA mejor controlada tenían un menor riesgo de accidentes cerebrovasculares y era un factor protector para la aparición o evolución de la RD.

Las conclusiones del UKPDS son:

- a. El control intensivo de la glucemia con insulina o AD en DM tipo 2, reduce a corto plazo las complicaciones microvasculares, pero no las macrovasculares.
- b. Controlando la TA con un IECA o un beta-bloqueante, se reduce el riesgo de accidentes cerebrovasculares en estos pacientes y la aparición o desarrollo de RD.

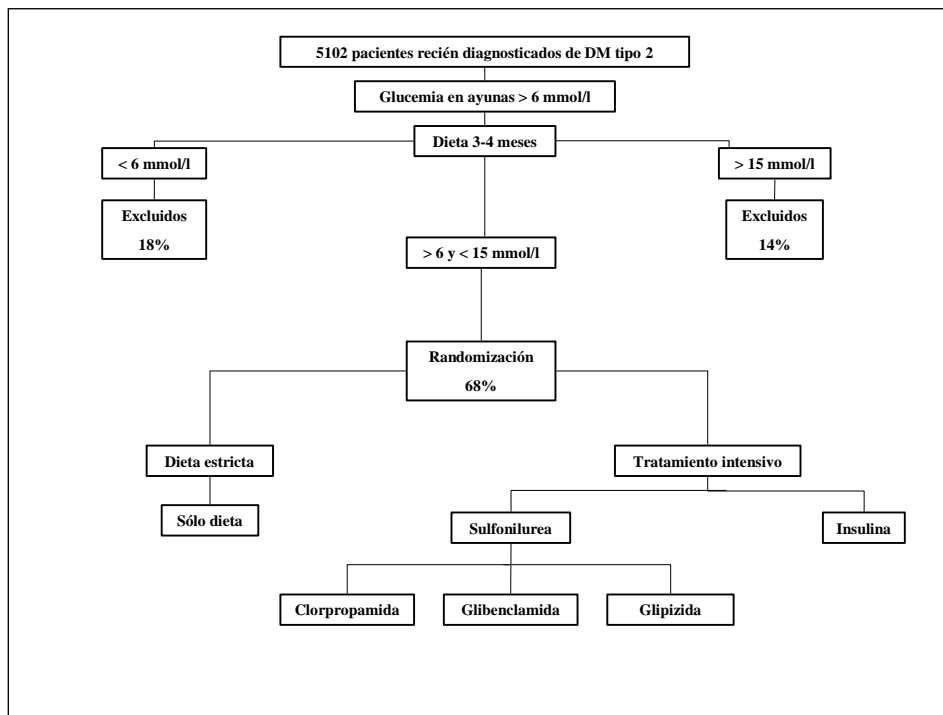


FIGURA 5: Esquema del método seguido en el UKPDS.

### 2.3.9.6 Seguimiento a largo plazo del UKPDS [102].

En el 2008 se publicó el seguimiento durante otros 10 años de 3277 de estos pacientes. Esta monitorización post-ensayo clínico, pretendía determinar, no solo si continuaba existiendo un descenso en las complicaciones microvasculares, sino también los posibles efectos a largo plazo a nivel macrovascular.

En la continuación del UKPDS, se recopilaban las complicaciones ocurridas durante 10 años, ya fuera mediante visitas de los pacientes diabéticos tipo 2 a los centros clínicos o a través de cuestionarios. Aunque las diferencias conseguidas en el control glucémico con el tratamiento intensivo versus la terapia convencional desaparecieron tras el primer año de seguimiento, continuó observándose una reducción tanto de las complicaciones microvasculares, como de las macrovasculares (infarto agudo de miocardio y muerte

debida a otras causas). Por todo ello, parece que los efectos conseguidos a través del tratamiento intensivo de la glucemia son mayores a largo que a corto plazo. Esto indica que, la instauración del tratamiento intensivo nada más diagnosticarse la DM tipo 2, se asocia de manera significativa a un descenso del riesgo de infarto agudo de miocardio y de muerte por otras razones, además del efecto positivo ya conocido en el campo microvascular.

Las conclusiones del seguimiento a largo plazo del UKPDS son:

- a. El control intensivo de la glucemia con insulina o AD en DM tipo 2 consigue reducir, a largo plazo, tanto las complicaciones microvasculares como las macrovasculares.

#### **2.3.9.7 Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications trial (EDIC, Estudio sobre la epidemiología de la diabetes, intervenciones y complicaciones) [103-106].**

Continúa revisando la cohorte de pacientes del DCCT durante 8 años más, para observar los efectos a un mayor largo plazo de la glucemia sobre las complicaciones micro y macrovasculares de la DM tipo 1. En el grupo sometido a terapia intensiva con insulina se siguió detectando respecto al grupo de tratamiento convencional un descenso en el desarrollo y progresión de la RD y menos casos de nefropatía e HTA.

En una de las publicaciones del EDIC en 2008, se revisaron las conclusiones a las que había llegado el DCCT para llegar a afirmar que el tratamiento intensivo era beneficioso para la RD. En un principio se había responsabilizado de este hecho a un mayor descenso de los niveles de HbA<sub>1c</sub> conseguida con el tratamiento estricto, es decir, a una bajada de la glucemia media. Pero, con un mismo valor de HbA<sub>1c</sub> seguía siendo menor el riesgo de RD con el tratamiento intensivo, por lo que se había planteado la posibilidad de que el verdadero responsable del empeoramiento de la retinopatía fuera la hiperglucemia postprandial evitada con múltiples inyecciones de insulina. El grupo

investigador EDIC postuló que, siguiendo la misma reflexión, también se podría culpabilizar de este deterioro a la respuesta contrarreguladora de las hormonas hipoglucemiantes. Por todo ello concluye que, las diferencias en el riesgo de progresión de la RD entre ambos grupos de tratamientos del DCCT con iguales valores de HbA<sub>1c</sub>, son un artefacto en la interpretación del modelo de regresión de Poisson, y refleja, en parte, un “efecto cohorte” entre los pacientes seguidos menos de 8 años, frente a los seguidos más de 8 años. De hecho, la diferencia en el riesgo de progresión es explicable en un 96% por el descenso en la HbA<sub>1c</sub> y sólo en un 4% por las pequeñas variaciones diarias en la glucemia.

Respecto a los pacientes que se sometieron a un trasplante pancreático y presentaban una glucemia controlada en al menos tres años, se evidenció que el grado de retinopatía no experimentaba una mejoría pero conseguía estabilizarse. La incidencia de cataratas fue mayor tras el trasplante, debido en gran parte al uso de corticoides en la inmunosupresión farmacológica.

Las conclusiones del EDIC son:

- a. El tratamiento intensivo con insulina en pacientes diabéticos tipo 1 constituye un factor de protección frente a las complicaciones microvasculares, al menos, durante 14.5 años de terapia.
- b. El efecto beneficioso para la RD se debe casi en su totalidad al descenso de la HbA<sub>1c</sub> que desencadena, y en una mínima parte a la subida y bajada de glucemia acaecidas cada día.
- c. Los pacientes trasplantados de páncreas con glucemias controladas al menos 3 años, experimentan una estabilidad en el grado de RD, sin llegar a una mejoría.

### **2.3.9.8 Estudio de Kumamoto [107].**

Es un estudio desarrollado en la universidad japonesa de Kumamoto, semejante al DCCT pero con un menor tamaño muestral y seguimiento. Reclutó 110 pacientes japoneses con DM tipo 2 no obesos divididos en dos cohortes. Un grupo de prevención primaria en la que no existían signos de RD y la albuminuria era inferior a 30 miligramos/24 horas compuesta por 55 pacientes, y la cohorte de intervención secundaria, de 55 pacientes, con RD leve y albuminuria por debajo de 300 mg/ 24 h. Se les asignó de manera aleatoria un tratamiento con múltiples inyecciones o convencional con insulino terapia (ver figura 6). Tras 6 años de seguimiento y revisiones semestrales, la HbA<sub>1c</sub> fue del 7.1% en el grupo de tratamiento intensivo frente al 9.4% en el grupo control. El descenso de los niveles de HbA<sub>1c</sub> se acompañó de un menor riesgo de microangiopatía y, dentro de ellas destaca la RD, disminuyendo su avance en un 67% y la PFC en un 77%. El estudio estableció unos valores umbral para prevenir la aparición/progreso de complicaciones microvasculares, en pacientes japoneses diabéticos tipo 2: HbA<sub>1c</sub> <6.5%, una glucemia en ayunas <110 miligramos/decilitro (mg/dl) y una glucemia tras 2 horas de SOG <180 mg/dl.

Las conclusiones del estudio de Kumamoto son:

- a. El tratamiento con múltiples inyecciones de insulina en pacientes diabéticos tipo 2 no obesos, provoca un descenso de los niveles de HbA<sub>1c</sub> y secundariamente una disminución del riesgo de complicaciones microvasculares.
- b. Los valores umbral para prevenir la aparición/progreso de complicaciones microvasculares, en pacientes japoneses diabéticos tipo 2 fueron: HbA<sub>1c</sub> <6.5%, una glucemia en ayunas <110 mg/dl y una glucemia tras 2 horas de SOG <180 mg/dl.

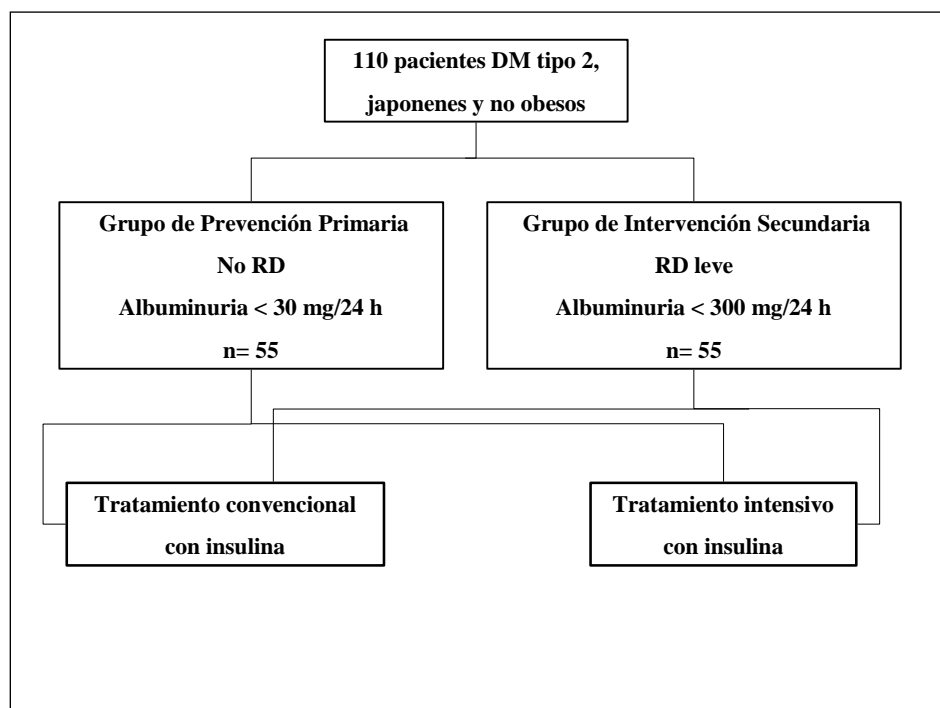


FIGURA 6: Esquema del método seguido en el Estudio de Kumamoto.

### 2.3.9.9 Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes Mellitus (VA CSDM, Estudio cooperativo de asuntos de veteranos en diabetes mellitus tipo 2) [108].

Fue diseñado para definir los riesgos/beneficios del tratamiento con múltiples inyecciones de insulina en DM tipo 2. Los 153 pacientes seleccionados eran varones, obesos, con resistencia a la insulina moderada y el seguimiento fue de 27 meses. Tras la randomización se les asignó insulinoterapia convencional (1 inyección de insulina cada mañana), o bien tratamiento intensivo con el objetivo de conseguir una glucemia cercana a los valores considerados normales en la monitorización realizada por el propio paciente. Este protocolo estricto estaba constituido por 4 escalones de menor a mayor eficacia: 1) una inyección de insulina por la tarde, 2) una inyección de insulina por la tarde más glipizida por las mañanas, 3) 2 inyecciones de insulina al día y 4) múltiples inyecciones de insulina al día (ver figura 7). Al final del estudio un 64% de los

pacientes habían necesitado 2 ó más inyecciones de insulina para normalizar la glucemia.

La HbA<sub>1c</sub> fue un 2% inferior en el grupo de tratamiento intensivo frente al convencional durante toda la investigación, siendo la mayoría de este descenso debida a la insulina de acción intermedia inyectada por la tarde, sola o con la glipizida matutina.

Los resultados fueron preocupantes, detectándose 61 sucesos cardiovasculares (infartos cardíacos, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca congestiva y amputaciones) en 40 pacientes y 10 muertes, 6 de causa cardiovascular. 35 de esos eventos ocurrieron en el grupo de tratamiento estricto frente a 26 en el grupo con terapia convencional. Por todo ello, fue necesario diseñar posteriormente un estudio más completo para determinar si es segura la insulino terapia intensiva en pacientes obesos diabéticos tipo 2 que requieran insulina.

Las conclusiones del VA CSDM son:

- a. El tratamiento intensivo con insulina en pacientes DM tipo 2 obesos, consigue disminuir los niveles de HbA<sub>1c</sub> en mayor medida que la insulino terapia convencional.
- b. Su relación con complicaciones cardiovasculares no queda bien delimitada en este estudio, quedando pendiente de investigaciones posteriores.

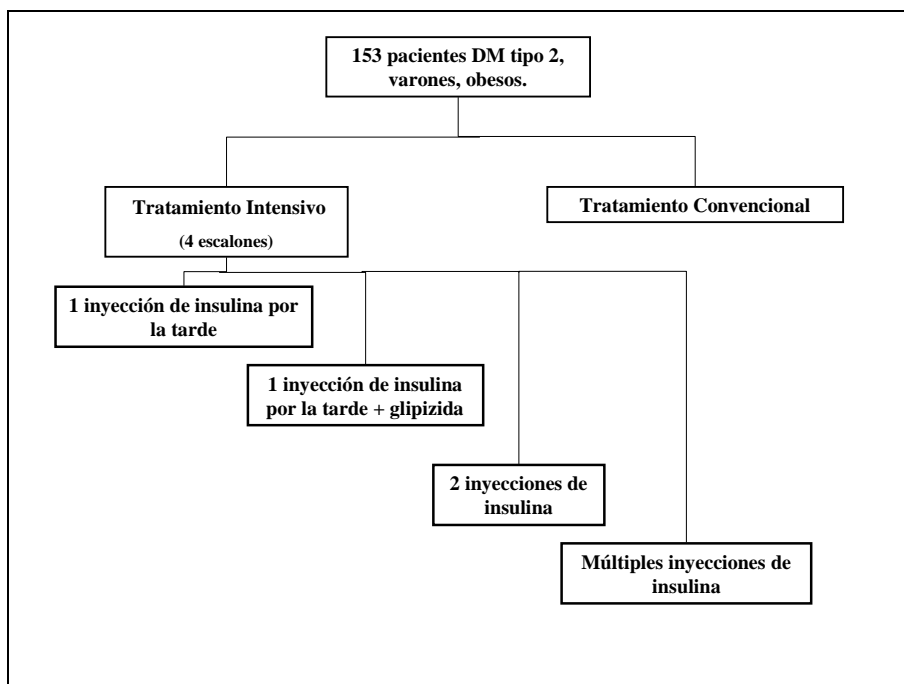


FIGURA 7: Esquema del método en VA CSDM.

### 2.3.9.10 The Diabetes Prevention Program (DPP, programa de prevención de la diabetes) [109, 110].

Es un ensayo clínico aleatorizado que contó con la participación de 27 centros. Su objetivo era evaluar la eficacia y seguridad de diferentes medidas que podrían retrasar o prevenir el desarrollo de DM en la población de alto riesgo, fundamentalmente factores de riesgo potencialmente reversibles, como el sobrepeso, el sedentarismo y niveles altos de glucemia. Seleccionó 3234 pacientes, obesos, diagnosticados de tolerancia alterada a la glucosa. El grupo control tratado con placebo fue comparado con el grupo experimental, al que al azar se le sometió a un cambio en el estilo de vida o bien a un tratamiento farmacológico con metformina 800 mg/12 horas (ver figura 8). El programa de modificación en el estilo de vida consistía en una pérdida de peso igual o superior al 7% gracias a una dieta pobre en grasas y 150 minutos semanales, como mínimo, de ejercicio físico moderado. Los grupos fueron seguidos durante 2.7 años. El riesgo de progresión a DM fue menor en el grupo experimental, con una reducción comparada con el grupo placebo del 58% con las medidas higiénico-dietéticas y del 31% en el

grupo tratado con el AD. Es decir, el cambio en el modo de vivir y el tratamiento con metformina, en personas de alto riesgo, reduce la incidencia de DM tipo 2, siendo significativamente más eficaz la primera de las medidas. El beneficio con metformina fue mayor en individuos jóvenes y obesos.

Continuando esta línea de investigación, en la actualidad se está ensayando en Holanda un programa de terapia conductual como protocolo de prevención primaria de diabetes y enfermedades cardiovasculares. La modificación de los hábitos de vida es difícil, requiere tiempo, esfuerzo y motivación por parte del individuo, por lo que el apoyo de un equipo de médicos-enfermeros con 6 sesiones individuales y llamadas telefónicas como recordatorio, podrían facilitar la adaptación a una dieta saludable, ejercicio físico moderado y abandono del tabaquismo [111].

Las conclusiones del DPP son:

- a. En personas con alto riesgo de padecer diabetes, un cambio en el estilo de vida y un tratamiento con metformina, reduce la incidencia de DM tipo 2. La modificación en el modo de vida consiste en una dieta saludable pobre en grasas, ejercicio físico moderado y una pérdida de peso secundaria.
- b. Las medidas higiénico-dietéticas son significativamente más eficaces que el tratamiento farmacológico.

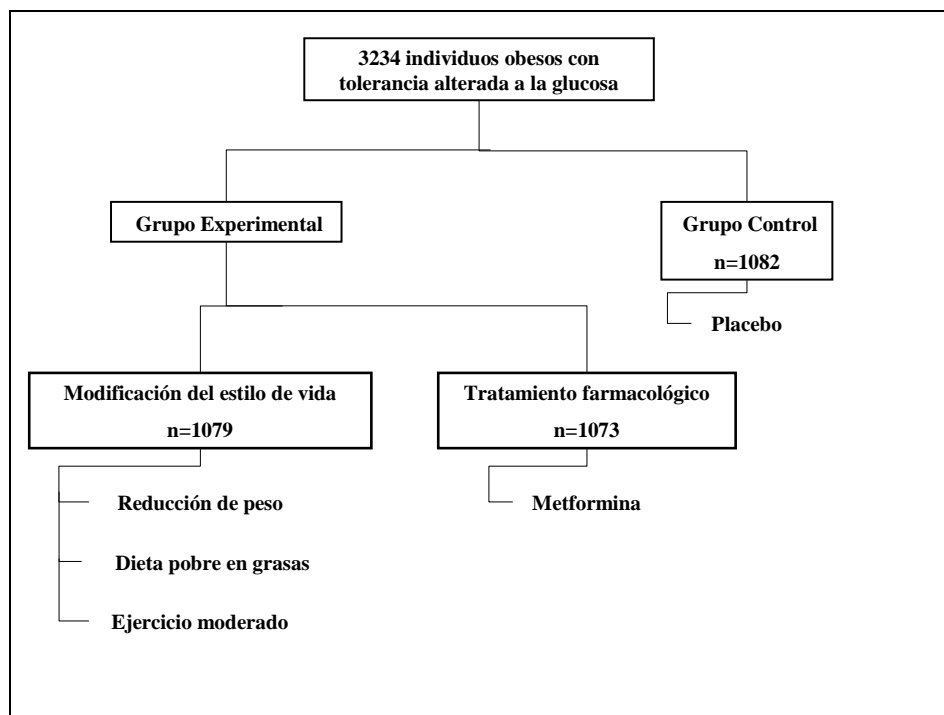


FIGURA 8: Esquema del método en The Diabetes Prevention Program.

## 2.4 Retinopatía diabética y embarazo.

La DM es la alteración metabólica más común en el embarazo; junto a esto, la RD constituye la patología microvascular más habitual de la DM y la complicación ocular más frecuente en la gestación [3]. Estas tres afirmaciones justifican por sí solas las investigaciones dirigidas a identificar las particularidades de la RD en este período de la vida.

Si bien la mayoría de los estudios publicados aseveran la existencia de riesgo de empeoramiento de la RD durante el embarazo, un estudio auxiliar al DCCT es el de mayor tamaño muestral. El objetivo de éste era mostrar el efecto del embarazo en pacientes con DM tipo 1 sobre la retinopatía y nefropatía diabética. De los 1441 pacientes con DM tipo 1, 180 pacientes llevaron a cabo 270 gestaciones a lo largo del estudio, comparándose los resultados con 500 mujeres no embarazadas durante los 6.5

años de seguimiento. El riesgo de empeoramiento de RD en embarazadas diabéticas frente a no embarazadas era 1.63 veces mayor con insulinoterapia intensiva y 2.48 veces mayor bajo tratamiento convencional frente a no gestantes [101].

Los porcentajes de empeoramiento de RD durante el embarazo, ya sea desarrollando “de novo” la retinopatía o bien mostrando una evolución, oscilan entre el 16 y 85%, con grandes diferencias en función del estudio clínico al que se haga referencia [112].

El artículo de Axer-Siegel y colaboradores que incluye 65 pacientes gestantes con DM tipo 1 muestra unos porcentajes más que elevados de progresión de RD [113] en esta fase de la vida. De las pacientes sin signos de retinopatía al inicio de la gestación, el 26% evolucionaron hacia una RDNP moderada. De las que mostraban una RDNP moderada al comienzo del embarazo, el 77.5% aumentó el grado: un 55% alcanzó características de gravedad aunque en el rango de RDNP y un 22.5% se transformó en RDP requiriendo PFC.

Aunque el grado de retinopatía suele regresar tras el parto, determinadas secuelas pueden ser irreversibles y surgir en cualquier momento de la gestación, lo que justifica la necesidad de un seguimiento oftalmológico. Continuando con las cifras del último artículo, de las pacientes que evolucionaron hacia una RDNP moderada estando “sanas” al inicio de la gestación, el 50% experimentaron una regresión total tras el parto y en un 30% ocurrió de manera parcial. Los casos que alcanzaron el estado de RDNP grave partiendo de una RDNP moderada, tuvieron peor pronóstico. En el 17% desaparecieron las lesiones por completo y en parte en un 58%. Es decir, cuanto mayor es el grado de RD al inicio de la gestación, menor es la posibilidad de experimentar un retroceso de las lesiones tras el parto. Del mismo modo tiende a mejorar el EMD tras el nacimiento [113].

#### **2.4.1 Cambios oculares en el embarazo.**

La gestación puede desencadenar diversos cambios fisiológicos en órganos y sistemas, entre ellos el ojo. Es capaz de disminuir la sensibilidad [114] y grosor [115] corneal,

aumentar su curvatura, generar intolerancia a las lentes de contacto, disminuir los valores de presión intraocular (PIO) especialmente en los últimos meses e inducir cambios refractivos [116]. Todas estas modificaciones desaparecen paulatinamente durante el post-parto.

Sin embargo, a nivel patológico el embarazo también puede ser responsable de la aparición o progresión de determinadas enfermedades. No sólo puede alterar el curso de enfermedades preexistentes como la RD y las uveítis, sino que también puede desarrollar patologías específicas del embarazo, como la ceguera cortical, las anomalías visuales derivadas de la preeclampsia/eclampsia o precipitar la aparición de patologías no específicas de la gestación, como la coriorretinopatía serosa central [73].

Respecto al impacto del embarazo sobre enfermedades preexistentes, las crisis uveíticas suelen desencadenarse con mayor frecuencia durante el primer trimestre de gestación o el post-parto. Otro concepto a tener en cuenta es que el curso de las uveítis durante el embarazo no puede preverse en función de la evolución pregestacional del proceso inflamatorio [73].

La preeclampsia, estado hipertensivo específico del embarazo, y su asociación a crisis convulsivas a la que llamamos eclampsia, puede asociarse a síntomas visuales. Una disminución de la visión, fosfenos y defectos en el campo visual se acompañan con frecuencia de una constricción focal o difusa de las arteriolas retinianas. El pronóstico visual en estos casos es bueno, recuperando la AV tras resolver el compromiso a nivel sistémico [117]. Todo esto es importante que lo conozca el obstetra, no sólo para derivar posteriormente al oftalmólogo, sino también como signos de alerta de un posible estado hipertensivo en la gestante. Por otro lado, el oftalmólogo ante esta sintomatología, especialmente si la embarazada se encuentra en un momento gestacional igual o superior a la 20ª semana, debe avisar al obstetra con urgencia, antes de iniciar su exploración, dada la gravedad del proceso.

La ceguera cortical es una manifestación inusual de la preeclampsia/eclampsia derivada de un compromiso vascular en la corteza occipital. Esta pérdida de visión con

frecuencia es precedida o se acompaña de cefalea, y aunque existen casos que llegan a alcanzar las 192 horas de duración, suele resolverse sin dejar secuelas [118].

El embarazo es un importante factor desencadenante de la coriorretinopatía serosa central. Aunque el desprendimiento seroso macular se resuelve en los dos primeros meses tras el parto, el riesgo de recaída tras la gestación es superior tras dicho episodio [73].

De todo lo anteriormente comentado se extrae la conclusión de que sólo bajo un amplio conocimiento del impacto del embarazo sobre la fisiología ocular y las enfermedades preexistentes, podemos realizar un correcto consejo para la madre durante la gestación, y más importante aún, en el período preconcepcional.

#### **2.4.2 Fisiopatología de la progresión de la retinopatía diabética durante el embarazo: factores de riesgo.**

Durante el embarazo transcurren cambios fisiológicos a nivel cardiovascular, endocrinológico, hematológico, metabólico e inmunológico, entre otros sistemas, que a pesar de su naturaleza adaptativa, pueden ocasionar la aparición o progresión de la RD materna.

La RD es una enfermedad multifactorial con un componente neurodegenerativo, vascular, inmunológico y metabólico que, en conjunto, conforman un entramado de múltiples factores de riesgo independientes. Algunas de estas variables son evitables o al menos controlables en cierta medida; desgraciadamente otras no. Sin embargo todas nos ayudan a conocer qué pacientes tienen un alto riesgo de progresión en la gestación, y poder así actuar antes de que aparezcan secuelas visuales irreversibles.

Conociendo los factores de riesgo de empeoramiento de la RD durante el embarazo, podría realizarse una correcta estrategia de prevención primaria, secundaria y terciaria. Por un lado, se daría un adecuado consejo preconcepcional a aquellas pacientes diabéticas en edad fértil con peligro de pérdida visual durante la gestación; se

planificaría las revisiones oftalmológicas necesarias para las pacientes gestantes, aumentando éstas en función del riesgo de progresión; se aplicaría láser antes de que aparezcan consecuencias visuales irreversibles, o cirugía si ésta fuera necesaria; se podría planear el parto, tanto la técnica como el momento de éste para preservar la AV de la madre; se haría un control post-parto más estrecho a pacientes con mayor nivel de riesgo o que hayan sufrido complicaciones durante el embarazo.

Todas estas conductas disminuirían la morbi-mortalidad en los neonatos y pacientes diabéticas embarazadas, deteniendo así la evolución de la RD. Pero es en el ámbito de la prevención primaria junto al conocimiento de los factores de riesgo donde las medidas alcanzan una mayor eficacia.

Si tenemos en cuenta que las mujeres perciben su estado gestante tras la primera falta de menstruación, es decir, a la séptima semana, y que para ese momento ya se ha cerrado el tubo neural y se ha iniciado la osteogénesis [4], es fácil comprender que una “*Unidad Hospitalaria de Diabetes y Embarazo*” no es suficiente para frenar el impacto sanitario de la Diabetes. En ese instante, conseguir normalizar la glucemia sólo podría tratar de prevenir las malformaciones cardíacas. Sería necesaria una “*Unidad de Diabetes y Edad Fértil*” para poder aconsejar correctamente a estas pacientes e informarlas del enorme interés en planificar adecuadamente este momento. Controlar la glucemia y el resto de factores de riesgo para la progresión de la RD, conocer los fármacos con menor potencial teratógeno, inducción de mitosis y sin capacidad para atravesar la barrera hemato-placentaria o educar a las pacientes sobre la importancia de realizar exploraciones oftalmológicas regladas a pesar de estar asintomáticas, serían algunos de los puntos a tratar en estas visitas.

El embarazo es reconocido per se como un factor de riesgo independiente en la evolución de la RD [75]. Además, otras variables han sido consideradas factores de riesgo responsables del empeoramiento de la retinopatía en la gestación: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la DM, estado basal de la RD previa al embarazo, HTA, pre-eclampsia/eclampsia, mal control de la glucemia, rápida normalización de los valores de glucosa en sangre y cambios en el flujo sanguíneo retiniano [73].

Por otro lado, existen diversas publicaciones, expuestas a continuación, sobre la posible asociación de determinadas variables con la evolución de la RD durante la gestación: marcadores inflamatorios, niveles hormonales, utilización de análogos y técnicas de insulino terapia, hábito tabáquico, factores vasoactivos o angiopoyéticos están en estudio en la actualidad.

#### **2.4.2.1 La gestación.**

El pronóstico de la gestación en diabéticas con complicaciones microvasculares era tan nefasto hace décadas, que la mayoría de los médicos advertían la necesidad de finalizar el embarazo [119].

Si bien el DCCT fue el primer estudio prospectivo en demostrar que el riesgo de progresión era mayor en mujeres diabéticas embarazadas [112] que en no embarazadas, esta influencia parece no continuar a largo plazo. Tras 6.5 años de seguimiento, este estudio no observó diferencias significativas en el grado de RD de las mujeres diabéticas, independientemente de si habían tenido embarazos o no. Dicho de otro modo, si la retinopatía se estabiliza tras el parto, cualquier progresión detectada con posterioridad no sería atribuible al embarazo [120].

Tampoco está claro hasta qué punto el componente irreversible de la evolución observada durante la gestación se debe exclusivamente al embarazo per se, o si en un determinado porcentaje refleja la historia natural de una enfermedad progresiva [121].

Respecto a si los embarazos recurrentes pueden tener consecuencias negativas en la DM tipo 1, parece que la experiencia acumulada por parte de las embarazadas diabéticas no primíparas y su médico, contribuye a optimizar la glucemia y reducir el riesgo de preeclampsia y de progresión de la RD en las siguientes gestaciones [122].

#### **2.4.2.2 Duración de la diabetes mellitus.**

Uno de los factores de riesgo más claramente asociados al empeoramiento de la RD en el embarazo es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la DM [112]. La relación es directamente proporcional, con valores similares en diferentes publicaciones. Axer-Siegel et al observaron que la duración de la DM en promedio en las pacientes con progresión de la RD frente a las que ésta se mantuvo estable era de  $15.4 \pm 5.3$  años versus  $10.86 \pm 6.7$  años [113]. Un estudio prospectivo realizado en Reino Unido entre 1990 y 1998 con 139 gestantes, detectó que las pacientes con más de 10 años desde el diagnóstico de la DM tipo 1 presentaban un mayor riesgo de progresión frente a las que su diagnóstico había sido más reciente [5].

Si bien esta variable no se puede controlar, a partir de los estudios disponibles se concluye que es recomendable aconsejar a las mujeres diabéticas en edad fértil no diferir en el tiempo el momento de ser madres, siempre y cuándo los parámetros metabólicos y oftalmológicos se encuentren estables y dentro de los límites de la normalidad.

#### **2.4.2.3 Grado preconcepcional de retinopatía diabética.**

Es un factor de riesgo con gran poder de predicción en la progresión de la RD y está interrelacionado con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la DM.

The Diabetes in Early Pregnancy Study (Estudio sobre Diabetes en la fase Temprana de la Gestación) concluyó que cuanto mayor fuera el grado de RD en el momento de la concepción, era más probable que ésta empeorara durante la gestación [123]. En función de este hallazgo se han desarrollado los protocolos de seguimiento de RD durante la gravidez, que proponen exploraciones más cercanas cuanto más avanzadas sean las lesiones retinianas observadas.

Por esa misma razón, la mayoría de los estudios actuales proponen tratar de manera rápida y agresiva una RDNP con CAR o una RDP, preferiblemente antes del embarazo,

o bien durante éste, ya que las posibilidades de progresión a lo largo de los 9 meses son elevadas [124].

En las pacientes sin signos de retinopatía en el momento del embarazo es raro que aparezcan neovasos durante la gestación, aunque se han descrito 3 casos con una evolución desfavorable bajo tratamiento con lispro y múltiples variables negativas como un mal control glucémico, presencia de proteinuria y más de 6 años de evolución de la DM [69].

#### **2.4.2.4 Hipertensión arterial asociada o no al embarazo.**

La gestación incrementa la presión arterial tanto en pacientes diabéticas como en no diabéticas, normalizándose ésta tras el parto en la mayoría de los casos [125]. Tanto la HTA preexistente, como la inducida por el embarazo pueden cooperar en la evolución de la RD [112].

Diferentes investigaciones concluyen que tanto una alta presión arterial sistólica como diastólica se asocian, independientemente, a empeoramiento de la RD [113]. Cualquier situación con un estado circulatorio hiperdinámico, como el propio embarazo o la HTA, desencadena un incremento en el flujo sanguíneo retiniano y secundariamente un daño en las células endoteliales de los capilares, elemento clave en la patogenia de la RD.

Los fármacos IECA han conseguido disminuir la proteinuria, mejorar la función renal y reducir las complicaciones materno-fetales si se utilizan durante los 6 meses previos a la gestación. Aunque los IECA son fetotóxicos y no se recomiendan durante la gravidez, quizás podría plantearse la utilidad en los meses anteriores al embarazo planificado, ya que la mejora funcional vascular en determinados sistemas podría reflejarse en el resto [126].

#### **2.4.2.5 Hábito tabáquico.**

No se han conseguido resultados estadísticamente significativos en la asociación del tabaquismo y la evolución de la RD, aunque es del todo conocido su efecto nocivo a nivel cardiovascular materno y sobre el feto [127].

Respecto al período gestacional, parece que el tabaco impide la autorregulación del diámetro de los vasos retinianos en función del aumento de la TA secundaria al embarazo [125]. En pacientes diabéticas no fumadoras, el embarazo desencadena un aumento de la tensión arteriolar y en consecuencia estos vasos disminuyen su calibre. Las mujeres diabéticas que fuman antes y durante el embarazo no muestran vasoconstricción durante la gestación, ya que se encuentran en un estado previo crónico de vasoconstricción arteriolar retiniana, lo que podría impedir el efecto negativo de la hiperperusión y proteger frente al empeoramiento de la RD. Esta sorprendente consecuencia positiva del tabaco requiere estudios más amplios para poder llegar a inferir conclusiones definitivas.

#### **2.4.2.6 Control glucémico.**

Mantener el nivel de glucemia dentro de los límites de la normalidad y estable es quizá el factor de riesgo controlable por parte de la madre más importante. No sólo es aconsejable que la glucosa en sangre y la HbA<sub>1c</sub> sean normales antes y durante la gestación, además cualquier descenso o incremento durante el embarazo debe ser normalizado de manera paulatina, ya que los cambios de glucemia excesivamente rápidos también pueden favorecer la evolución de la RD [112].

The Diabetes in Early Pregnancy Study demostró la importancia de mantener una HbA<sub>1c</sub> baja antes de la concepción, ya que en las pacientes que superaban en más de 6 desviaciones estándar el valor control, el porcentaje de progresión de la RD era 2.7 veces superior frente a las que tenían dicho parámetro dentro de 2 desviaciones estándar

[123]. Este riesgo podría deberse al descontrol glucémico por sí sólo o a una rápida mejora de la glucemia nada más detectarse el embarazo.

Los niveles de HbA<sub>1c</sub> deberían estar controlados durante todo el embarazo, aunque sólo se ha demostrado una relación estadísticamente significativa entre progresión de RD y la HbA<sub>1c</sub> en el tercer trimestre de gestación [113].

Decidir el valor límite de glucosa en sangre saludable en pacientes diabéticas durante el embarazo es complicado. Cuanto más se alejen los niveles de la hiperglucemia, menor será el riesgo de complicaciones perinatales y de evolución de la RD en la madre. Por ello, en la actualidad se ha propuesto una HbA<sub>1c</sub> con valores entre 4.4 y 5.6% para conseguir una gestación saludable [27], mejor que el límite máximo de 6.5% como se recomendaba hasta ahora. Pero cuanto más estricto sea el tratamiento para la diabetes, mayor será el riesgo de hipoglucemias, ya de por sí frecuentes en el embarazo, por lo que a la hora de elegir el valor umbral para cada paciente, el médico debería tener una actitud conservadora.

#### **2.4.2.7 Cambios en el flujo sanguíneo retiniano.**

Este factor de riesgo quizás sea uno de los más controvertidos, sin haber llegado los investigadores a una conclusión definitiva.

Algunos autores consideran que durante el embarazo existe un incremento del flujo sanguíneo retiniano en pacientes diabéticas [128, 129], y por lo tanto, este estado de hiperperfusión podría dañar las células endoteliales y promover la oclusión capilar y la isquemia, antesala de la RD.

Por el contrario, otros investigadores postulan la existencia de un descenso de la perfusión retiniana, lo que también favorecería la aparición de isquemia y posterior progresión de la RD. Este estado sería consecuencia de una reducción en el diámetro venoso retiniano [130], o por una disminución en el calibre arteriolar durante el

embarazo; este último hallazgo no ha podido asociarse de manera estadística con la evolución de la retinopatía [125].

#### **2.4.2.8 La respuesta inflamatoria.**

La influencia del sistema inmune en la patogénesis de la RD es del todo conocida; si bien no responde por completo al porqué la enfermedad ocular tiende a evolucionar durante el embarazo, al menos la explica parcialmente.

Durante la gestación, para preservar la integridad del feto, se activan una serie de mecanismos inflamatorios [74]. Por un lado se produce la activación leucocitaria, gracias a diferentes moléculas de adhesión, uniéndose los glóbulos blancos a las células endoteliales y provocando una situación de leucostasis y oclusión de los capilares correspondientes. Por otro lado, se incrementan determinadas citocinas circulantes, como las interleucinas (IL) 1 $\beta$ , 6 y 8. Mientras que la IL-8 promueve la angiogénesis y la proliferación fibrovascular, la IL-1 $\beta$  favorece la leucostasis. Las IL-6 y IL-8 comparten la propiedad de incrementar la permeabilidad de la barrera hemato-retiniana (BHR) al deshacer las uniones entre las células endoteliales y el epitelio pigmentario.

Existe la posibilidad de que la rotura de la BHR, aumente los factores pro-inflamatorios en el torrente sanguíneo [131], retroalimentándose así el sistema inmune en su empeño por avanzar las lesiones retinianas en la DM.

De este modo el sistema inmune de la embarazada, junto a otros factores de riesgo, de manera “fisiológica” favorecería la evolución de la RD (ver figura 9).

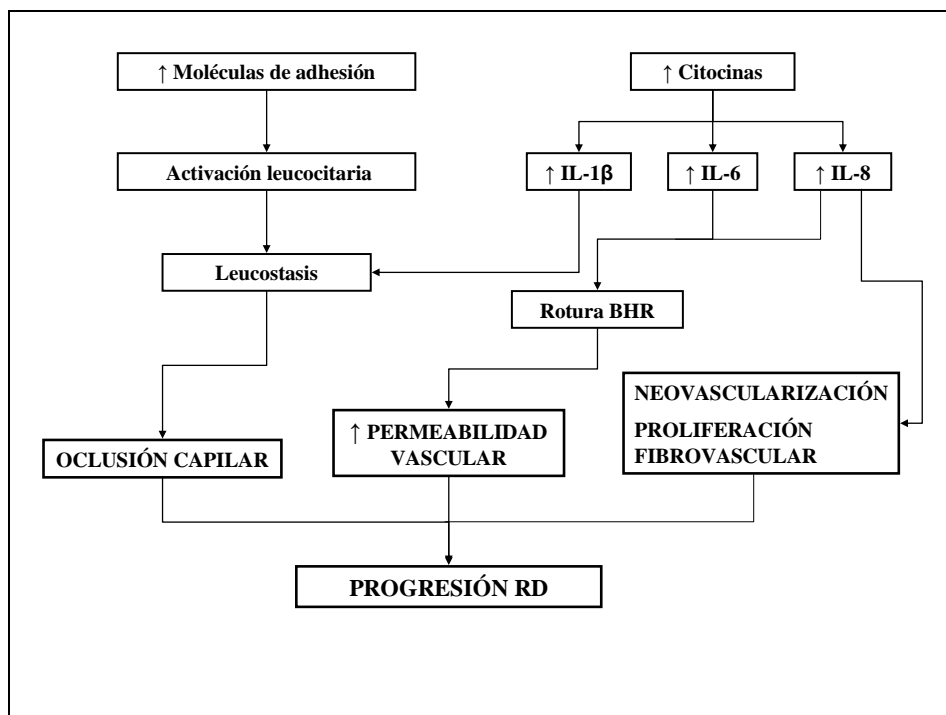


FIGURA 9: La inflamación en la RD.

En 2007 se propuso a la glicodelina como un posible marcador de empeoramiento de la RD durante el embarazo [132]. Dicha molécula posee propiedades antiinflamatorias y se secreta por las glándulas endometriales, estimuladas por la progesterona, durante la gestación. Parece existir una relación causal entre el descenso de dicha glicoproteína en suero y el aumento de grado de la RD, quizás debido a la capacidad inmunosupresora de dicha sustancia. Por el contrario, no existen diferencias entre los valores de glicodelina entre embarazadas diabéticas y no diabéticas.

Se están investigando otros marcadores inflamatorios, con la esperanza de encontrar la variable más sensible y específica capaz de clasificar a las gestantes con DM según el riesgo de pérdida visual a través de un simple análisis de laboratorio. Se han insinuado la proteína C reactiva (PCR), la IL-6 y la molécula de adhesión de las células endoteliales tipo 1 (VCAM-1). Aunque no se observaron diferencias significativas entre dichos marcadores inflamatorios en diabéticas y no diabéticas, la PCR resultó estar asociada con un peor control glucémico y con evolución de la RD durante la gravidez [131].

#### **2.4.2.9 Niveles hormonales.**

Al ser la DM una enfermedad de origen endocrinológico, es fácil pensar que determinados valores hormonales puedan afectarle en su historia natural.

La Hormona de Crecimiento (GH, Growth Hormone) y el insulín-like growth factor I (IGF-I, Factor de Crecimiento Similar a la Insulina-I) se han relacionado con el crecimiento celular anormal y la aparición de NV, ambos elementos clave en la patología de la RD. Partiendo de este hallazgo y de modo experimental, se han planteado a los antagonistas del receptor de la GH, oligonucleótidos antisentido para el receptor de la GH, análogos de la somatostatina y Ac anti-receptor de IGF-I como posibles reductores de la hipoxia retiniana, actuando así como antiangiogénicos [133].

La relación entre el sistema IGF y el curso de la RD es hipotética, sin haberse conseguido demostrar hasta ahora. Un estudio de 2003 muestra un claro incremento del IGF-I durante la gestación, paulatino, hasta alcanzar un valor tope en la semana 32. El aumento de este factor en suero parece asociarse con el peso del feto y con el riesgo de progresión de la RD materna [134].

Posteriormente, Loukovaara et al [135] en el 2005 intentaron asociar el IGF-I, la proteína transportadora del IGF-I (IGFBP-I), la IGFBP-I altamente fosforilada y la proteína transportadora del IGF-3 (IGFBP-3) con la RD en la gestación y post-parto, sin llegar a lograrlo.

La unidad feto-placentaria también ha sido implicada de manera hipotética en la evolución de la RD durante la gestación. La hormona lactógeno placentaria, hormona de crecimiento placentario y otros factores de crecimiento secretados por la placenta deberían considerarse entre los mecanismos patogénicos [69].

#### **2.4.2.10 Impacto de los fármacos para la diabetes.**

De los fármacos AD, no hay datos disponibles en la actualidad sobre el efecto positivo o negativo que puedan ejercer sobre la RD durante la gestación. Hasta hace poco estaban totalmente vetados en embarazadas, y aunque últimamente existen evidencias científicas de su seguridad, a nivel clínico aún existen recelos a la hora de prescribirlos.

Sí existen estudios sobre la relación análogos - RD y en particular sobre lispro. Fueron motivados por la publicación de 3 casos clínicos de pacientes con de DPG sin signos de retinopatía, que en el tercer trimestre desarrollaron RDP que requirió laserterapia [69], y en 2 casos se complicó con hemovítreo. En las conclusiones del artículo se planteaba la capacidad para inducir mitosis de lispro como el culpable potencial de este efecto adverso.

La posibilidad para promover la mitosis, y secundariamente el progreso de la RD, proviene de la capacidad de los análogos para unirse al receptor IGF-I tras las modificaciones conseguidas bajo tecnología recombinante. No se han encontrado diferencias entre la avidéz de la unión de aspart a dicho receptor frente a la insulina regular [136]. Por el contrario, sobre glargina y lispro existen disparidad de opiniones; hay publicaciones que estiman un aumento del 50 al 70% [137] de la afinidad de lispro al receptor IGF-I frente a la insulina regular, mientras que otras no encuentran diferencias significativas [136]. Asimismo, existen investigaciones que muestran una alta afinidad de glargina a dicho receptor, cuestionando de este modo su seguridad [136] (ver tabla 24).

CLASE DE ANÁLOGO	NOMBRE	CAPACIDAD METABÓLICA	CAPACIDAD PARA INDUCIR MITOSIS
ACCIÓN ULTRARRÁPIDA	LISPRO	No diferencias con la insulina humana	No diferencias con la insulina humana
	ASPART		
ACCIÓN PROLONGADA	DETEMIR	↓ afinidad al receptor IGF-I in vitro	↓ capacidad para inducir mitosis in vitro
	GLARGINA	↑ afinidad al receptor IGF-I in vitro	↑ capacidad para inducir mitosis in vitro

TABLA 24: Propiedades de los análogos de la insulina [136].

El artículo de Kitzmiller et al, con 3 casos de evolución de RD bajo tratamiento con lispro generó una avalancha de críticas, aunque el autor no infería ninguna conclusión. Asumía que no presentaba gestantes control para comparar, que no sabía si las pacientes ya mostraban isquemia retiniana antes del embarazo al no existir AFG previa y que la progresión de la RD podía relacionarse con lispro o con la rápida mejora de la glucemia.

Jovanovic [70] cuestionó la posible relación causa-efecto que se había propuesto en el artículo, ya que de casos aislados no podían extrapolarse conclusiones. Además, existían otros muchos factores en dichas pacientes que, por sí solos, explicaban, al menos en parte, el empeoramiento de la retinopatía, como el mal control glucémico con una HbA<sub>1c</sub> elevada, presencia de proteinuria y una evolución de la DM superior a 6 años.

A partir de ese momento aparecieron diferentes estudios retrospectivos que mostraban la inexistencia de la relación lispro-progresión de la RD (ver tabla 25). Bhattacharyya et al [31] no encontraron ningún caso de empeoramiento de la RD en 16 embarazadas con

DPG que tomaban lispro, ni en 21 con insulina regular. Garg et al [36] detectaron una progresión del 20% en ambos grupos de tratamiento en DPG. Buchbinder et al [138] en 54 pacientes con DPG, 12 con lispro y 42 con insulina cristalina, observaron 6 casos de avance de RD, todos en el grupo de insulina humana y 3 de ellos llegaron a presentar neovasos.

El estudio de Persson et al [139] compara la evolución de la RD durante el embarazo en pacientes con DPG tipo 1, 16 tomaban lispro y 17 insulina regular. Ambos grupos tenían un aceptable control glucémico. Al inicio de la gestación existía algún grado de retinopatía en 11 pacientes del grupo lispro versus 6 en el grupo regular. La mayoría de estos casos eran RDNP leve, excepto 1 caso de RDNP moderada en cada uno de los grupos. Durante el embarazo empeoraron 3 pacientes del grupo de análogos frente a 6 del conjunto de insulina humana (19% versus 35%), por lo que no hubo diferencias significativas.

En un estudio prospectivo, Loukovaara [71] comparó 36 pacientes con DPG tipo 1 bajo tratamiento con lispro frente a 33 con insulina cristalina, ambos grupos con buen control glucémico. La HbA<sub>1c</sub> en el segundo y tercer trimestre fue menor en el grupo de análogos, aunque en toda la muestra siempre estuvo dentro de unos límites aceptables. Tampoco detectó un impacto negativo de lispro sobre la retinopatía. Al inicio de la gestación no existían signos de RD en el 41.7% y 63.6% (lispro versus regular) de las pacientes. En los casos con retinopatía, 58.3% y 36.4%, ésta era moderada. El porcentaje de RD durante el período de gravidez pasó a ser de un 61% y 60% en cada grupo, sin diferencias estadísticamente significativas. 2 casos de RDNP llegaron a mostrar neovasos en el grupo lispro durante el embarazo (11,5%). También hubo 2 casos de RDP en el grupo de insulina humana, pero dicha evolución ocurrió a los 6 meses post-parto (6%). Estas pacientes presentaban diversos factores de riesgo de empeoramiento como HTA, proteinuria y una vertiginosa mejora del control glucémico. Al comparar dichos porcentajes de progresión, el resultado no fue estadísticamente significativo.

No existen estudios randomizados sobre progresión de RD bajo tratamiento con glargina durante el período gestacional, aunque sí se han publicado ensayos clínicos comparando glargina frente a NPH en pacientes no gestantes. Ninguno de ellos ha encontrado un mayor riesgo de empeoramiento derivado del uso del análogo de acción prolongada, pero no valoran los efectos adversos a largo plazo. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico de 5 años de duración para evaluar las complicaciones tardías [140].

En 2008, se publicó una recopilación de 115 gestantes diabéticas tipo 1 en tratamiento con glargina, procedentes de 20 centros del Reino Unido [41]. Sólo se observaron 7 casos de empeoramiento de RD durante la gravidez, necesitándose en 3 casos laserterapia al aparecer criterios de RDP. La investigación carecía de pacientes controles para poder realizar comparaciones estadísticas.

Existe un estudio caso-control de bajo tamaño muestral que apoya la seguridad y eficacia de glargina en gestantes frente a NPH, incluido el impacto sobre la RD [4]. La única diferencia significativa que encuentra es una mayor frecuencia, en el segundo y tercer trimestre, de longitud femoral por debajo del percentil 50. A pesar de ello, no lo considera relevante por diversas razones: por un lado, este dato no afecta a la longitud neonatal; además, dada la afinidad de glargina al receptor de IGF-I, debería en todo caso, aumentar la longitud femoral y no reducirla; al mismo tiempo, este hallazgo no ha sido descrito en la literatura científica previamente; por último, sería necesario un ensayo clínico randomizado y controlado para llegar a conclusiones fiables.

AUTOR	TIPO DE DM	N (LISPRO)	N (REGULAR)	APARICIÓN O PROGRESIÓN DE RD
Kitzmilller (1999)	1 y 2	14 (10 no RD)	0	3 RDP en grupo Lispro
Bhattacharyya (1999)	1 y 2	16	21	Ninguno
Garg (1999)	1	35	25	Empeoramiento del 20% en ambos grupos
Buchbinder (2000)	1	12	42 (35 no RD)	6 en grupo Regular (3 RDP)
Persson (2002)	1	16	17	Progresión del 19% en grupo Lispro y 35% en grupo Regular
Loukovaara (2003)	1	36 (15 no RD)	33 (21 no RD)	RDP en el 11.5% del grupo Lispro vs. 6.0% en grupo Regular

TABLA 25: Esquema de los estudios sobre insulina lispro y RD en el embarazo [24].

Vs: versus.

#### 2.4.2.11 Técnicas de insulino terapia.

La insulino terapia intensiva ha sido evaluada rigurosamente en pacientes diabéticas no embarazadas; por el contrario los estudios que existen durante la gravidez son pocos y de carácter observacional.

El DCCT puso de manifiesto el efecto beneficioso del tratamiento intensivo con bomba de insulina o inyecciones múltiples (3 o más cada día) frente al convencional (1 ó 2 inyecciones de insulina al día) en pacientes diabéticas tipo 1 embarazadas o no, retrasando la aparición o enlenteciendo el curso de la RD y otras complicaciones microvasculares [66, 100].

Una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados y randomizados publicada en el 2007, comparó el efecto durante el embarazo entre diferentes técnicas de insulino-terapia intensiva, tales como la infusión continua de insulina subcutánea y las múltiples dosis de insulina. Teóricamente, la utilización de bombas de insulina parece un método más fisiológico, al imitar de manera muy similar el modelo de secreción hormonal pancreática y al poder ser modificada la dosis en bolo por la absorción de nutrientes, enlentecida en la gestación debido a un retraso en el vaciado gástrico. En la revisión no se observaron diferencias significativas en el control glucémico y complicaciones materno-fetales (como la RD) entre los dos grupos de tratamiento [141]. Aunque surgieron más casos de cetoacidosis y progresión de RD en el grupo que utilizaba una bomba de insulina subcutánea, estos datos no llegaron a alcanzar significación estadística.

#### **2.4.2.12 Factores vasoactivos.**

La idea acerca de que las situaciones con flujo hiperdinámico podrían colaborar en la progresión de la RD durante la gestación, planteó la posibilidad de utilizar mediadores vasoactivos como factores de riesgo.

Con este objetivo, en el año 2005, Loukovaara et al [142] midieron marcadores del sistema renina-angiotensina, actividad de la renina plasmática (ARP), angiotensina II, aldosterona, péptidos natriuréticos como el péptido atrial y la adrenomedulina, en el primer y tercer trimestre del embarazo y a los tres meses post-parto.

Dicha investigación detectó que los niveles en la ARP y el péptido atrial natriurético eran significativamente más bajos en DM frente a no diabéticas, tanto en la gestación como tras el parto. Aunque no fue posible concluir un marcador de progresión de RD, estos hallazgos apoyaron nuevamente el concepto de que el incremento en el sistema renina-angiotensina y un flujo sanguíneo hiperdinámico podrían contribuir en la evolución de la retinopatía durante la gravidez.

#### **2.4.2.13 Factores angiogénicos.**

Cualquier molécula promotora de la formación de neovasos puede tener un impacto negativo en la historia natural de la RD. En este aspecto, la producción local de factores angiogénicos en la retina no ha sido aún investigada, pero quizás tenga un mayor peso como factor de riesgo que los principios activos circulantes en suero a nivel sistémico [69].

El Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF, Factor de Crecimiento Endotelial Vascular) [143] posee un papel central como promotor inmediato de los neovasos. Los múltiples factores proangiogénicos ejercen su acción de manera indirecta a través del VEGF o incrementando la expresión de su receptor [135].

Loukovaara et al evaluaron el papel de factores angiogénicos sistémicos en la progresión de la RD durante la gravidez. Los niveles circulantes de factores angiopoyéticos en embarazadas diabéticas fueron menores, en el caso de la angiopoyetina-2, o similares, en los casos de la angiopoyetina-1, VEGF y receptor-1 del VEGF, que los observados en embarazadas no diabéticas. Por lo tanto, estos resultados no se asociaron con la evolución de la RD durante la gestación [144].

El papel proangiogénico controvertido del sistema IGF ya ha sido comentado con anterioridad. De este hallazgo, no del todo aclarado, surgieron las múltiples dudas sobre los posibles efectos nocivos de los análogos de la insulina sobre la RD. En principio, alteraciones del equilibrio entre IGF-I libre y las proteínas transportadoras podrían favorecer la NV [143, 145]. De hecho, existen estudios que muestran un incremento en los niveles de IGF-I en el humor vítreo de pacientes con RDP [133].

#### **2.4.3 Control de la retinopatía diabética en la gestación.**

La patología ocular que más frecuentemente progresa en el embarazo es la RD, por ello la ADA [90] y el GEDE [3] han protocolizado el seguimiento oftalmológico de las pacientes con DPG durante el embarazo, al menos, trimestralmente; aunque según la

gravedad de la patología y la velocidad de empeoramiento, las revisiones pueden hacerse más frecuentes, quedando a criterio del oftalmólogo.

Realizar unos controles pregestacionales y dar consejos médicos preconceptionales no siempre es posible, puesto que no todas las gestaciones se pueden planificar con la suficiente antelación. Pero sería el ideal al que aspiraríamos desde el punto de vista oftalmológico para una prevención ocular adecuada. De modo que, ante una RDNP grave o una RDP, se debería aconsejar a la paciente no quedarse embarazada por el momento, dado el riesgo de progresión de la retinopatía, o de sangrado durante el parto. Incluso hay autores que recomiendan la realización de una fluoresceingrafía previa para determinar el riesgo de RDP, y ante la gestación no dar lispro, supuestamente por los descensos rápidos de glucemia que puede provocar [69].

#### **2.4.4 Dificultades en el seguimiento oftalmológico de gestantes diabéticas pregestacionales.**

Existen algunos “obstáculos” en el estudio oftalmológico de las pacientes gestantes diabéticas pregestacionales:

- a. El seguimiento de estas enfermas es complejo y debe ser multidisciplinar, entre los servicios de Endocrinología, Obstetricia y Oftalmología de cada hospital, siendo considerados embarazos de alto riesgo. La coordinación entre servicios no siempre es fácil dentro de un mismo hospital, aumentando la dificultad en la comunicación si las pacientes son vistas en centros de salud y en un hospital a la vez.
- b. Existe aún desconocimiento entre los médicos de atención primaria, internistas, endocrinólogos, obstetras e incluso oftalmólogos, acerca de la necesidad de realizar un fondo de ojo, al menos trimestral, durante la gestación en pacientes diabéticas pregestacionales. Debido a esto, existen pacientes que no cumplen el protocolo propuesto por la ADA porque los profesionales médicos no han sido informados correctamente.

- c. Es un hecho la dificultad para realizar una AFG en embarazadas por posible riesgo de teratogenicidad del colorante. Algunos autores recomiendan hacer esta prueba antes de quedarse embarazada la paciente para determinar el riesgo de RDP [69]. El inconveniente es obvio: no todos los embarazos se pueden planear de manera tan cautelosa.
  
- d. Sabemos el protocolo de seguimiento pero no existe consenso ante los casos en los que exista un empeoramiento [146]. Todos los autores coinciden en que mientras sea una RDNP sólo está indicado seguimiento estrecho. Pero, una vez que aparezcan neovasos, la decisión médica debe ser rápida e individualizada para cada paciente y colocando en la balanza terapéutica pros y contras para la madre y el feto. Evidentemente se desaconseja el parto natural, recomendando siempre cesárea, puesto que los pujos tienen una relación causa-efecto con las hemorragias retinianas y vítreas.

#### **2.4.5 Fármacos midriáticos tópicos permitidos durante la gestación.**

Aunque el uso de fármacos tópicos oculares durante el embarazo es una cuestión relevante, la información existente en la literatura científica es limitada. Que muy pocas gestantes relacionen el efecto en el feto con el uso de la medicación tópica, el gran tamaño muestral que haría falta para concluir un efecto secundario como teratógeno y que los investigadores no puedan incluir embarazadas en sus estudios clínicos por motivos éticos, son algunas de las razones por las cuales el término “fármaco seguro para el feto” es controvertido [147]. Puede existir evidencia en animales, o casos clínicos aislados de efectos indeseables, pero no existen estudios controlados y randomizados. La importancia del problema es evidente, teniendo en cuenta que según un estudio en la población canadiense, 1 de cada 5 mujeres embarazadas están expuestas a fármacos categoría C, D o X [148].

Si bien es aconsejable realizar una funduscopia al menos trimestral durante el embarazo en las pacientes diabéticas pregestacionales, para visualizar la retina con detalle se

requiere dilatar la pupila de las gestantes con fármacos midriáticos tópicos. Siguiendo el precepto latino “primum non nocere”, deberíamos tener conocimiento de la seguridad de los fármacos que administramos a las mujeres embarazadas, puesto que pueden provocar consecuencias graves y/o irreversibles en el feto. En pocas palabras, “el tratamiento no debería ser peor que la enfermedad”.

Pueden acontecer efectos secundarios en el feto al utilizar fármacos vía tópica en el ojo, siempre que la absorción sistémica sea relevante, y no debemos subestimar la vía oftálmica en este aspecto. A pesar de esto, hemos de diferenciar el uso ocasional de un colirio (como sería el caso de la dilatación pupilar trimestral) que puede ser relativamente seguro, con el uso continuado que en determinados casos puede estar contraindicado por el riesgo de teratogenia. Así, se han descrito casos de malformaciones embrionarias graves por el uso de EDTA tópico ocular al 0,1% ó al 3% a dosis de 6 veces al día, pero no es probable que dichos efectos se generen con una sola gota [149].

Respecto a la absorción sistémica de la instilación de un colirio, se han descrito casos clínicos que apoyan la importancia de esta vía de administración. Se ha publicado un caso de fallo renal en un recién nacido de bajo peso tras el uso de fenilefrina tópica para la exploración de la retinopatía del prematuro [150], concluyendo en el artículo, que los fármacos midriáticos tópicos deben usarse en los recién nacidos con precaución, presionando la vía lagrimal para evitar la absorción sistémica y monitorizando al paciente durante la instilación de las gotas y mientras dure el efecto de éstas.

Respecto a los midriáticos tópicos, estos fármacos pueden ser parasimpaticolíticos (producen midriasis y cicloplejía) o simpaticomiméticos (sólo generan midriasis). Dentro del primer grupo destacan: la atropina como el fármaco de mayor potencia y duración (7-14 días), la homatropina, clasificada como principio activo de larga duración, ciclopentolato, de duración media y la tropicamida, de corta duración. De todos ellos, por su efecto poco duradero, el más adecuado para la funduscopia es la tropicamida [71]. En el grupo de los agonistas del sistema simpático adrenérgico, se encuentra la fenilefrina.

Según la clasificación de la FDA todos estos fármacos son categoría C, es decir, estos medicamentos deben ser administrados solamente si el posible beneficio deseado justifica el riesgo potencial en el feto [33].

Se han descrito casos de teratogenia asociados al uso de simpaticomiméticos [151], que si bien no eran administrados vía oftálmica, sus efectos indeseables se debían a la absorción sistémica y al paso a través de la placenta al feto. Por ello, los autores desaconsejan dilatar a las gestantes con fenilefrina tópica.

Además, hemos de recordar que antes de comercializar un nuevo fármaco, las industrias farmacéuticas casi nunca prueban el principio activo en embarazadas, por lo que es difícil conocer el efecto que puede desembocar el uso de estos en el feto. Asimismo, ¿hasta qué punto podemos extrapolar los resultados obtenidos en ensayos con animales al ser humano? El caso del misoprostol es un ejemplo de que existe la posibilidad, aunque remota, de que el fármaco dañe al feto humano y no afecte a animales [152].

Para finalizar, en una revisión de todos los artículos publicados del 1966 al 2003 sobre riesgos potenciales de medicación ocular materna para el feto [147], se concluye que a pesar de todo, el riesgo de los fármacos vía oftálmica en gestantes es bajo, sobre todo si se utilizan de forma esporádica y no continua.

#### **2.4.6 La retinopatía diabética como criterio para la interrupción legal del embarazo en España.**

A pesar de la existencia del seguimiento preconcepcional, si el embarazo ya se ha producido y el oftalmólogo no consigue desaconsejar la gestación, la RDP puede ser un criterio para interrumpir el embarazo.

El GEDE formado mayoritariamente por miembros de la Sociedad Española de Diabetes (SED) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), publicó en el año 2005 el protocolo “*Guía asistencial de Diabetes Mellitus y embarazo*”, en el

cual queda reflejada la RDP activa y grave, como una de las circunstancias en que la legislación española permite la ILE independientemente de la semana de gestación, acogiéndose al marco jurídico-penal establecido (ver tabla 26) [3].

Respecto a esto y hasta el año 2009, la disposición derogatoria 1A del Código Penal de España deja vigente el artículo 417 bis del anterior Código Penal (1973), el cual, en el párrafo primero, permite el aborto siempre que sea necesario para evitar un grave peligro para la vida o la salud física o psíquica de la embarazada y así conste en un dictamen emitido con anterioridad a la intervención por un médico de la especialidad correspondiente, distinto de aquél por quién o bajo cuya dirección se practique el aborto. En caso de urgencia por riesgo vital para la gestante, podrá prescindirse del dictamen y del consentimiento expreso.

En España, el proyecto de ley orgánica de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo de 2009 garantiza el derecho a interrumpir libremente el embarazo a petición de la mujer hasta la semana 14ª de gestación, sin necesidad de opinión médica. De la 14ª a la 22ª semana y de manera excepcional, se permite si existe algún riesgo para la vida o la salud de la embarazada y/o se detectan anomalías fetales, siempre y cuando así conste en un dictamen emitido con anterioridad a la intervención por dos médicos de la especialidad correspondiente, distintos de aquél por quién o bajo cuya dirección se practique el aborto. Se entiende que este apartado incluye cualquier patología física o psíquica que afecte a la madre, incluyendo el riesgo de ceguera por RD. Sin embargo, y a diferencia de su predecesora, esta ley no permite abortar en estos supuestos más allá de la semana 22ª. Desde esa fecha, la legislación sólo consiente la interrupción del embarazo si existen anomalías fetales incompatibles con la vida o enfermedades extremadamente graves e incurables para el feto, debiendo ser documentado y aceptado el caso por un comité clínico y multidisciplinar de expertos (integrado por dos médicos especialistas en ginecología y obstetricia o expertos en diagnóstico prenatal y un pediatra), que certifiquen que existe un grave riesgo para el futuro neonato.

El Estado, además, asegura que en cuanto termine la andadura parlamentaria de la “nueva ley del aborto” y aparezca el nuevo marco jurídico, la ILE deberá ser una prestación pública y gratuita, equiparando el derecho a abortar de manera libre a todo el colectivo de mujeres, independientemente del estatus social y económico.

Por otro lado, es posible percibir un retroceso en el derecho a la salud que la Constitución Española salvaguarda para todo ciudadano, ya que a partir de la semana 22ª de gestación el proyecto de ley no contempla el riesgo para la salud física o psíquica de la madre como supuesto médico aceptado. La razón por la cual la jurisprudencia se ha vuelto tan estricta, no es más que evitar el uso de “las alteraciones psicológicas de la embarazada” como posible fraude legal, no consintiendo así el aborto indiscriminado.

No obstante, cabrían algunas reflexiones respecto a este supuesto avance legal: ¿Por qué ya no se contemplan las patologías maternas de carácter físico y sus secuelas irreversibles como criterio para la ILE? ¿Hasta qué punto una gestante no tiene derecho a decidir apostar por su salud visual ante la posibilidad de quedarse ciega el resto de su vida? ¿Qué diferencia encuentra la ley entre una RDP grave diagnosticada a la 21ª semana ó tan sólo 7 días después, para actuar de un modo tan poco ecuánime? ¿Por qué han quedado tan indefensas en el campo sanitario las gestantes a partir de la semana 22ª?

El feto no es, según la legislación vigente en España, un sujeto de derechos, y por tanto no es titular del derecho a la vida. El nasciturus es un bien jurídico constitucionalmente protegido, que en algunas situaciones de conflicto con la madre, puede ceder ante los derechos de la mujer, en tanto en cuanto es una persona viva. Si la vida del nasciturus se protegiera incondicionalmente, se protegería más a la vida del no nacido que a la vida del nacido, y se penalizaría a la mujer por defender su derecho a la vida.

Éstos y otros muchos interrogantes desde el campo de la Medicina postulan que sería necesaria una propuesta jurídica mucho más amplia, que ampare tanto los derechos del feto-neonato como los de la mujer que atraviesa un embarazo.

CONCOMITANCIA DE RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA ACTIVA Y GRAVE, CON MAL PRONÓSTICO VISUAL.
Malformación fetal grave.
Cardiopatía isquémica, nefropatía, y/o neuropatía autonómica graves.
Otras circunstancias no dependientes de la DM.

TABLA 26: Criterios para la ILE según el GEDE [3].

#### 2.4.7 Tratamiento de la RD en el embarazo.

Los casos de progresión de RD durante el embarazo que amenazan la visión son raros, pero las consecuencias visuales pueden llegar a ser devastadoras e irreversibles. No sólo pueden afectar a la calidad de vida de la madre, sino también a la del recién nacido, puesto que los cuidados que una madre puede brindar a un hijo se verán alterados sin lugar a dudas por la ceguera [124].

En un estudio retrospectivo llevado a cabo en Arabia Saudita con 54 pacientes con DPG tipo 1, de las cuales 22 no mostraban signos de RD al inicio del embarazo, 20 tenían RDNP y 12 RDP, se observó un empeoramiento global en 13 mujeres (24%). El riesgo de progresión aumentaba con el grado de retinopatía pregestacional; de este modo, el 9.1% de las pacientes sin signos de RD previa empeoraron, un 20% de los casos con RDNP y el 58.3% si partían de una RDP de base. Examinando estos últimos casos, de las 7 pacientes con RDP que empeoraron, 6 no habían recibido tratamiento láser antes del embarazo, mientras que sólo 1 sí lo había recibido. Dicho de otro modo, el 75% de las pacientes con RDP que no habían recibido PFC previa al embarazo progresaron, frente al 25% de las que sí habían sido tratadas [121].

Por todo ello, los autores concluyen que una PFC en los casos de RDNP grave y RDP precoz antes del embarazo podría proteger contra la rápida progresión de la RD durante la gestación. Por otro lado, la pérdida de visión por evolución de la RDP se podría contener con un tratamiento láser agresivo durante la gravidez, aunque en muchos casos

en los que los neovasos aparecen durante el embarazo, el grado de retinopatía no mejora tras el parto [124]. Además, el pronóstico visual en los casos que requieren cirugía vítreo-retiniana sin una PFC previa a la gestación, es pobre. Por todo ello, el tratamiento debe ser precoz e intenso, y lo más importante de todo, llevarlo a cabo antes del embarazo siempre que sea posible junto a un adecuado consejo preconcepcional.

El tratamiento de la RD en el embarazo depende del grado de retinopatía. De este modo, pacientes con RDNP con CAR o RDP deben ser panfotocoaguladas sin tardanza y revisadas de manera estrecha. Esperar a tratar con láser hasta que aparezcan neovasos incrementa las complicaciones y la necesidad de cirugía vítreo-retiniana, que es compleja en el embarazo [124]. Es decir, es preferible tratar en el embarazo a esperar a que la situación mejore tras el parto. En el resto de los casos sólo sería necesario explorarlas de manera seriada en función del mayor o menor grado de retinopatía (ver tabla 27). Las revisiones se incrementan en el último trimestre del embarazo, ya que al final del segundo trimestre se producen la mayoría de los casos de evolución de RD.

La mayoría de los casos de progresión de retinopatía durante el embarazo regresan tras el parto, aunque existe en el primer año un ligero incremento del riesgo de empeoramiento, por lo que deben ser revisadas durante este tiempo hasta que se estabilice el proceso [73]. De todos modos, el porcentaje y momento de regresión de la retinopatía tras el parto se desconoce aún [124].

RD PREVIA AL EMBARAZO	1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	2 <sup>o</sup> TRIMESTRE	3 <sup>er</sup> TRIMESTRE
No signo de RD	Funduscopia	Según sintomatología	Según sintomatología
Sólo microaneurismas	Funduscopia	Según sintomatología	Según sintomatología
RDNP leve-moderada	Funduscopia Retinografía	Una funduscopia para la RDNP leve Como mínimo cada 4-6 semanas en RDNP moderada y grave	Funduscopia cada 4-6 semanas o con mayor frecuencia si es necesario
RDNP preproliferativa	Funduscopia Retinografía PFC	Funduscopia cada 4-6 semanas o con mayor frecuencia si es necesario PFC	Funduscopia cada 4-6 semanas o con mayor frecuencia si es necesario PFC
RDP	Funduscopia Retinografía PFC	Funduscopia Retinografía PFC	Funduscopia Retinografía PFC

TABLA 27: Recomendaciones para el seguimiento de embarazadas con RD [73].

Por otro lado, aunque existen unas líneas de actuación generales, carecemos de un protocolo de actuación unánime ante un empeoramiento significativo de la RD durante la gestación. En un artículo [146] publicado en el 2002, se presentó un caso clínico, sometiendo la decisión terapéutica a debate entre tres oftalmólogos. La paciente padecía DPG tipo 1 desde hacía 12 años y no mostraba ningún signo de RD antes del embarazo. En la semana 11<sup>a</sup> presentaba pequeñas hemorragias puntiformes retinianas pero su AV era óptima. Su siguiente revisión estaba planeada para la semana 24<sup>a</sup>, pero dado que la paciente notó pérdida de visión, acudió a una nueva revisión en la semana 19<sup>a</sup>. Se constató la disminución de AV drástica (0.3 en ambos ojos), y en el fondo de ojo se detectó la presencia de edema macular, múltiples Hg y AMIR.

Ante esta situación, los 3 expertos no consiguen llegar a un acuerdo terapéutico. El primer especialista decidió no hacer nada por ahora con la gestante, excepto revisarla más estrechamente. El segundo, adelantaría la fecha de parto vía cesárea junto a laserterapia para el EMD, ya que al haber surgido tan bruscamente, el riesgo de empeorar durante el embarazo era elevado. Por último, el tercer oftalmólogo consideró que el edema macular desaparecería con el parto, no siendo necesario tratarlo, y adelantaría el parto sólo ante signos de NV. Ninguno de ellos planteaba un aborto para preservar la visión de la madre.

El artículo finaliza relatando lo que realmente ocurrió con la gestante. Se decidió continuar con el embarazo y revisarla cada dos semanas. En la semana 25ª se detectó un claro empeoramiento y la aparición de neovasos, por lo que se llevó a cabo una PFC. En ese momento la AV ya era de 0.2 y 0.4 en OD y OI respectivamente. Se adelantó el parto programando una cesárea para evitar los pujos. Tres semanas después de ésta, apareció una HP, se decidió volver a PFC, desarrolló una posterior HV, y se terminó realizando una vitrectomía.

Observando la evolución clínica final de la paciente, probablemente una actitud terapéutica rápida y agresiva en el momento en el que se detectó una pérdida de visión y signos de empeoramiento, habría reducido la aparición de una RDP, complicaciones secundarias y la necesidad de cirugía, difícil en esta paciente.

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de tomar decisiones terapéuticas en estas pacientes es la simetría ocular. La nefasta evolución de uno de los ojos puede ser utilizada para predecir la progresión de la RD en el ojo adelfo [124] y no esperar a que aparezcan secuelas irreversibles.

En conclusión, la intervención médica más recomendable es realizar una adecuada educación diabetológica a las pacientes en edad fértil, para que mantengan una glucemia en los límites aceptables y un estudio y tratamiento oftalmológico previo al embarazo. Sólo con un consejo preconcepcional a tiempo podremos disminuir la morbi-mortalidad materno-fetal en las pacientes diabéticas pregestacionales. En los casos en los que no

podamos llegar a tiempo, una actitud médica rápida y agresiva puede preservar la visión y la calidad de vida de las pacientes gestantes.

#### **2.4.8 Futuras perspectivas terapéuticas para la RD durante la gestación.**

La RD se define como una enfermedad microvascular que se acompaña de un importante componente neurodegenerativo, con activación de células de la microglía, disfunción de astrocitos y células de Müller y apoptosis neuronal [143]. Estos fenómenos anatomopatológicos son previos a la aparición de las lesiones degenerativas vasculares. En 2003 se planteó la posibilidad de que la RD fuera un proceso de tipo inflamatorio, ya que fármacos antiinflamatorios habían conseguido inhibir determinados signos de esta retinopatía en modelos animales [153]. A partir de aquí, surgieron múltiples líneas de investigación en búsqueda de nuevas armas terapéuticas para los pacientes diabéticos.

La GH y el IGF-I han sido implicados en el crecimiento celular anormal y la aparición de neovasos propios de la RD. Diversos estudios han propuesto, como posibles tratamientos a desarrollar en futuras investigaciones, a los antagonistas del receptor de la GH, oligonucleótidos antisentido para el receptor de la GH, análogos de la somatostatina (octreótide LAR vía intramuscular) y Ac anti-receptor de IGF-I como posibles reductores de la hipoxia retiniana e inhibir, de este modo, la NV [133].

El promotor inmediato de la formación de neovasos es el VEGF, por lo que Ac monoclonales anti-VEGF o neutralizadores de su receptor podrían evitar la evolución de la RD hacia los últimos estadios. Estos fármacos están en auge en la actualidad y aunque sólo están aprobados por el momento para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad de tipo exudativo (neovascular), se están completando ensayos clínicos en fase III en pacientes con RD [154].

Una de las principales limitaciones de los fármacos antiangiogénicos comercializados es la vía de administración. Requieren varias inyecciones intravítreas, con el

correspondiente riesgo de endoftalmitis y menor adhesión al tratamiento por parte del paciente. No existen estudios en embarazadas y los datos en animales son insuficientes, aunque han mostrado toxicidad reproductiva a niveles de exposición sistémicos elevados. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos o si se excreta por la leche materna. Por ello, no se recomienda el uso de estos fármacos durante la lactancia y pueden ser utilizados en embarazadas únicamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Por otro lado, el IGF-I representa un papel importante en la patogenia de la RD. Se ha observado en estudios *in vitro*, que un incremento de IGF-I desencadena un aumento paralelo de VEGF [145]. En modelos animales existe una relación directamente proporcional; es decir, un descenso de IGF-I desencadena una disminución de VEGF, y un aumento del primero, conlleva que asciendan los niveles del segundo.

En humanos la situación es diferente. El descenso de IGF-I provoca una disminución de la replicación de los pericitos con la consecuente degeneración de los capilares retinianos e isquemia secundaria. La falta de oxígeno en el tejido retiniano promueve una elevada expresión del receptor para el VEGF, lo que favorece la NV.

El incremento de IGF-I en la retina aumenta directamente la síntesis de VEGF por diferentes vías bioquímicas y secundariamente la formación de neovasos [143]. Estos dos mecanismos de progresión de las lesiones retinianas diabéticas se han denominado respectivamente, empeoramiento tardío y precoz de la RD (ver figura 10).

Por lo tanto, en el ser humano, sólo manteniendo los valores de IGF-I dentro de unos límites estrechos, podría detenerse la evolución de la RD. Ésta es otra de las líneas de investigación que se están desarrollando en la actualidad, en búsqueda de nuevo arsenal terapéutico para preservar la visión en pacientes diabéticos.

Como se expuso anteriormente, la ARP y el péptido atrial natriurético presentan niveles significativamente inferiores en embarazadas diabéticas frente a no diabéticas [142]. Y aunque no se ha podido relacionar hasta ahora este dato con la progresión de la RD en la

gestación, se especula que el flujo sanguíneo hiperdinámico que desencadenan estos bajos niveles hormonales, podría ser el eslabón que relacionaría causa con efecto. Además, la angiotensina II, producto derivado de la acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), promueve la síntesis de VEGF y la expresión de sus receptores. Todo ello, junto con el beneficio derivado de mantener una TA controlada, concibe a los IECA como un futuro escalón en el tratamiento médico de la RD [155].

El mesilato de ruboxistaurina, inhibidor de la protein kinasa C, administrado por vía oral ha conseguido mejorar el edema macular y reducir la pérdida de AV, aunque no ha demostrado actuar sobre la RD [156].

Existe un fármaco que en los últimos meses ha sido ensalzado como posible primera línea de tratamiento de la RD en un futuro: el fenofibrato. Es un fármaco hipolipemiante utilizado de forma habitual en la dislipemia diabética, mostrando efectos beneficiosos en patologías cardiovasculares de pacientes con DM tipo 2. El estudio FIELD [157] realizó un seguimiento a 5 años de dicho fármaco en pacientes diabéticos tipo 2, observando progresión de RD en un escaso número de pacientes y una reducción de la necesidad de laserterapia en un 30% para la RD y el EMD. Esta última acción ya era detectable a partir de los 8 primeros meses de tratamiento. Su efecto protector en la RD parece no estar relacionado con su función hipolipemiante, ya que no se observaron diferencias significativas en los valores de colesterol y triglicéridos entre el grupo de pacientes que requirió terapia con láser frente al grupo que no la necesitó. Diferentes investigaciones están puestas en marcha para aclarar el mecanismo de acción del fenofibrato; hasta entonces sólo es posible afirmar lo positivo que sería disponer de un medicamento que mejore el control lipídico, las patologías cardiovasculares y la progresión de la RD. Respecto a su posible uso en el embarazo, la FDA lo ha catalogado hasta ahora como fármaco categoría C en nivel de seguridad.

En definitiva, el campo terapéutico de la RD en la gestación, a pesar de existir actualmente diferentes líneas de investigación en marcha, está casi sin explorar. Futuros hallazgos podrían desbancar a la RD como la principal causa de ceguera en países

industrializados entre los 20 y 64 años, y mejorar, de este modo, la calidad de vida de nuestros pacientes.

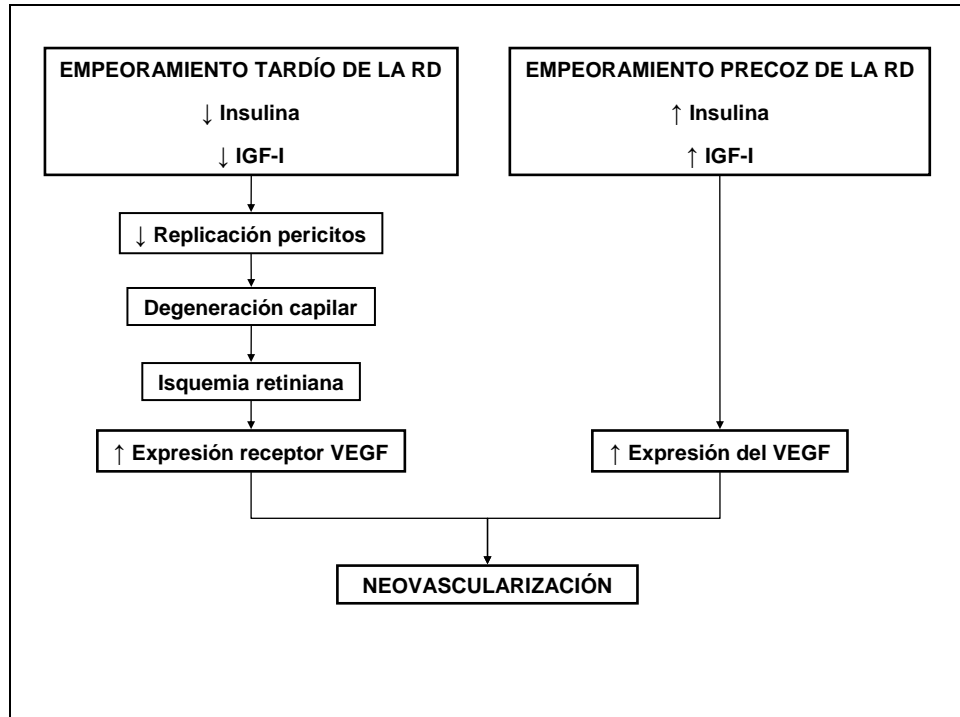


FIGURA 10: Papel del IGF-1 en la RD.



### **3. OBJETIVOS.**



Esta tesis pretende dar respuesta a una serie de interrogantes, con objeto de conocer y detallar el papel que el embarazo desenvuelve en la historia natural de la retinopatía diabética. Para ello se diseñó un estudio multidisciplinar, observacional, descriptivo, longitudinal y de carácter prospectivo, marcándose tres objetivos:

1. Analizar de manera pormenorizada y trimestral las características oftalmológicas y la evolución de la retinopatía diabética y el edema macular en pacientes diabéticas pregestacionales durante el embarazo.
2. Detallar los datos endocrinológicos y obstétricos de la población que muestra empeoramiento de la retinopatía diabética o el edema macular durante el embarazo frente a la población que no empeora y correlacionar el progreso de la funduscopia con determinadas variables en búsqueda de factores predictivos de riesgo oftalmológico.
3. Describir la evolución de la retinopatía diabética y el edema macular a los 3 y 6 meses tras el parto o aborto en aquellas pacientes en las que se observó una progresión de la enfermedad ocular. Asimismo, se pretende detallar las características endocrinológicas, obstétricas y oftalmológicas de dicha población y de los subgrupos en los que se objetiva una evolución ocular positiva o no, tras el alumbramiento.



#### **4. MATERIAL Y MÉTODOS.**



#### **4.1 Diseño del estudio.**

Con objeto de estudiar y aclarar el papel que el embarazo desenvuelve en el curso de la RD se diseñó un estudio multidisciplinar, observacional, descriptivo, longitudinal y de carácter prospectivo.

El seguimiento de la cohorte de pacientes diabéticas pregestacionales “expuestas al factor de estudio” embarazo a lo largo de los 9 meses asegura una adecuada secuencia temporal, ya que el factor de riesgo precede a la aparición del desenlace. Por otro lado, los estudios con cohortes tienen como desventajas una larga duración y necesidad de un número elevado de pacientes. Por todo ello, en la literatura científica hay muy pocos trabajos publicados sobre este tema de tipo prospectivo, debido a la baja incidencia de DPG que hace complejo conseguir un número suficiente de casos para el estudio estadístico (aproximadamente el 1% de todas las mujeres embarazadas presenta DPG y hasta el 12% DG) [3].

La investigación se desarrolló desde el Departamento de Oftalmología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid con la colaboración de la Unidad de Diabetes y Embarazo perteneciente a los Departamentos de Endocrinología y Ginecología y Obstetricia del mismo hospital. El equipo de Diabetes y Embarazo no sólo aportó la población a estudiar, sino que además participó en la medición de determinadas variables en búsqueda de factores predictivos de empeoramiento durante la gestación.

#### **4.2 Población a estudiar y marco del estudio.**

El grupo de pacientes estudiadas fue el de pacientes diabéticas pregestacionales a las que se les diagnosticó un embarazo, procedentes de la Unidad de Diabetes y Embarazo de nuestro hospital. El período de recogida de la muestra fue de enero de 2005 a diciembre de 2008.

Para que la muestra conseguida fuera lo más representativa posible, se limitaron los criterios de exclusión, con el fin de evitar en la mayoría de lo posible, los sesgos de selección. Se incluyeron todas aquellas pacientes con DPG embarazadas, pertenecientes al área sanitaria del Hospital Gregorio Marañón, dentro de esos 4 años siguiéndolas durante el período de gravidez. Las variables se midieron en cada trimestre de gestación desde el diagnóstico. En los casos en los que se detectó una evolución de la RD se llevó a cabo un estudio exclusivamente oftalmológico durante los primeros 6 meses post-parto.

Debido a que uno de los principales factores para que ocurra la progresión de la RD es el tiempo desde el diagnóstico de la diabetes, se prescindió de los casos de DG.

El grado de RD basal en ningún caso fue considerado un criterio de inclusión o exclusión.

### **4.3 Planteamiento metodológico.**

El seguimiento y los objetivos terapéuticos fueron los establecidos en la 3ª edición de la *Guía asistencial Diabetes mellitus y embarazo* [3], propuesta por el GEDE. Este colectivo está constituido por miembros de la SED, la SEGO, la Asociación Española de Pediatría y la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular.

Los objetivos y métodos de estudio de las pacientes fueron divididos en tres grandes campos médicos: el endocrinológico, obstétrico y oftalmológico.

#### **4.3.1 Evaluación endocrinológica.**

El objetivo por parte del equipo médico era mantener la glucemia durante el embarazo con unos valores semejantes a los de las gestantes no diabéticas (ver tabla 28).

GLUCEMIA 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)
HbA <sub>1c</sub> : media $\pm$ 2 DE
Ausencia de cetonuria e hipoglucemia

TABLA 28: Objetivos en el control metabólico [3].

Para conseguir valores de normoglucemia, se respetaron las siguientes normas propuestas por el GEDE:

- a. Diseñar un plan dietético individual para cada gestante, en función del peso de la paciente, las necesidades energéticas durante el embarazo y el esquema de insulino terapia. Se aconseja fraccionar la dieta en 5 ó 6 comidas al día, siendo un 40-50% hidratos de carbono, un 20% proteínas y un 30-40% grasas (principalmente monoinsaturadas) en el reparto calórico.
- b. El tratamiento insulínico debe adaptarse a los nuevos requerimientos de la gestante, respetando el aumento de la sensibilidad a la insulina característica del comienzo del embarazo y el incremento de la resistencia a ésta en la segunda mitad de la gestación.
- c. En los casos en los que fuera necesario la prescripción de un análogo de la insulina de acción prolongada durante el embarazo, se debe informar detalladamente a la paciente acerca de los riesgos posibles, firmando la gestante la correspondiente autorización médica (ver figura 11).
- d. Recomendar el ejercicio físico moderado y responsable como parte de un estilo de vida saludable.
- e. Realización de autoanálisis de glucemia capilar con reflectómetro. Como pauta de mínimos, se aconseja la realización de tres glucemias preprandiales diarias y

otras tres postprandiales en días alternos, con una medida nocturna si se considerara necesario (ver figuras 12-14).

- f. Análisis de HbA<sub>1c</sub> cada 4-8 semanas.
- g. Determinación de MAU en cada uno de los trimestres del embarazo.
- h. En general, las revisiones se llevan a cabo con una periodicidad entre 2 a 4 semanas, con las determinaciones analíticas que se muestran en la tabla 29, aunque siempre podrían aumentarse el número de exploraciones en función del control metabólico conseguido por la paciente.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LA INSULINA DURANTE EL EMBARAZO**

Yo, D<sup>a</sup> ....., he sido informada por el Dr. .... acerca de que el empleo de Insulina Glargina (Lantus®) o Insulina Aspart (Novorapid®) no se aconseja durante la gestación y así figura en la Ficha Técnica de dichos medicamentos.

También he sido informada de que no existen en el momento actual estudios en animales o en seres humanos que permitan descartar la posibilidad de efectos adversos sobre el desarrollo fetal.

Tras recibir dicha información, autorizo a que me sea prescrita durante mi embarazo, para el control de mi enfermedad diabética, la Insulina .....

Firmo el presente en ....., a ..... de ..... de .....

Fdo: Fdo: Dr..... Nº Colegiado .....

FIGURA 11: Consentimiento informado para el tratamiento con análogos de la insulina durante la gestación.

**PACIENTE:**  
**FECHA DE NACIMIENTO:**  
**SEXO:**  
**TIPO DE DIABETES:**  
**DURACION(AÑOS):**  
**OTRAS PATOLOGIAS:**  
**TRATAMIENTO:**  
**DOSIS INSULINA/DIA:**  
**DOCTOR:**  
**FECHA DE MONITORIZACION:**  
**FECHA DEL INFORME:**

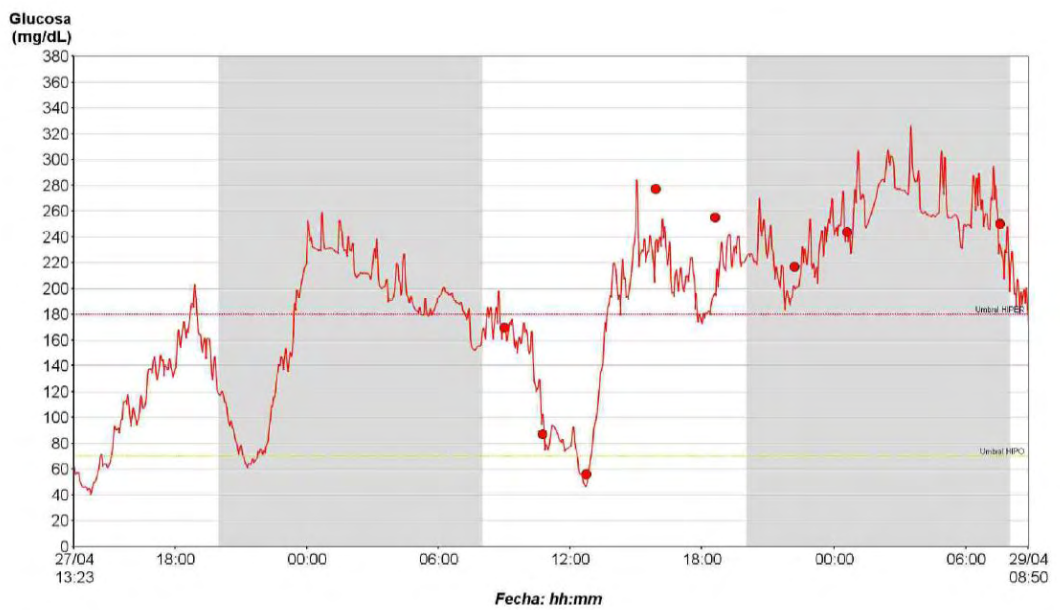
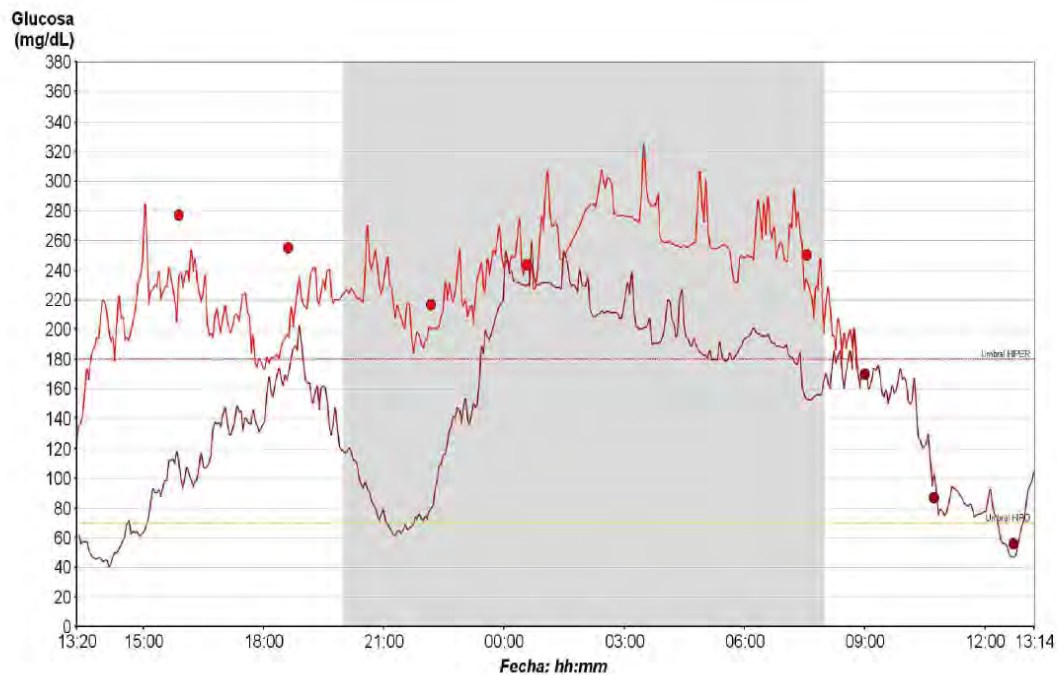


FIGURA 12. Gráfica de sensor de glucemia de 48 horas.



#### ACTIVIDADES DURANTE LA MONITORIZACION

ACTIVIDAD	NOTAS
28/04/2009 09:00 Muestra de sangre	170,00 mg/dL
28/04/2009 10:44 Muestra de sangre	87,00 mg/dL
28/04/2009 12:43 Muestra de sangre	56,00 mg/dL
28/04/2009 15:53 Muestra de sangre	277,00 mg/dL
28/04/2009 18:36 Muestra de sangre	255,00 mg/dL
28/04/2009 22:10 Muestra de sangre	217,00 mg/dL
29/04/2009 00:34 Muestra de sangre	244,00 mg/dL
29/04/2009 07:33 Muestra de sangre	250,00 mg/dL

Leyenda de actividades:

- ⊕ Carbohidratos
- ✦ Audio
- Otro
- Muestra de sangre
- ◇ Comida
- ⊙ Desayuno
- ⊙ Actividad deportiva
- Tareas domésticas
- Caminar
- ▲ Antidiabéticos orales
- ★ Inyecciones de insulina
- ◇ Otras comidas
- ★ Cena
- ----
- ▲ Calibración

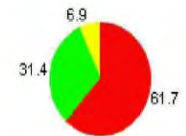
FIGURA 13. Informe de autoanálisis de glucemia capilar mediante reflectómetro.

**Leyenda:**  
■ HIPER  
■ NORMAL  
■ HIPO

PACIENTE  
 FECHA DE MONITORIZACION

**1** Selección de periodo: a Período total: 43 horas 27 minutos  
 Valor medio: 185 mg/dL Desviación estándar: 66 mg/dL  
 M Value 32,2 MAGE 154 mg/dL  
 LBG1 1,5 HBGI 11,5

	Número de episodios	Periodo (Minutos)	% del total
Umbral HIPER 180 mg/dL	16	1607	61,7 %
Umbral HIPO 70 mg/dL	4	179	6,9 %



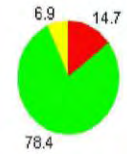
Umbral HIPER 180 mg/dL AUC-Hi: 25.525  
 Umbral HIPO 70 mg/dL AUC-Lo: 777



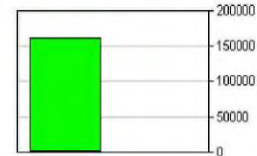
AUC Total: 160.588 (mg/dL \* 3 minutos)

**2** Selección de periodo: a Período total: 43 horas 27 minutos  
 Valor medio: 185 mg/dL Desviación estándar: 66 mg/dL  
 M Value 32,2 MAGE 154 mg/dL  
 LBG1 1,5 HBGI 11,5

	Número de episodios	Periodo (Minutos)	% del total
Umbral HIPER 250 mg/dL	15	383	14,7 %
Umbral HIPO 70 mg/dL	4	179	6,9 %



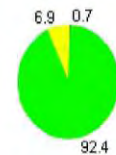
Umbral HIPER 250 mg/dL AUC-Hi: 2.636  
 Umbral HIPO 70 mg/dL AUC-Lo: 777



AUC Total: 160.588 (mg/dL \* 3 minutos)

**3** Selección de periodo: a Período total: 43 horas 27 minutos  
 Valor medio: 185 mg/dL Desviación estándar: 66 mg/dL  
 M Value 32,2 MAGE 154 mg/dL  
 LBG1 1,5 HBGI 11,5

	Número de episodios	Periodo (Minutos)	% del total
Umbral HIPER 300 mg/dL	6	18	0,7 %
Umbral HIPO 70 mg/dL	4	179	6,9 %



Umbral HIPER 300 mg/dL AUC-Hi: 34  
 Umbral HIPO 70 mg/dL AUC-Lo: 777



AUC Total: 160.588 (mg/dL \* 3 minutos)

FIGURA 14. Informe perteneciente a un sensor de glucemia de 48 horas.

	1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	2 <sup>o</sup> TRIMESTRE	3 <sup>er</sup> TRIMESTRE
Grupo sanguíneo y Rh	+		
Test de Coombs indirecto si Rh -	±	+	+
Serología sífilis y VIH	+		+ si población de riesgo
Serología rubéola	+	+ si anticuerpos negativos	+ si anticuerpos negativos
Hemograma	+	+	+
Bioquímica básica	+	+	
HbA <sub>1c</sub>	mensual	mensual	mensual
Orina minutada	+	+	+
Urocultivo	+	+	+
Serología VHB	+		+ si no realizada o población de riesgo
Cultivo vaginal y rectal			+
Hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos *			

TABLA 29: Determinaciones analíticas en gestantes diabéticas recomendadas por el GEDE [3].

\* Recomendable a lo largo del embarazo. +: prueba necesaria. ±: prueba aconsejada, no obligatoria.

#### 4.3.2 Evaluación obstétrica.

A nivel ginecológico- obstétrico se marcaron los siguientes objetivos [3] a conseguir:

- a. Confirmar el embarazo y determinar la edad gestacional.
- b. Estudiar la viabilidad del embrión-feto.
- c. Descartar patología obstétrico-ginecológica.

- d. Valorar el crecimiento, bienestar fetal y posibles complicaciones.
- e. Vigilar el estado general materno y descartar complicaciones asociadas.

Para conseguir alcanzar en su totalidad las metas anteriormente nombradas, la Unidad de Diabetes y Embarazo dispone de las siguientes técnicas:

- a. Citología cérvico-vaginal al inicio del embarazo, junto con un control evolutivo de peso y TA de la paciente.
- b. Estudios ecográficos seriados acompañados de biometrías fetales: la primera suele realizarse en la 8<sup>a</sup>-9<sup>a</sup> semana para datar la gestación y constatar la viabilidad del embrión, mostrar su ubicación en la cavidad uterina y el estado de los anejos ovulares. Es recomendable llevar a cabo una segunda ecografía en la 14<sup>a</sup>-16<sup>a</sup> semana, sobre todo si existen factores de riesgo de malformaciones. En la semana 20<sup>a</sup>-22<sup>a</sup> para despistaje de anomalías formativas, y mensuales a partir de la 28<sup>a</sup>-30<sup>a</sup> semana.
- c. Estudio de cromosomopatías acatando las mismas pautas que las aplicadas para la población no diabética.
- d. Ecocardiografía fetal entre la semana 28<sup>a</sup> y 32<sup>a</sup> que descartara cualquier tipo de miocardiopatía asociada a la DPG.
- e. Estudio cardiotocográfico en cada visita a partir del tercer trimestre.

#### **4.3.3 Evaluación oftalmológica.**

Siguiendo las recomendaciones de la ADA publicada en el 2004 [90] y aceptada por el GEDE, se diseñó un protocolo de actuación oftalmológico:

- a. Exploraciones oculares trimestrales que incluían toma de AV utilizando optotipos de Snellen y notación decimal, exploración de MOE y MOI, biomicroscopia de polo anterior mediante lámpara de hendidura, tonometría de aplanación con tonómetro de Goldmann, medida del tiempo de rotura de la película lagrimal (BUT) y examen de fondo de ojo. El BUT se determina instilando fluoresceína y evaluando después la estabilidad de la lágrima. El examinador humedece la tira de fluoresceína con solución salina estéril y la aplica en la conjuntiva tarsal. Después de varios parpadeos, se examina la película lagrimal usando un haz ancho en la lámpara de hendidura con un filtro azul. El lapso de tiempo entre el último parpadeo y la aparición de la primera zona seca distribuida al azar en la córnea es el BUT. Las zonas secas que aparecen en menos de 10 segundos se consideran anormales [158].
  
- b. La visualización de la retina fue llevada a cabo con la ayuda de un oftalmoscopio indirecto y con una lente de no contacto de 90 dioptrías, y siempre bajo condiciones de dilatación pupilar. Se utilizó únicamente tropicamida como fármaco midriático, debido a su efecto de corta duración, que le forja como el más indicado para la exploración ocular [71]. Tal y como se comentó anteriormente, pueden acontecer efectos secundarios en el feto al utilizar fármacos vía tópica en el ojo, siempre que la absorción sistémica sea relevante. A pesar de esto, hemos de diferenciar el uso ocasional de un colirio (como sería el caso de la dilatación pupilar trimestral) que puede ser relativamente seguro, con el uso continuado que en determinados casos puede estar contraindicado por el riesgo de teratogenia. Según la clasificación de la FDA los fármacos midriáticos son categoría C, es decir, estos medicamentos deben ser administrados solamente si el posible beneficio deseado justifica el riesgo potencial en el feto [33]. Se han descrito casos de teratogenia asociados al uso de simpaticomiméticos [151], que si bien no eran administrados vía oftálmica, sus efectos indeseables se debían a la absorción sistémica y al paso a través de la placenta al feto. Por ello, los autores desaconsejan dilatar a las gestantes con fenilefrina tópica.

- c. El grado de RD y de EMD detectado en la funduscopya fue catalogado según la Clasificación Clínica Internacional [86]. Este baremo fue elegido debido a su fácil comprensión, utilidad en la práctica clínica diaria y amplia difusión en la actualidad frente a la extensa clasificación del ETDRS.
- d. En los casos en los que se detectó la aparición o empeoramiento de la RD o del EMD, se registraron retinografías evolutivas y control mediante OCT respectivamente.
- e. Las pacientes que mostraron una progresión de la RD fueron seguidas durante los 6 primeros meses post-parto a nivel oftalmológico exclusivamente, con el fin de analizar la historia natural de la enfermedad.
- f. En los casos en los que se alcanzaran características de riesgo se realizaría fotocoagulación retiniana con láser argón.
- g. Se evitó en la medida de lo posible la realización de AFG durante el embarazo por su posible efecto teratógeno, no resultando necesarias finalmente en ningún caso.

#### **4.4 Tamaño muestral.**

El tamaño de la muestra fue de 100 pacientes, perdiéndose a lo largo del estudio 8 por aborto espontáneo o inducido por malformación fetal.

De toda la población seleccionada, 19 mostraron una progresión de la RD, por lo que fueron seguidas otros 6 meses más tras la fecha del parto.

#### 4.5 Variables a medir.

Se diseñó un protocolo de recopilación de datos por parte de la Unidad de Diabetes y Embarazo y el Departamento de Oftalmología, con comunicación constante entre ellos.

Se recogieron diversas variables, ordenadas en las tablas 30 a 33 y clasificadas según pertenezcan al campo de la Endocrinología, Obstetricia, Oftalmología, o bien sean datos generales de la anamnesis. Las medidas se realizaban desde el momento en que se diagnosticaba la gestación, según comenzaban las pacientes a formar parte del estudio, y en el caso de algunas variables específicas, se repetían las medidas en cada uno de los trimestres de embarazo. De este modo podía delimitarse las características basales de las que partía la muestra a estudiar y la evolución durante las 40 semanas siguientes.

En las pacientes en las que se observó un empeoramiento de la RD se realizó un estudio a los 3 y 6 meses post-parto recogiendo las variables oculares anteriormente citadas.

VARIABLES	UNIDADES*
Edad	Años
Más de una gestación durante el estudio	
Hábito tabáquico antes del embarazo	
Hábito tabáquico durante el embarazo	
HTA pregestacional	
Antecedentes personales relevantes	

TABLA 30: Características generales recogidas en el estudio.

\* De las variables cuantitativas.

VARIABLES	UNIDADES*
Tipo de DM (1 ó 2)	
Duración de la DM	Años
Peso basal	Kilogramos (Kg)
Talla	Centímetros (cm)
Índice de masa corporal (IMC)	Número absoluto
Aumento total de peso durante la gestación	Kg
Hipotiroidismo	
Ac antitiroideos	Número absoluto
Hormona estimulante del tiroides (TSH)	μU / ml**
Tipo de insulina***	
Dieta exclusiva como tratamiento hipoglucemiante	
HbA <sub>1c</sub> ****	%
MAU ****	mg/l

TABLA 31: Características endocrinológicas recogidas en el estudio.

\* De las variables cuantitativas. \*\* Microunidades / mililitro. \*\*\* Los tipos de insulina utilizados fueron aspart, lispro, cristalina, NPH, aspart-NPH, glargina y detemir. \*\*\*\* Medidas trimestrales.

El IMC es una medida sencilla y universalmente aceptada para determinar si un individuo tiene un peso adecuado, de acuerdo a su estatura. Se calcula según la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / [\text{Talla (m)}]^2$$

Se considera normal el rango comprendido entre 18.5 y 24.9; de 25 a 29.9 estado de sobrepeso; de 30 a 34.9 obesidad grado I; de 35 a 39.9 obesidad grado II; y a partir de 40 obesidad grado III. La Organización Mundial de la Salud ha determinado un riesgo

aumentado para desarrollar otras enfermedades en los sujetos con sobrepeso, moderado para obesos grado I, grave en la obesidad grado II, y por último un riesgo muy grave para la obesidad grado III [159].

<b>VARIABLES</b>	<b>UNIDADES*</b>
Edad gestacional al entrar en el estudio	Semanas
Abortos previos	
Edad gestacional en el momento del parto	Semanas
Peso del recién nacido	gr
Talla del recién nacido	cm
Hidramnios	
Macrosomía	
Patología fetal	
Embarazo gemelar	
Cromosomopatía	
Finalización de la gestación (a término o pretérmino)	
Modalidad de parto (vaginal o cesárea)	
Paridad	Número absoluto
Preeclampsia/ eclampsia	
Aborto	
Muerte anteparto	
Complicaciones neonatales**	
Diámetro biparietal (DBP)***	cm
Circunferencia abdominal (CA)***	cm
Longitud del fémur (LF)***	cm
Defectos del tabique interventricular (adelgazamiento o hipertrofia)	
Apgar al minuto	De 0 a 10
Apgar a los 5 minutos	De 0 a 10

TABLA 32: Características obstétricas recogidas en el estudio.

\* De las variables cuantitativas. \*\* Se recogieron los estados de hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, policitemia y distress respiratorio. \*\*\* Medidos en el 2º y 3º trimestre de gestación.

<b>VARIABLES*</b>	<b>UNIDADES**</b>
Grado de RD	
Grado de EMD	
Empeora RD durante la gestación	
Empeora EMD durante la gestación	
AV***	De 0.1 a 1
MOI	
MOE	
Exploración de polo anterior	
PIO	mm de Hg
BUT	
Patologías oculares	
Mejora RD post-parto	
Mejora EMD post-parto	

TABLA 33: Características oftalmológicas recogidas en el estudio.

\* Todas las variables, excepto los datos procedentes de la anamnesis, fueron recogidos en cada uno de los trimestres del embarazo y en cada ojo por separado. En aquellos casos en los que se observó progresión de la enfermedad retiniana, se tomaron también medidas a los 3 y 6 primeros meses post-parto.

\*\* De las variables cuantitativas.

\*\*\* Por AV se entiende la mejor agudeza visual conseguida bajo corrección óptica.

#### **4.6 Técnicas de medida de las variables.**

Los datos endocrinológicos fueron recopilados con determinaciones bioquímicas, reflectómetros para los autoanálisis de glucemia capilar (utilizando los que aportaban las pacientes) y exploración física con una balanza y un metro para el peso y tallaje.

Para el estudio obstétrico fue necesario un ecógrafo y ecocardiógrafo ginecológico (Toshiba Aplio®, Nemio® y Voluson®) interpretando las imágenes un especialista,

estudio de cariotipo en las amniocentesis y una balanza y metro para el cálculo de peso y talla de la gestante y neonato.

La recogida de datos oftalmológicos requirió una tabla de optotipos de Snellen, lámpara de hendidura, tonómetro de aplanación de Goldmann (Industrias de Óptica S.A.), oftalmoscopio indirecto (Keeler®), lente de no contacto de 90 dioptrías, un retinógrafo (Topcon® TRC 50 IX) y dos tomógrafos de coherencia óptica (Topcon® 3D OCT-1000 y Zeiss® Cirrus HD-OCT).

La recopilación de los datos fue realizada siempre por el mismo médico especialista para eliminar al máximo las diferencias interobservador.

#### **4.7 Métodos estadísticos.**

Al finalizar la investigación se clasificó la muestra en dos grupos según no se observara empeoramiento (grupo 1) o sí de su RD o EMD (grupo 2) a lo largo de la gestación. El empeoramiento fue definido como el paso de un determinado grado de patología ocular pregestacional a otro superior durante la gestación según la clasificación clínica internacional de la RD y el EMD. Aunque las lesiones retinianas aumentaran en número, si no eran determinantes de cambio de grado, no se consideraban como progresión de la enfermedad.

Con todos los datos endocrinológicos, obstétricos y oftalmológicos recopilados, se realizó un estudio estadístico descriptivo y comparativo de las variables en cada uno de los grupos y en cada trimestre de gestación, utilizando el paquete estadístico SPSS 16, para definir los subgrupos de empeoramiento y no empeoramiento y buscar factores de riesgo de progresión de la RD durante el embarazo.

Con las pacientes que registraron una evolución negativa de la enfermedad ocular durante la gestación se continuó el estudio, comparando las variables oculares al final del embarazo con las existentes a los 3 y a los 6 meses post-parto, para conocer si existía una mejoría de la retinopatía y edema macular o no. Por otro lado, también se

recopilaron los datos endocrinológicos y obstétricos con el fin de caracterizar la muestra.

#### **4.7.1 Análisis descriptivo.**

Se realizó un análisis descriptivo de cada una de las variables objeto de estudio en cada grupo, calculándose los parámetros muestrales básicos. En el caso de las variables cualitativas se utilizaron números absolutos y porcentajes; las variables cuantitativas se definieron mediante la mediana y los percentiles 25 ( $P_{25}$ ) y 75 ( $P_{75}$ ).

#### **4.7.2 Comparación entre dos grupos.**

En las variables cuantitativas, para comparar dos grupos se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Para medir la asociación entre variables cualitativas o categóricas, se utilizó el test de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) o la prueba exacta de Fisher, en función del tamaño muestral.

Se consideraron como estadísticamente significativos aquellos valores de  $p < 0.05$ , siendo  $p$  el nivel de significación. El programa utilizado para el análisis de los datos fue el SPSS 16.



## **5. RESULTADOS.**



El capítulo de resultados se presenta dividido en tres apartados coincidentes con los tres objetivos de la tesis. De esta manera, se pretende facilitar la comprensión de la investigación.

## **5.1 Análisis de la evolución de la retinopatía diabética y el edema macular durante el embarazo.**

### **5.1.1 Estudio descriptivo y trimestral de las características oftalmológicas.**

Tras la recogida de datos y ordenación de los mismos, en las tablas 34 a 40 se exponen los resultados con carácter descriptivo de la AV, alteraciones o no en la MOE y MOI, variaciones del polo anterior detectadas mediante biomicroscopia, valores de PIO, medida del BUT y, por último otras patologías oculares recopiladas durante la anamnesis y exploración.

La mayoría de las pacientes, tal y como muestran las tablas 34 y 35, presentaban una AV óptima en AO, salvo excepciones. En un 80% de los casos aproximadamente, la AV era la unidad.

	1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	2 <sup>o</sup> TRIMESTRE	3 <sup>er</sup> TRIMESTRE
AV OD <sup>(a)</sup>	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)
AV OI <sup>(a)</sup>	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)

TABLA 34: AV\* en cada trimestre de gestación en pacientes diabéticas pregestacionales.

\* Por AV se entiende la mejor agudeza visual conseguida bajo corrección óptica.

<sup>(a)</sup>: Mediana (Percentil <sub>25</sub>; Percentil <sub>75</sub>).

	1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	2 <sup>o</sup> TRIMESTRE	3 <sup>er</sup> TRIMESTRE
AV OD = 1 <sup>(b)</sup>	75 (82.4)	73 (80.2)	71 (78.9)
AV OI = 1 <sup>(b)</sup>	75 (82.4)	73 (80.2)	74 (82.2)

TABLA 35: Distribución de las pacientes con AV igual a 1 en los 3 trimestres de gestación.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

Del total de la muestra estudiada se detectaron: 3 casos con parálisis oculomotora (POM) del IV par craneal derecho; 1 caso con POM del IV par craneal izquierdo y leve ambliopía de ese mismo ojo; 2 casos con hiperfunción de oblicuos inferiores; 1 caso con paresia del músculo recto superior del OD grado -1 según la clasificación de Gómez de Liaño R et al [160]; otro caso con paresia del recto superior derecho y ptosis leve-moderada de ese mismo ojo; 1 paciente con ambliopía intensa del OI con un test de Hirschberg de +10° dominando el OD; y por último, una gestante con ambliopía del OI operada de estrabismo convergente en la infancia y endotropía residual.

La MOI no estaba alterada en ninguna paciente de las 100 que componen la muestra (ver tabla 36).

	PACIENTES CON ALTERACIONES n = 100
MOI <sup>(b)</sup>	0 (0)
MOE <sup>(b)</sup>	10 (10)

TABLA 36: Alteraciones en la MOE y MOI en pacientes diabéticas pregestacionales.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

En los 4 casos en los que se objetivaron cataratas, éstas eran de tipo cortical anterior y posterior y en 1 caso también existía componente polar anterior (ver figura 15). La paciente con opacificación de la cápsula posterior y perlas de Elschnig había sido operada 7 años antes mediante extracción extracapsular de cataratas AO. Esa misma gestante presentaba colobomas iridianos a las IX y II horas en OD y OI

respectivamente. Otra paciente fue operada años antes de cataratas, pero mediante la técnica de facoemulsificación.

En relación a los leucomas corneales detectados, en una paciente eran secuelas de varios episodios de queratitis herpética; en el otro caso se debían al queratocono que padecía (ver tabla 37).

DATOS DE LA BIOMICROSCOPIA	n = 100
NORMAL <sup>(b)</sup>	80 (80)
RUBEOSIS IRIDIS <sup>(b)</sup>	0 (0)
CATARATA <sup>(b)</sup>	4 (4)
LENTE INTRAOCULAR POST-CIRUGÍA DE CATARATA <sup>(b)</sup>	2 (2)
OPACIFICACIÓN DE LA CÁPSULA POSTERIOR <sup>(b)</sup>	1 (1)
QUERATITIS <sup>(b)</sup>	3 (3)
BLEFARITIS <sup>(b)</sup>	4 (4)
LEUCOMA CORNEAL <sup>(b)</sup>	2 (2)
QUERATOCONO <sup>(b)</sup>	1 (1)
LENTÍCULO CORNEAL POST-LASIK <sup>(b)</sup>	2 (2)
COLOBOMA DE IRIS <sup>(b)</sup>	1 (1)

TABLA 37: Alteraciones observadas en la exploración del polo anterior en pacientes diabéticas pregestacionales.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

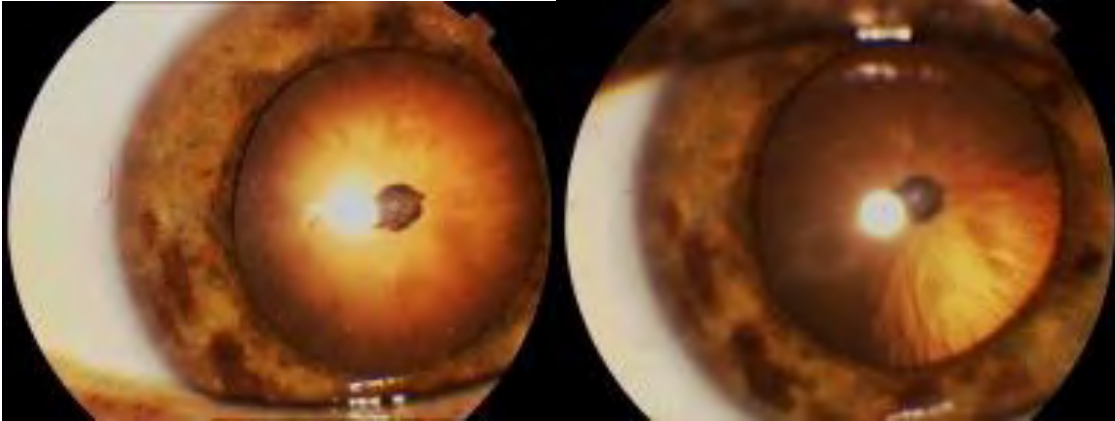


FIGURA 15: Cataratas con componente cortical posterior grado 5 según la LOCS III\* y polar anterior en una de las pacientes. \* Lens Opacities Classification System III (Sistema de Clasificación de Opacidades de Cristalino versión III) [161].

Los valores de PIO en casi el total de la muestra estudiada se encontraban dentro de los límites de la normalidad, excepto en el caso de una paciente diagnosticada de hipertensión ocular (ver tabla 38).

	1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	2 <sup>o</sup> TRIMESTRE	3 <sup>er</sup> TRIMESTRE
PIO OD <sup>(a)</sup>	14 (13; 16)	14 (13; 16)	14 (13; 15.25)
PIO OI <sup>(a)</sup>	14 (13; 16)	14 (13; 16)	14 (13; 15)

TABLA 38: Valores de PIO en cada trimestre de gestación en pacientes diabéticas pregestacionales.

<sup>(a)</sup>: Mediana (Percentil <sub>25</sub>; Percentil <sub>75</sub>).

No se detectaron diferencias respecto al BUT en cada uno de los ojos de las 100 pacientes respecto al contralateral. Asimismo, se observa una tendencia a acrecentarse los casos de sequedad ocular conforme avanza la gestación; de este modo, el BUT era anómalo en el 40% de las pacientes durante el primer trimestre, aumentando a un 54.4% y a un 64.4% en el segundo y tercer trimestre respectivamente (ver tabla 39).

	1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	2 <sup>o</sup> TRIMESTRE	3 <sup>er</sup> TRIMESTRE
BUT OD <sup>(b)</sup>	36 (40)	49 (54.4)	58 (64.4)
BUT OI <sup>(b)</sup>	36 (40)	49 (54.4)	58 (64.4)

TABLA 39: Distribución de los tiempos de rotura de la película lagrimal anómalos en cada trimestre del embarazo en pacientes diabéticas pregestacionales.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

Durante la exploración oftalmológica, se registraron otras anomalías oculares observables mediante oftalmoscopia, diferentes a la RD y el EMD, en el 20% de la muestra (ver tabla 40 y figura 16). En ningún caso alcanzaron signos de gravedad.

PATOLOGÍAS OCULARES*	n = 100
NINGUNA <sup>(b)</sup>	80 (80)
TROMBOSIS VENOSA RETINIANA <sup>(b)</sup>	1 (1)
MIOPIA MAGNA <sup>(b)</sup>	4 (4)
DEGENERACIONES RETINANAS PERIFÉRICAS CON LASERTERAPIA <sup>(b)</sup>	2 (2)
DEGENERACIONES RETINANAS PERIFÉRICAS SIN LASERTERAPIA <sup>(b)</sup>	3 (3)
TORTUOSIDAD VASCULAR RETINIANA <sup>(b)</sup>	3 (3)
HIPOPLASIA CONGÉNITA DEL NERVIÓ ÓPTICO <sup>(b)</sup>	1 (1)
HIPERTENSIÓN OCULAR <sup>(b)</sup>	1 (1)
GRAN HIPERMETROPIA <sup>(b)</sup>	1 (1)
NEVUS COROIDEO <sup>(b)</sup>	1 (1)
FIBRAS NERVIOSAS MIELINIZADAS PERIPAPILARES <sup>(b)</sup>	1 (1)
COROIDOSIS MIÓPICA <sup>(b)</sup>	1 (1)
ALTERACIONES DEL EPITELIO PIGMENTARIO RETINIANO MACULAR <sup>(b)</sup>	1 (1)
ASIMETRÍA EN LA EXCAVACIÓN PAPILAR <sup>(b)</sup>	2 (2)
RETINOPATÍA HIPERTENSIVA <sup>(b)</sup>	1 (1)

TABLA 40: Descripción de las alteraciones oftalmológicas detectadas durante la anamnesis y exploración en las pacientes diabéticas pregestacionales.

\* Se excluyen la RD y el EMD. <sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

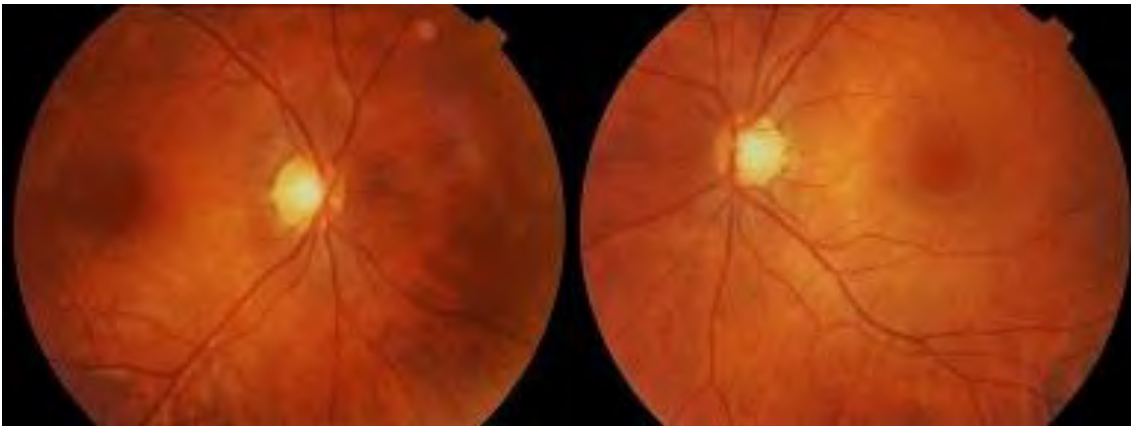


FIGURA 16: Hipoplasia congénita del nervio óptico izquierdo en una de las pacientes.

### 5.1.2 Estudio descriptivo y comparativo de la evolución de la retinopatía diabética durante el embarazo.

Al analizar la evolución de la RD durante las 40 semanas de gestación, se recogieron 19 casos de empeoramiento frente a 81 en los que no progresaron las lesiones retinianas o éstas eran inexistentes desde el inicio hasta el final del embarazo (ver tabla 41).

NO EMPEORA RD <sup>(b)</sup>	81 (81)
EMPEORA RD <sup>(b)</sup>	19 (19)

TABLA 41: Porcentajes de progresión de RD durante la gestación en pacientes diabéticas pregestacionales.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

Las tablas 42 a 44 detallan los grados de RD clasificados por trimestres y muestran la rapidez con la que es capaz de evolucionar la enfermedad a lo largo de las 40 semanas.

Alrededor del 90% de las pacientes diabéticas que iniciaron un embarazo partían sin signos de RD. Este porcentaje va disminuyendo conforme avanza la gestación a favor de los grados leve, moderado y grave de RDNP. En ningún caso se detectaron neovasos propios de una RDP.

	OD	OI
NO SIGNOS DE RD <sup>(b)</sup>	85 (91.4)	84 (90.3)
RDNP LEVE <sup>(b)</sup>	1 (1.1)	2 (2.2)
RDNP MODERADA <sup>(b)</sup>	5 (5.4)	5 (5.4)
RDNP GRAVE <sup>(b)</sup>	2 (2.2)	2 (2.2)
RDP <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)

TABLA 42: Descripción del grado de RD durante el primer trimestre de gestación en pacientes diabéticas pregestacionales.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

	OD	OI
NO SIGNOS DE RD <sup>(b)</sup>	80 (87.9)	79 (86.8)
RDNP LEVE <sup>(b)</sup>	2 (2.2)	4 (4.4)
RDNP MODERADA <sup>(b)</sup>	7 (7.7)	6 (6.6)
RDNP GRAVE <sup>(b)</sup>	2 (2.2)	2 (2.2)
RDP <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)

TABLA 43: Descripción del grado de RD durante el segundo trimestre de gestación en pacientes diabéticas pregestacionales.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

	OD	OI
NO SIGNOS DE RD <sup>(b)</sup>	72 (80)	73 (81.1)
RDNP LEVE <sup>(b)</sup>	4 (4.4)	4 (4.4)
RDNP MODERADA <sup>(b)</sup>	8 (8.9)	7 (7.8)
RDNP GRAVE <sup>(b)</sup>	6 (6.7)	6 (6.7)
RDP <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)

TABLA 44: Descripción del grado de RD durante el tercer trimestre de gestación en pacientes diabéticas pregestacionales.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

Las figuras 17 a 19 exhiben hallazgos retinianos anómalos observados con oftalmoscopia, tales como Ma, Hg, EB y ArV.

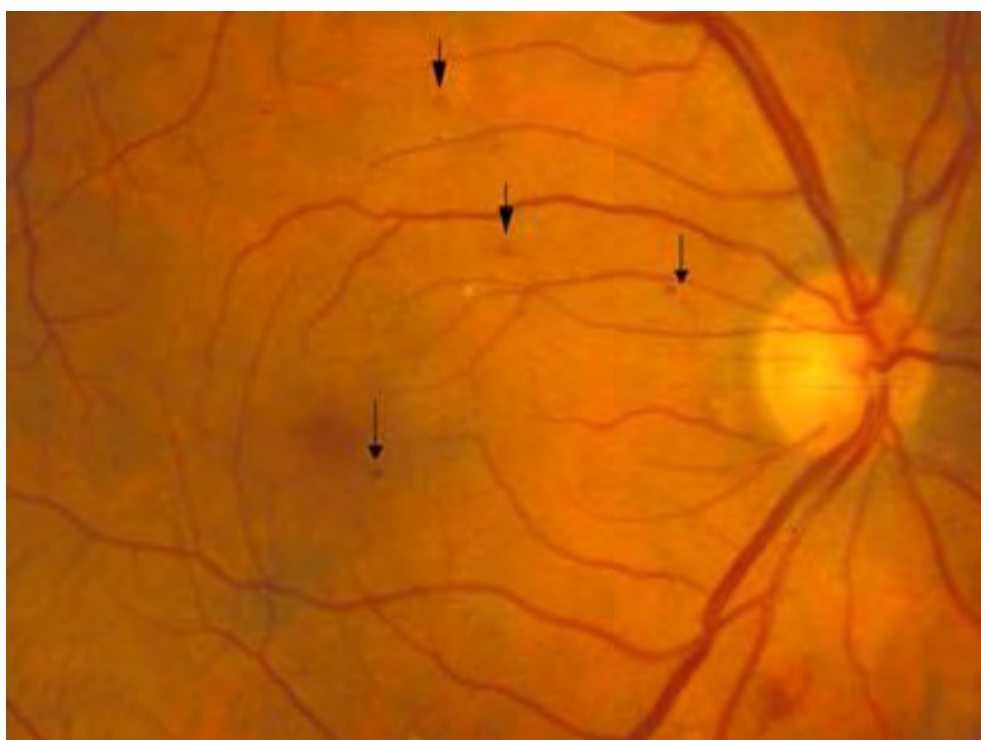


FIGURA 17: Microaneurismas señalados con flechas en un caso de RDNP leve.



FIGURA 18: Microaneurismas, hemorragias (señaladas con flechas) y exudados blandos en una de las pacientes con RDNP grave.



FIGURA 19: Microaneurismas, hemorragias, exudados blandos y arrosariamiento venoso en una paciente con RDNP grave.

La tabla 45 describe detalladamente las características oftalmológicas de las 19 pacientes que experimentaron un empeoramiento de la RD y cómo ocurrió dicha evolución a lo largo de las 40 semanas de gestación, especificando el grado de RD y el trimestre en el que sucedió.

CASOS	GRADO RD OD 1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	GRADO RD OI 1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	GRADO RD OD 2 <sup>o</sup> TRIMESTRE	GRADO RD OI 2 <sup>o</sup> TRIMESTRE	GRADO RD OD 3 <sup>er</sup> TRIMESTRE	GRADO RD OI 3 <sup>er</sup> TRIMESTRE
1	No signos	No signos	RDNP Moderada	RDNP Moderada	RDNP Grave	RDNP Grave
2	No signos	No signos	RDNP Moderada	No signos		
3	RDNP Moderada	RDNP Moderada	RDNP Moderada	RDNP Moderada	RDNP Grave	RDNP Grave
4			No signos	No signos	RDNP Moderada	RDNP Moderada
5	No signos	No signos	No signos	No signos	RDNP Leve	RDNP Leve
6	No signos	No signos	RDNP Leve	RDNP Leve	RDNP Leve	RDNP Leve
7	No signos	No signos	No signos	No signos	RDNP Moderada	No signos
8	No signos	No signos	No signos	No signos	No signos	RDNP Moderada
9	No signos	No signos	No signos	No signos	RDNP Moderada	No signos
10	No signos	No signos	No signos	RDNP Leve	RDNP Moderada	RDNP Moderada
11	No signos	No signos	No signos	No signos	RDNP Leve	RDNP Leve
12					RDNP Leve	RDNP Leve
13	No signos	RDNP Leve	No signos	RDNP Leve	RDNP Moderada	RDNP Moderada
14	RDNP Moderada	RDNP Moderada	RDNP Moderada	RDNP Moderada	RDNP Moderada	RDNP Moderada
15	RDNP Moderada	RDNP Moderada	RDNP Moderada	RDNP Moderada	RDNP Grave	RDNP Grave
16*	RDNP Leve	RDNP Leve	RDNP Moderada	RDNP Moderada	RDNP Grave	RDNP Grave
17	No signos	No signos	RDNP Leve	RDNP Leve	RDNP Moderada	RDNP Moderada
18	RDNP Moderada	RDNP Moderada	RDNP Grave	RDNP Grave	RDNP Grave	RDNP Grave
19	RDNP Grave	RDNP Grave	RDNP Grave	RDNP Grave	RDNP Grave	RDNP Grave

TABLA 45: Descripción pormenorizada y trimestral de la evolución de la RD en las pacientes diabéticas pregestacionales que mostraron un empeoramiento ocular.

\* El caso 16 también manifestó empeoramiento del EMD desde el primer trimestre de embarazo.

La mayoría de los casos de progresión ocurren durante el tercer trimestre; en el 73.6% (14 gestantes de las 19 pacientes que empeoran) las lesiones avanzaron en los últimos meses, frente al 36.8% (7 casos) en el primer y segundo trimestre respectivamente (ver tabla 46).

EMPEORA EN 1 <sup>er</sup> TRIMESTRE <sup>(b)</sup>	EMPEORA EN 2 <sup>o</sup> TRIMESTRE <sup>(b)</sup>	EMPEORA EN 3 <sup>er</sup> TRIMESTRE <sup>(b)</sup>
7 (36.8)	7 (36.8)	14 (73.6)

TABLA 46: Distribución del momento de progresión de la RD en las pacientes diabéticas pregestacionales.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

El tamaño muestral no permite realizar comparaciones entre los 5 grados de RD para conocer si la posibilidad de progresión de la retinopatía durante el embarazo es mayor cuánto más alto sea el grado basal del que parta la gestante; pero sí es posible confrontar el grupo sin signos de RD frente al grupo con signos (que englobaría la RDNP leve, moderada, grave y RDP). De este modo, al comparar las 11 pacientes que empeoran y no mostraban signos de RD en OD antes del embarazo (12.9%) vs. las 6 pacientes (75%) que ya presentaban alguna lesión en el momento de la gestación, la relación resulta estadísticamente significativa, siendo  $p < 0.001$ . Los resultados en el OI son semejantes: 10 casos (11.9%) vs. 7 casos (77.8%), siendo  $p < 0.001$  (ver tablas 47 y 48). Por lo tanto, el hecho de no presentar lesiones de RD al comienzo de la gestación influye de manera positiva, protegiendo a la paciente durante el embarazo del efecto nocivo que la diabetes puede ejercer en el ojo. Por el contrario, el que exista algún grado de RD al inicio de la gestación, incrementa la posibilidad de una mala evolución oftalmológica en los 9 meses siguientes.

	GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 76	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 17
SIN SIGNOS DE RD BASAL OD <sup>(b)</sup> n = 85	74 (87.1)	11 (12.9)
ALGÚN SIGNO DE RD BASAL OD <sup>(b)</sup> n = 8	2 (25)	6 (75)

p < 0.001

TABLA 47: Porcentajes de progresión de RD durante el embarazo en función del grado basal de RD en OD.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

	GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 76	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 17
SIN SIGNOS DE RD BASAL OI <sup>(b)</sup> n = 84	74 (88.1)	10 (11.9)
ALGÚN SIGNO DE RD BASAL OI <sup>(b)</sup> n = 9	2 (22.2)	7 (77.8)

p < 0.001

TABLA 48: Porcentajes de progresión de RD durante el embarazo en función del grado basal de RD en OI.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

En las dos últimas tablas el grupo de empeoramiento de RD reúne sólo 17 pacientes frente a 76, en lugar de 19 versus 81 del total de la muestra; esto es debido a que no siempre se dispone del grado basal de RD de las pacientes incluidas en el estudio. Asimismo, el grado de RD basal se refiere al grado de retinopatía de las primeras semanas de gestación, nada más diagnosticarse el embarazo, dada la dificultad de

conocer el estado retiniano de estas pacientes justo antes de la gestación, al no ser embarazos programados en consulta.

Las asociaciones continúan siendo estadísticamente significativas, siendo  $p < 0.001$ , al enfrentar el grado de RD en cada ojo, en el segundo y tercer trimestre de gestación, con la posibilidad de empeorar o no la RD durante el embarazo (ver tablas 49 a 52). Este hecho concuerda con el resultado obtenido previamente; es decir, cuanto más bajo sea el nivel de RD en los tres trimestres de gestación, menor será la probabilidad de que ésta empeore a lo largo del embarazo.

	GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 73	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 18
SIN SIGNOS DE RD OD 2º TRIMESTRE <sup>(b)</sup> n = 80	72 (90)	8 (10)
ALGÚN SIGNO DE RD OD 2º TRIMESTRE <sup>(b)</sup> n = 11	1 (9.1)	10 (90.9)

$p < 0.001$

TABLA 49: Porcentajes de progresión de RD durante el embarazo en función del grado de RD en OD en el 2º trimestre.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

	GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 73	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 18
SIN SIGNOS DE RD OI 2° TRIMESTRE <sup>(b)</sup> n = 79	72 (91.1)	7 (8.9)
ALGÚN SIGNO DE RD OI 2° TRIMESTRE <sup>(b)</sup> n = 12	1 (8.3)	11 (91.7)

p < 0.001

TABLA 50: Porcentajes de progresión de RD durante el embarazo en función del grado de RD en OI en el 2° trimestre.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

	GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 72	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 18
SIN SIGNOS DE RD OD 3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE <sup>(b)</sup> n = 72	71 (98.6)	1 (1.4)
ALGÚN SIGNO DE RD OD 3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE <sup>(b)</sup> n = 18	1 (5.6)	17 (94.4)

p < 0.001

TABLA 51: Porcentajes de progresión de RD durante el embarazo en función del grado de RD en OD en el 3<sup>er</sup> trimestre.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

	GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 72	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 18
SIN SIGNOS DE RD OI 3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE <sup>(b)</sup> n = 73	71 (97.3)	2 (2.7)
ALGÚN SIGNO DE RD OI 3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE <sup>(b)</sup> n = 17	1 (5.9)	16 (94.1)

p < 0.001

TABLA 52: Porcentajes de progresión de RD durante el embarazo en función del grado de RD en OI en el 3<sup>er</sup> trimestre.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

### 5.1.3 Estudio descriptivo de la evolución del edema macular diabético durante el embarazo.

En relación al EMD, el único caso de progresión surgió “de novo” en el primer trimestre de gestación, afectó a AO y logró alcanzar el grado grave en el tercer trimestre del embarazo en OD (ver tabla 53 y figuras 20 a 25). En la figura 24 se observa que el edema macular catalogado como grave tras la oftalmoscopia y según la clasificación clínica internacional del EMD, desde el punto de vista de la tomografía de coherencia óptica es de tipo esponja asociado a quístico. Presenta aumento del grosor retiniano con áreas hiporreflectivas intrarretinianas diseminadas, localizadas principalmente en la retina externa y semejando a una esponja. Los quistes son las zonas hiporreflectivas de morfología redonda u oval, localizados normalmente en las capas externas de la retina de la región perifoveal, permaneciendo indemnes las capas retinianas internas [162].

NO EMPEORA EMD <sup>(b)</sup>	99 (99)
EMPEORA EMD <sup>(b)</sup>	1 (1)

TABLA 53: Progresión del EMD durante la gestación en pacientes diabéticas pregestacionales.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

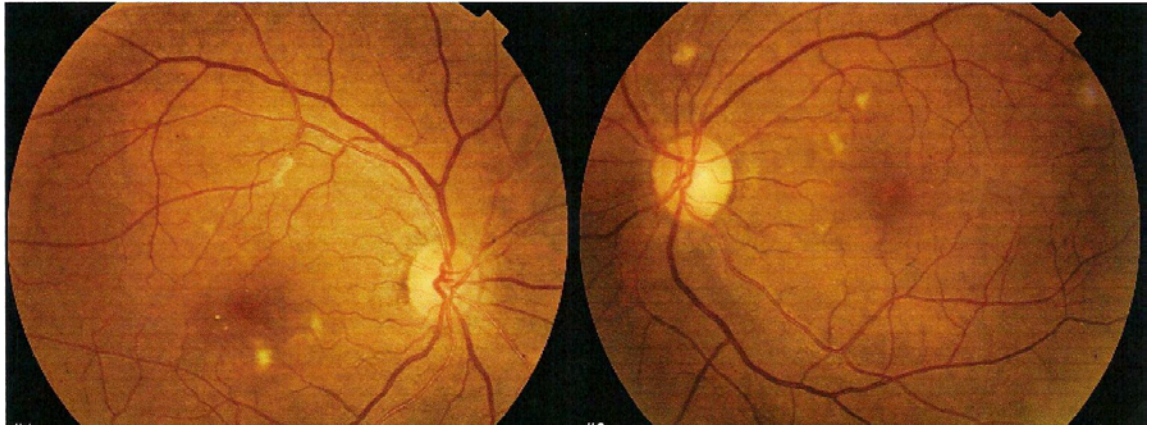


FIGURA 20: EMD grado leve en una de las pacientes en el primer trimestre de gestación.



FIGURA 21: EMD grado moderado OD y leve en OI en el segundo trimestre de gestación en la paciente de la figura 20.

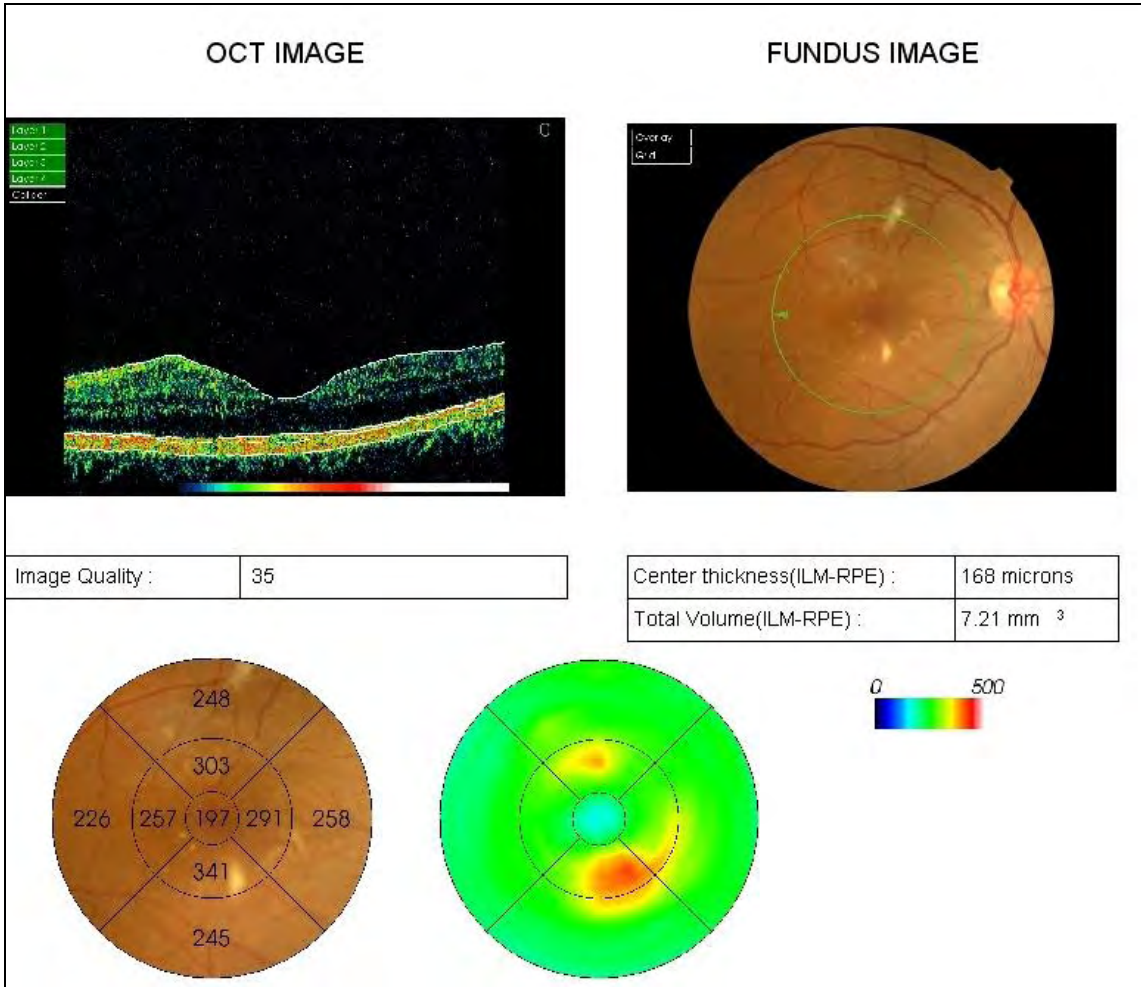


FIGURA 22: OCT OD de un caso con EMD grado moderado, mostrando engrosamiento retiniano y ED cerca del centro de la mácula, pero sin involucrarlo.

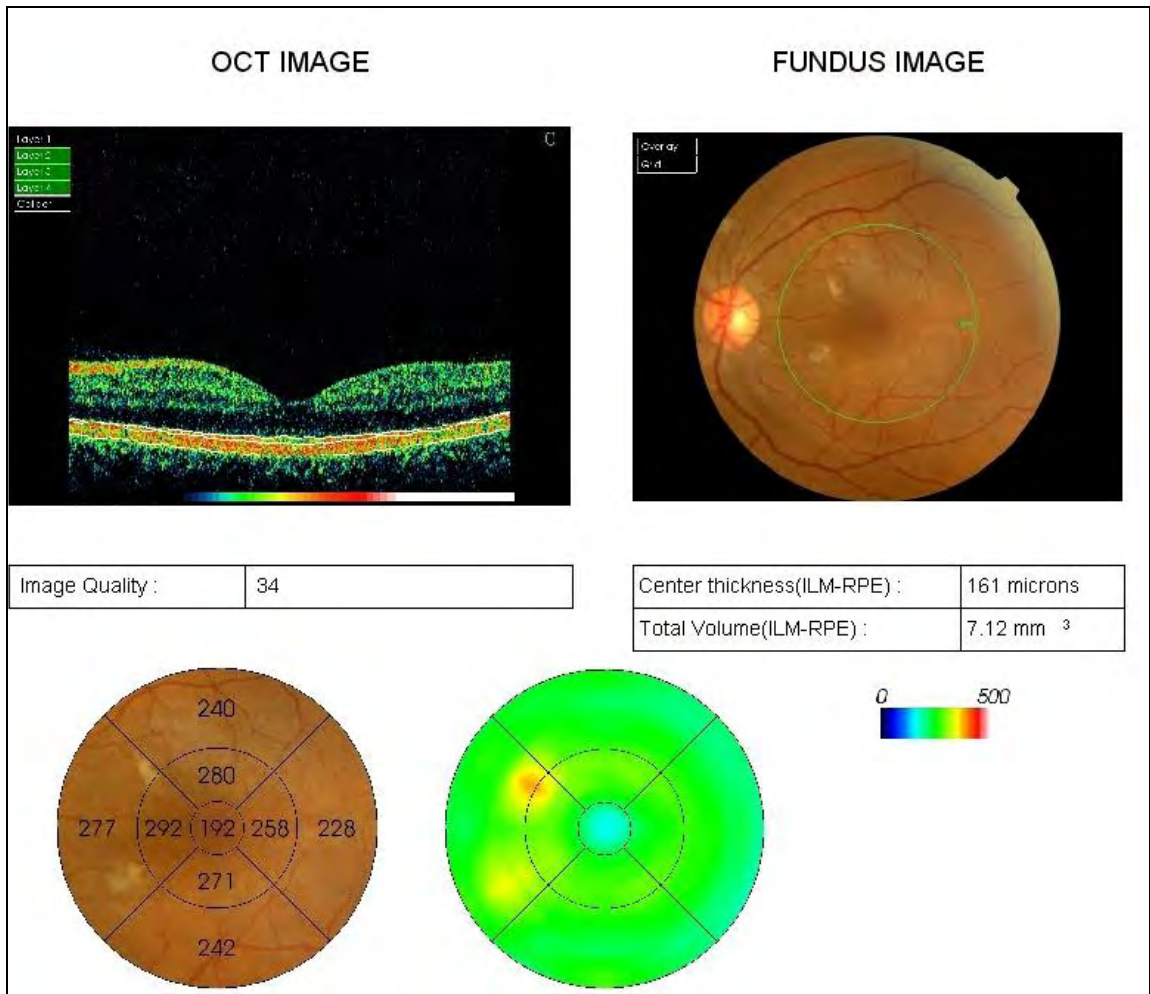


FIGURA 23: OCT OI en un caso con EMD grado leve, presentando engrosamiento retiniano y ED en polo posterior, pero distantes del centro de la mácula.

Macular Thickness: Macular Cube 512x128

OD  |  OS

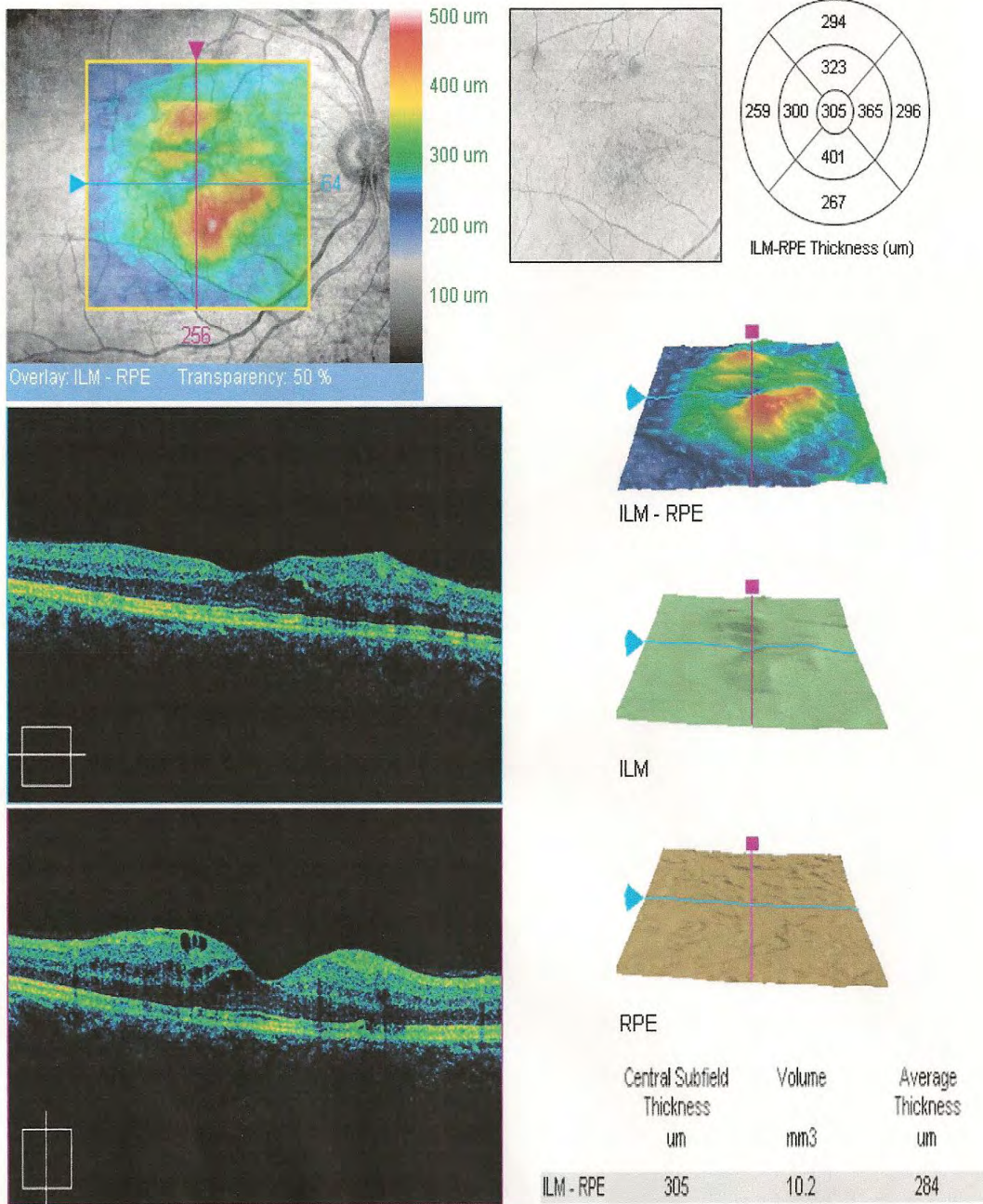


FIGURA 24: OCT OD de un caso con EMD grave en el tercer trimestre, que revela una imagen tridimensional del engrosamiento macular tipo esponja asociado a quístico [162].

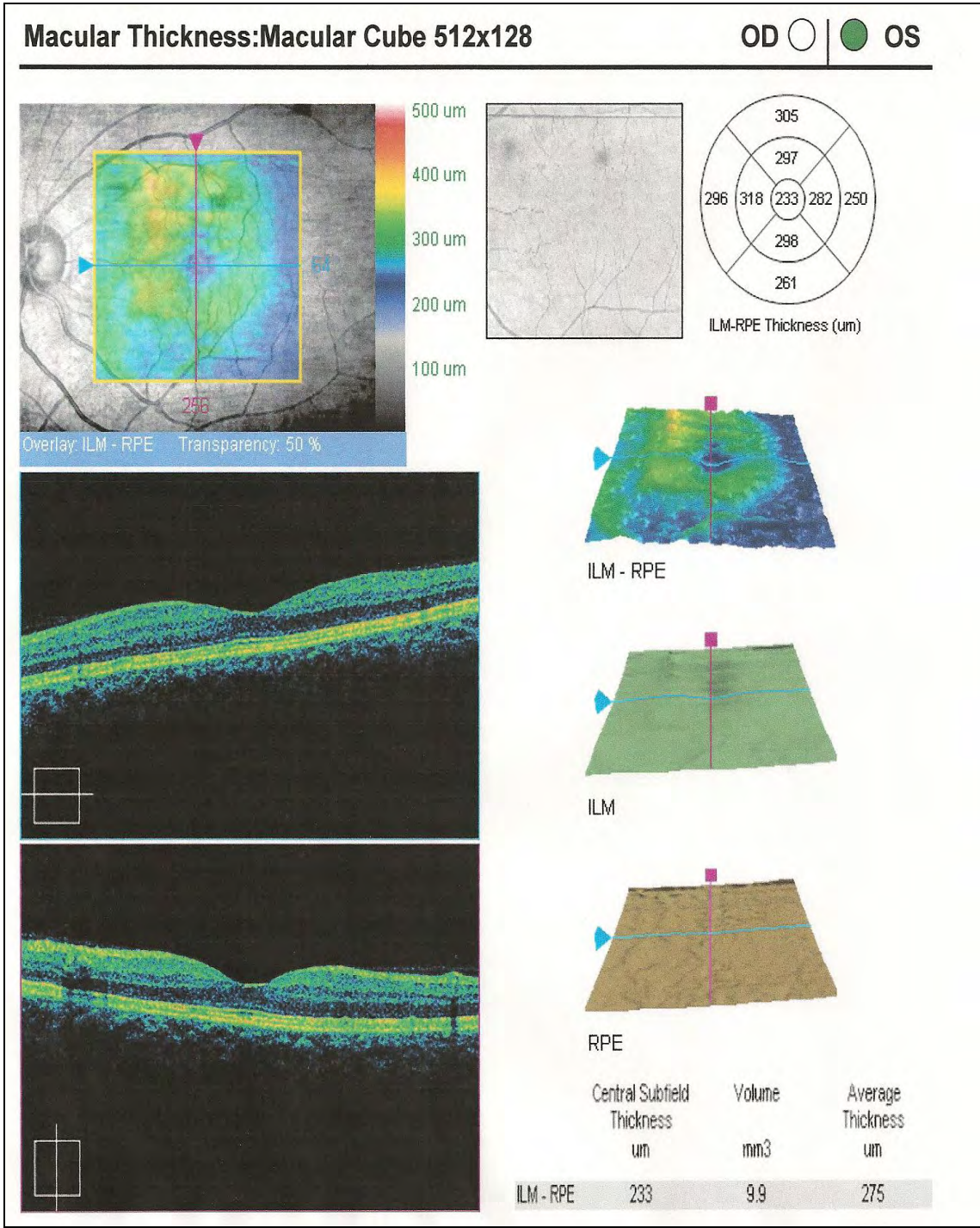


FIGURA 25: OCT OI de un caso de EMD leve con imagen tridimensional del engrosamiento macular distante del centro de la mácula.

En las tablas 54 a 56 se muestran los diferentes niveles de EMD en el total de la muestra, clasificados según el trimestre de gestación. No ha sido posible conocer si el grado basal de EMD influye en la evolución durante el embarazo, al existir un único caso.

	OD	OI
NO SIGNOS DE EMD <sup>(b)</sup>	90 (98.9)	90 (98.9)
EMD LEVE <sup>(b)</sup>	1 (1.1)	1 (1.1)
EMD MODERADO <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)
EMD GRAVE <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)

TABLA 54: Descripción del grado de EMD durante el primer trimestre de gestación en pacientes diabéticas pregestacionales.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

	OD	OI
NO SIGNOS DE EMD <sup>(b)</sup>	89 (98.9)	89 (98.9)
EMD LEVE <sup>(b)</sup>	0 (0)	1 (1.1)
EMD MODERADO <sup>(b)</sup>	1 (1.1)	0 (0)
EMD GRAVE <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)

TABLA 55: Descripción del grado de EMD durante el segundo trimestre de gestación en pacientes diabéticas pregestacionales.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

	OD	OI
NO SIGNOS DE EMD <sup>(b)</sup>	90 (98.9)	90 (98.9)
EMD LEVE <sup>(b)</sup>	0 (0)	1 (1.1)
EMD MODERADO <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)
EMD GRAVE <sup>(b)</sup>	1 (1.1)	0 (0)

TABLA 56: Descripción del grado de EMD durante el tercer trimestre de gestación en pacientes diabéticas pregestacionales.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

## **5.2 Factores predictivos de riesgo oftalmológico.**

Todos los datos recogidos del total de las 100 pacientes diabéticas pregestacionales que formaron parte de la investigación, se clasificaron con fines didácticos según pertenecieran al ámbito obstétrico, endocrinológico o bien fueran características generales recogidas durante la anamnesis y exploración general. A su vez, se dividieron en subgrupos, siendo el grupo 1 el de aquellas pacientes en las que no empeoró la RD o el EM durante el embarazo y el grupo 2 aquellas en las que sí llegó a progresar. Las tablas 57 a 69 muestran dichos resultados clasificados por categorías.

La mediana de la edad de las gestantes, tanto en el total de la muestra, como en el grupo 1 y 2, está siempre por encima de los 31 años, añadiéndose así un factor negativo en estos embarazos, que de por sí ya son de alto riesgo al ser pacientes con DM (ver tabla 57).

Siete mujeres de cada 100 resultaron embarazadas más de una vez a lo largo de los 4 años que duró la recogida de datos, formando parte de nuevo en nuestro estudio (ver tabla 57). En 6 de estas pacientes la RD tenía la misma tendencia positiva en la segunda gestación que en la primera, excepto en un caso en el que la primera gestación concluyó con un aborto espontáneo al final del primer trimestre y sin signos de RD en ese momento en AO. En el segundo embarazo mostró una evolución a RDNP grado moderado en OD en el tercer trimestre, sin modificarse en todo momento el nivel del OI.

Respecto al hábito tabáquico, tras informarles en la consulta de Diabetes y Embarazo del efecto nocivo del tabaco sobre la gestación, del 36% de mujeres que fumaban, 22 abandonan la práctica, quedando un 14% de mujeres fumadoras durante el período de gravidez. De estas 14 pacientes, 10 no mostraron progresión de la RD mientras que 4 sí lo hicieron (ver tabla 57).

Un 6% de las pacientes diabéticas presentaba HTA pregestacional, no empeorando la RD en un 66.7% del total de hipertensas (4 casos), frente a un 33.3% (2 casos) en el que sí evolucionaron las lesiones retinianas (ver tabla 57).

VARIABLES		GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 81	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 19	TOTAL DE LA MUESTRA n = 100	NIVEL DE SIGNIFICACIÓN (p)
EDAD <sup>(a)</sup>		34 (30; 36.5)	31 (28; 35)	33 (29; 36)	NS
MÁS DE UNA GESTACIÓN DURANTE EL ESTUDIO <sup>(b)</sup>	SÍ	6 (85.7)	1 (14.3)	7 (7)	NS
	NO	75 (80.6)	18 (19.4)	93 (93)	
HÁBITO TABÁQUICO ANTES DEL EMBARAZO <sup>(b)</sup>	SÍ	27 (75)	9 (25)	36 (36)	NS
	NO	54 (84.4)	10 (15.6)	64 (64)	
HÁBITO TABÁQUICO DURANTE EL EMBARAZO <sup>(b)</sup>	SÍ	10 (71.4)	4 (28.6)	14 (14)	NS
	NO	71 (82.6)	15 (17.4)	86 (86)	
HTA PREGESTACIONAL <sup>(b)</sup>	SÍ	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (6)	NS
	NO	77 (81.9)	17 (18.1)	94 (94)	

TABLA 57: Características generales recogidas durante el estudio en el total de pacientes diabéticas pregestacionales, clasificadas según empeore o no la RD durante el embarazo.

<sup>(a)</sup>: Mediana (Percentil <sub>25</sub>; Percentil <sub>75</sub>). <sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje). NS: no significativo.

La tabla 58 muestra el conjunto de patologías de las pacientes diabéticas pregestacionales, detectadas al revisar el total de su historia clínica hospitalaria. Concretamente el 31% padecían alguna otra enfermedad además de la DM, siendo el abanico de patologías bastante amplio y variado. Al clasificar estas 31 pacientes según progresara o no la RD durante el embarazo, se observa que el 38.3% del grupo que no mostró empeoramiento presentaba otras patologías, frente al 26.3% del grupo en el que sí avanzó la retinopatía; o dicho de otra manera, del total de pacientes que mostraban otras patologías, el 83.9% pertenecían al grupo en el que no empeoró la RD, frente al 16.1% correspondientes al grupo en el que evolucionó la RD durante el embarazo. La asociación resultó ser estadísticamente no significativa.

ANTECEDENTES PERSONALES RELEVANTES		GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 81	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 19	TOTAL DE LA MUESTRA n = 100
No patologías <sup>(b)</sup>	SÍ	55 (79.7)	14 (20.3)	69 (69)
	NO	26 (83.9)	5 (16.1)	31 (31)
Epilepsia <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)	1 (1)
Psoriasis <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)	1 (1)
Asma <sup>(b)</sup>		3 (75)	1 (25)	4 (4)
Adenoma tiroideo <sup>(b)</sup>		2 (66.7)	1 (33.3)	3 (3)
Bocio multinodular <sup>(b)</sup>		1 (50)	1 (50)	2 (2)
Infección por virus de la hepatitis C <sup>(b)</sup>		3 (75)	1 (25)	4 (4)
Infarto agudo de miocardio <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)	1 (1)
Hepatopatía <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Ooforectomía por quiste dermoide <sup>(b)</sup>		2 (100)	0 (0)	2 (2)
Colelitiasis <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Dislipemia <sup>(b)</sup>		2 (100)	0 (0)	2 (2)
Dislexia <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Enfermedad de Crohn <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Distimia <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Síndrome de Sweet <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Talasemia <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Púrpura trombocitopénica autoinmune <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Pancreatitis aguda <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Síndrome de ovarios poliquísticos <sup>(b)</sup>		3 (100)	0 (0)	3 (3)
Hipertiroidismo <sup>(b)</sup>		2 (100)	0 (0)	2 (2)
Síndrome de Evans <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Anemia perniciosa <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Déficit de factor VII de la coagulación <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Nefropatía diabética <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)

p = NS. <sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

TABLA 58: Espectro de antecedentes personales relevantes en el total de pacientes diabéticas pregestacionales y clasificados en subgrupos, según progrese o no la RD durante el embarazo.

La duración de la DM fue algo superior en el grupo de mujeres con evolución de la RD frente al que no progresó; concretamente 14 (2; 17) años vs. 7 (4; 13) años, rozando los niveles de significación estadística, con un valor de  $p = 0.076$  (ver tabla 59).

La tabla 59 muestra el IMC del total de la muestra estudiada y de los subgrupos 1 y 2. En los 3 casos, tanto la mediana como el Percentil  $_{75}$  o se encuentran en el rango de sobrepeso o están muy próximos, aumentando la probabilidad de sufrir otras patologías por parte de estas pacientes (ver tabla 59).

Según se expone en la tabla 59, el peso era prácticamente el mismo en ambos subgrupos antes del embarazo (medianas comprendidas entre 63 y 62.5 kg), sin embargo el aumento de peso al final de la gestación en el grupo de pacientes que no desarrollaron una progresión de la RD era de 11.4 (6.1; 13.55) kg, algo inferior al grupo que sí empeoró, siendo éste de 12.1 (8.3; 17.5) kg, con un valor de  $p = 0.145$ .

Un 19% del total de las pacientes eran hipotiroideas; 15 del grupo que no empeoró la RD frente a 4 del grupo con evolución (ver tabla 59).

Por otro lado, se detectaron Ac antitiroideos en un 17% de los casos; de estas 17 pacientes, 16 (94.1%) no mostraron evolución de la RD vs. 1 (5.9%) que sí, con un valor de  $p = 0.144$  (ver tabla 59). La TSH en los 2 grupos y en el total de la muestra presentaba una mediana cercana a 1.7  $\mu\text{U/ml}$ , sin diferencias a nivel estadístico.

La  $\text{HbA}_{1c}$ , tanto en el inicio de la gestación como en cada uno de los trimestres, mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 y 2 (ver tabla 59). De este modo, los valores en el grupo sin evolución de la RD frente al que sí empeoró, en el momento del diagnóstico de la gestación eran de 6.2% (5.6; 7.2) vs. 7.6% (6.7; 8.4), siendo  $p = 0.002$ ; en el primer trimestre eran de 6.2% (5.5; 7.1) vs. 7.35% (6.4; 8.1), con  $p = 0.001$ ; en el segundo trimestre 5.9% (5.3; 6.8) vs. 6.4% (6.1; 7.1), con  $p = 0.012$ ; y por último, en el tercer trimestre 5.8% (5.2; 6.6) vs. 6.45% (5.7; 7), siendo  $p = 0.027$ . Por lo tanto, cuanto mayor sea el valor de la  $\text{HbA}_{1c}$ , y por lo tanto peor sea el control

glucémico de la gestante, mayor será la posibilidad de apreciar progresión en la RD durante el embarazo. Esta asociación es más fuerte al inicio de la gestación y en el primer trimestre.

La tabla 59 muestra los valores de MAU trimestrales, sin diferencias en los 6 primeros meses y alcanzando la significación estadística en el tercer trimestre ( $p = 0.013$ ), siendo los valores más elevados en el grupo 2; 15 (14.12; 15) mg/l frente a 15 (15; 40) mg/l.

VARIABLES		GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 81	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 19	TOTAL DE LA MUESTRA n = 100	NIVEL DE SIGNIFICACIÓN (p)
DURACIÓN DE LA DM (años) <sup>(a)</sup>		7 (4; 13)	14 (2; 17)	7.5 (4; 14.75)	NS
PESO AL INICIO DE LA GESTACIÓN (Kg) <sup>(a)</sup>		63 (56.75; 75.5)	62.5 (58; 73)	63 (57; 74.65)	NS
TALLA (cm) <sup>(a)</sup>		162 (156.75; 166.25)	162 (156; 165)	162 (156.5; 166)	NS
IMC <sup>(a)</sup>		24.6 (22; 28.55)	25 (23; 30)	24.8 (22; 28.62)	NS
AUMENTO DE PESO DURANTE LA GESTACIÓN (kg) <sup>(a)</sup>		11.4 (6.1; 13.55)	12.1 (8.3; 17.5)	11.4 (7.02; 14.75)	NS
HIPOTIROIDISMO <sup>(b)</sup>	SÍ	15 (78.9)	4 (21.1)	19 (19)	NS
	NO	66 (81.5)	15 (18.5)	81 (81)	
AC ANTITIROIDEOS POSITIVOS <sup>(b)</sup>	SÍ	16 (94.1)	1 (5.9)	17 (17)	NS
	NO	65 (78.3)	18 (21.7)	83 (83)	
TSH (μU/ml) <sup>(a)</sup>		1.69 (1.2; 2.46)	1.79 (1.13; 2.86)	1.71 (1.2; 2.49)	NS
HbA <sub>1c</sub> AL INICIO DE LA GESTACIÓN <sup>(a)</sup>		6.2 (5.6; 7.2)	7.6 (6.7; 8.4)	6.5 (5.7; 7.6)	0.002 *
HbA <sub>1c</sub> EN EL 1 <sup>ER</sup> TRIMESTRE (%) <sup>(a)</sup>		6.2 (5.5; 7.1)	7.35 (6.4; 8.1)	6.4 (5.6; 7.4)	0.001 *
HbA <sub>1c</sub> EN EL 2 <sup>O</sup> TRIMESTRE (%) <sup>(a)</sup>		5.9 (5.3; 6.8)	6.4 (6.1; 7.1)	5.95 (5.4; 6.8)	0.012 *
HbA <sub>1c</sub> EN EL 3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE (%) <sup>(a)</sup>		5.8 (5.2; 6.6)	6.45 (5.7; 7)	6 (5.4; 6.7)	0.027 *
MAU EN EL 1 <sup>ER</sup> TRIMESTRE (mg/l) <sup>(a)</sup>		15 (15; 15)	15 (14.75; 20.5)	15 (15; 15)	NS
MAU EN EL 2 <sup>O</sup> TRIMESTRE (mg/l) <sup>(a)</sup>		15 (15; 15)	15 (13; 19.5)	15 (15; 15)	NS
MAU EN EL 3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE (mg/l) <sup>(a)</sup>		15 (14.12; 15)	15 (15; 40)	15 (14.87; 15 )	0.013 *

TABLA 59: Características endocrinológicas recogidas en el estudio en la muestra de pacientes diabéticas pregestacionales y clasificadas según progrese o no la RD durante el embarazo.

<sup>(a)</sup>: Mediana (Percentil 25; Percentil 75). <sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

\* Asociación estadísticamente significativa.

La mayoría de la muestra eran pacientes diabéticas tipo 1; un 74% del grupo sin evolución de la RD, un 13% del grupo con evolución y el 73% del total de la muestra (ver tabla 60).

TIPO DE DM	GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 81	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 19	TOTAL DE LA MUESTRA n = 100
DM TIPO 1 <sup>(b)</sup>	60 (82.2)	13 (17.8)	73 (73)
DM TIPO 2 <sup>(b)</sup>	21 (77.8)	6 (22.2)	27 (27)

p = NS

TABLA 60: Distribución del tipo de DM en el total de pacientes diabéticas pregestacionales, clasificando la muestra según progrese o no la RD durante el embarazo.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

En la tabla 61 se exponen los diferentes tipos de tratamientos hipoglucemiantes del total de las 100 pacientes. Tres casos sólo requirieron dieta, no siendo necesario en ningún caso recurrir a los AD. Sólo 18 pacientes tomaban insulinas humanas: en 1 caso la paciente controlaba su glucemia con insulina cristalina únicamente y en 17 casos disponían de NPH, aunque no de forma aislada, sino combinada con análogos de la insulina en 11 mujeres. El 90% de las pacientes utilizaban análogos de la insulina y más de la mitad de las pacientes (53%) tomaban insulina lispro. En ningún caso se observó un empeoramiento evidente con el uso de alguna insulina en concreto, si bien es cierto que no pudieron realizarse comparaciones estadísticas al estar tomando la inmensa mayoría de las pacientes varias insulinas a la vez, al no poder controlar la glucemia con una sola.

TIPO DE TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE	GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 81	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 19	TOTAL DE LA MUESTRA n = 100
DIETA <sup>(b)</sup>	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (3)
ASPART <sup>(b)</sup>	23 (82.1)	5 (17.9)	28 (28)
LISPRO <sup>(b)</sup>	41 (77.3)	12 (22.7)	53 (53)
CRISTALINA <sup>(b)</sup>	0 (0)	1 (100)	1 (1)
NPH <sup>(b)</sup>	14 (82.3)	3 (17.7)	17 (17)
ASPART + NPH <sup>(b)</sup>	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (3)
GLARGINA <sup>(b)</sup>	36 (85.7)	6 (14.3)	42 (42)
DETEMIR <sup>(b)</sup>	2 (100)	0 (0)	2 (2)
AD <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)

TABLA 61: Distribución de los diferentes tipos de tratamiento hipoglucemiante en el total de pacientes diabéticas pregestacionales durante el embarazo y subdivididos en función de la existencia o no de progresión de la RD durante la gestación.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

Respecto a las complicaciones obstétricas, los datos obtenidos confirman que los embarazos de las pacientes con DM son de alto riesgo. Se registraron un 9% de abortos, antecedentes personales de abortos previos en el 15% de las pacientes, un 2% de cromosomopatías (1 caso con síndrome de Down y otro caso con Síndrome de Edwards), un 22% de recién nacidos macrosomas, un 7% de hidramnios, un 4% de embarazos gemelares, el 12% de las mujeres sufrieron preeclampsia o eclampsia e incluso hubo 1 caso de muerte anteparto (1%) (ver tablas 62 y 63).

Respecto a los casos con hidramnios, de los 7 detectados, 3 casos, es decir un 42.9% de ellos sucedieron en pacientes sin evolución de la RD, frente a 4, o lo que es lo mismo, un 57.1% en pacientes con evolución de la RD. Si bien esta asociación resultó ser estadísticamente significativa con un valor de  $p = 0.023$ , probablemente no se deba inferir una relación de causalidad, pudiendo ser los múltiples problemas asociados a estos embarazos sesgos por factor de confusión.

La confusión se define como la distorsión que se produce en la estimación de la magnitud de la asociación entre el factor de estudio y la variable de respuesta, debida a la influencia de uno o varios factores externos. Para producir confusión, una variable debe estar asociada tanto con el factor de estudio como con la variable de respuesta y no debe formar parte de la cadena causal entre ellos [163]. Los embarazos de estas pacientes son de alto riesgo, asociados a gran cantidad de patologías médicas como la HTA pregestacional, preeclampsia, obesidad o un mal control glucémico entre otros, pudiendo ser estas características factores de confusión, influyendo tanto en la posibilidad de progresión de la RD como en la aparición o no de hidramnios.

Entre los grupos 1 y 2 no hubo diferencias significativas al estudiar la edad gestacional, el peso y la talla del recién nacido. Tampoco las medidas del DBP, CA y LF en el 2º y 3º trimestre de gestación mostraron diferencias en los respectivos grupos. El test de Apgar al minuto y a los 5 minutos, como medida del bienestar del recién nacido, fue semejante en los conjuntos de pacientes sin evolución y con progresión de la RD. La mediana de la semana de comienzo del estudio en las pacientes, oscilaba entre la 9ª y la 10ª semana de gestación (ver tabla 62).

VARIABLES		GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 81	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 19	TOTAL DE LA MUESTRA n = 100	NIVEL DE SIGNIFICACIÓN (p)
EDAD GESTACIONAL AL INICIO DEL ESTUDIO (semanas) <sup>(a)</sup>		9 (8; 12)	10 (8; 11)	9 (8; 12)	NS
ABORTOS PREVIOS <sup>(b)</sup>	SÍ	10 (66.7)	5 (33.3)	15 (15)	NS
	NO	71 (83.5)	14 (16.5)	85 (85)	
EDAD GESTACIONAL RECIÉN NACIDO (semanas) <sup>(a)</sup>		37 (36; 38)	37(36; 38)	37 (36; 38)	NS
PESO DEL RECIÉN NACIDO (gr) <sup>(a)</sup>		3480 (3085; 3800)	3540 (3195; 3835)	3490 (3120; 3820)	NS
TALLA DEL RECIÉN NACIDO (cm) <sup>(a)</sup>		50 (48.5; 51)	50 (49; 51)	50 (49; 51)	NS
HIDRAMNIOS <sup>(b)</sup>	SÍ	3 (42.9)	4 (57.1)	7 (7)	0.023 *
	NO	78 (83.9)	15 (16.1)	93 (93)	
MACROSOMÍA <sup>(b)</sup>	SÍ	16 (72.7)	6 (27.3)	22 (22)	NS
	NO	65 (83.3)	13 (16.7)	78 (78)	
EMBARAZO GEMELAR <sup>(b)</sup>	SÍ	3 (75)	1 (25)	4 (4)	NS
	NO	78 (81.3)	18 (18.8)	96 (96)	
PREECLAMPSIA/ ECLAMPSIA <sup>(b)</sup>	SÍ	8 (66.7)	4 (33.3)	12 (12)	NS
	NO	73 (83)	15 (17)	88 (88)	
ABORTO <sup>(b)</sup>	SÍ	8 (88.9)	1 (11,1)	9 (9)	NS
	NO	73 (80.2)	18 (19.8)	91 (91)	
MUERTE ANTEPARTO <sup>(b)</sup>	SÍ	1 (100)	0 (0)	1 (1)	NS
	NO	80 (80.8)	19 (19.2)	99 (99)	
DBP EN EL 2º TRIMESTRE (mm) <sup>(a)</sup>		48 (46; 50)	49 (44.5; 54)	48 (46; 50)	NS
DBP EN EL 3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE (mm) <sup>(a)</sup>		84 (80; 89)	86 (79.75; 89.25)	84 (80; 89)	NS
CA EN EL 2º TRIMESTRE (mm) <sup>(a)</sup>		153.5 (146.75; 161.5)	155 (141.5; 178.5)	154 (145; 163)	NS
CA EN EL 3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE (mm) <sup>(a)</sup>		305.5 (281.25; 324.25)	305 (281.75; 349.5)	305.5 (281.75; 325)	NS
LF EN EL 2º TRIMESTRE (mm) <sup>(a)</sup>		32 (30; 34)	32 (30; 36.5)	32 (30; 34.25)	NS
LF EN EL 3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE (mm) <sup>(a)</sup>		63.5 (58; 67)	63 (56.75; 67.25)	63 (58; 67)	NS
APGAR AL MINUTO <sup>(a)</sup>		9 (8; 9)	8.5 (8; 9)	9 (8; 9)	NS
APGAR A LOS 5 MINUTOS <sup>(a)</sup>		9 (9; 10)	9 (9; 9)	9 (9; 9)	NS

TABLA 62: Características obstétricas recogidas en el estudio en el grupo de pacientes diabéticas pregestacionales y clasificadas según progrese o no la RD en el embarazo.

<sup>(a)</sup>: Mediana (Percentil 25; Percentil 75). <sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje). \* Estadísticamente significativo.

TIPO DE CROMOSOMOPATÍA	GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 81	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 19	TOTAL DE LA MUESTRA n = 100
NINGUNA <sup>(b)</sup>	79 (80.6)	19 (19.4)	98 (98)
TRISOMÍA DEL 21 <sup>(b)</sup>	1 (100)	0 (0)	1 (1)
TRISOMÍA DEL 18 <sup>(b)</sup>	1 (100)	0 (0)	1 (1)

p = NS

TABLA 63: Distribución de los casos de cromosomopatía en el total de pacientes diabéticas pregestacionales y en función de la existencia o no de progresión de la RD durante el embarazo.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

El abanico de patologías fetales es muy amplio, mostrando alguna anomalía el 21% de los fetos de madres diabéticas pregestacionales; o dicho de otro modo, el 85.7% de las patologías fetales sucedieron en aquellas pacientes en las que la RD no evolucionó, frente al 14.3% que ocurrió en las pacientes con empeoramiento objetivado de la RD (ver tabla 64). Esta asociación estadística fue no significativa.

PATOLOGÍA FETAL		GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 81	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 19	TOTAL DE LA MUESTRA n = 100
No patologías <sup>(b)</sup>	SÍ	63 (79.7)	16 (20.3)	79 (79)
	NO	18 (85.7)	3 (14.3)	21 (21)
Síndrome de regresión caudal <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)	1 (1)
Situs inverso <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)	1 (1)
Comunicación interventricular <sup>(b)</sup>		3 (75)	1 (25)	4 (4)
Comunicación interauricular <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Pie zambo <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)	1 (1)
Quiste del plexo coroideo <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)	1 (1)
Hipertrofia ventricular <sup>(b)</sup>		2 (100)	0 (0)	2 (2)
Síndrome de Prader Willi <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Ductus persistente <sup>(b)</sup>		2 (100)	0 (0)	2 (2)
Brida amniótica <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Trombosis vena renal <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Visceromegalia <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Síndrome de Down <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Síndrome de Edwards <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Hidrocefalia <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Dilatación pielocalicial <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Atresia pulmonar <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Displasia renal multiquística <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Hidrocele testicular <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)	1 (1)
Hemorragia subependimaria <sup>(b)</sup>		2 (100)	0 (0)	2 (2)
Derrame pericárdico <sup>(b)</sup>		2 (100)	0 (0)	2 (2)
Neumomediastino <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)	1 (1)
Hipertensión pulmonar <sup>(b)</sup>		1 (50)	1 (50)	2 (2)

p = NS

TABLA 64: Espectro de patologías fetales en el total de pacientes diabéticas pregestacionales.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

En relación a la finalización de la gestación, el 65% del total de la muestra fueron recién nacidos a término, frente a un 26% de pretérminos y 9 casos (9%) que concluyeron en aborto (ver tabla 65).

FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN	GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 81	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 19	TOTAL DE LA MUESTRA n = 100
A TÉRMINO <sup>(b)</sup>	54 (83.1)	11 (16.9)	65 (65)
PRETÉRMINO <sup>(b)</sup>	19 (73.1)	7 (26.9)	26 (26)
ABORTO <sup>(b)</sup>	8 (88.9)	1 (11.1)	9 (9)

p = NS

TABLA 65: Distribución del modo de finalización de la gestación en el total de pacientes diabéticas pregestacionales y en los subgrupos según empeore o no la RD durante el embarazo.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

El 54% de las pacientes dieron a luz mediante parto vía vaginal y el 37% necesitó una cesárea por motivos diversos. De las gestantes que requirieron una cesárea, en el 64.9% no empeoró la RD frente al 35.1% en el que sí. Por otro lado, de las pacientes que dieron a luz por vía vaginal, el 90.7% no mostró una evolución negativa de la RD frente al 9.3% en el que sí, siendo  $p = 0.003$  (ver tabla 66). Probablemente esta asociación entre cesárea y progresión de la RD se deba a que en embarazos con un mayor número de complicaciones médicas en la madre, el índice de cesáreas es mayor, pudiendo existir un sesgo por factor de confusión.

MODALIDAD DE PARTO	GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 73	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 18	TOTAL DE LA MUESTRA n = 91
VAGINAL <sup>(b)</sup>	49 (90.7)	5 (9.3)	54 (54)
CESÁREA <sup>(b)</sup>	24 (64.9)	13 (35.1)	37 (37)

p = 0.003

TABLA 66: Distribución de la modalidad de parto en el total de pacientes diabéticas pregestacionales y en los subgrupos según empeore o no la RD durante el embarazo.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

Más de la mitad de las pacientes eran primigestas (82.5% del grupo 1, 17.5% del grupo 2 y el 57% del total de la muestra), existiendo sólo una paciente con 4 hijos; dicha gestante experimentó un empeoramiento de la RD durante el 5º embarazo (ver tabla 67).

PARIDAD	GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 81	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 19	TOTAL DE LA MUESTRA n = 100
0 HIJOS <sup>(b)</sup>	47 (82.5)	10 (17.5)	57 (57)
1 HIJO <sup>(b)</sup>	26 (78.8)	7 (21.2)	33 (33)
2 HIJOS <sup>(b)</sup>	5 (83.3)	1 (16.7)	6 (6)
3 HIJOS <sup>(b)</sup>	3 (100)	0 (0)	3 (3)
4 HIJOS <sup>(b)</sup>	0 (0)	1 (100)	1 (1)

p = NS

TABLA 67: Paridad en la muestra de pacientes diabéticas pregestacionales.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

El 36.3% de los recién nacidos de pacientes diabéticas pregestacionales presentaron complicaciones en el momento del nacimiento, registrándose los casos de hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, policitemia y distress respiratorio (ver tabla 68). El 72.7% del total de complicaciones sucedieron en los recién nacidos de madres sin evolución de la RD y el 27.3% en neonatos de pacientes con progresión de la enfermedad retiniana, no observándose una asociación estadísticamente significativa entre la progresión de la RD en la madre y la aparición de posteriores complicaciones neonatales.

En las tablas 66 y 68 el total de la muestra no es 100, sino 91 al haber excluido las 9 gestaciones que finalizaron en aborto por diferentes motivos.

COMPLICACIONES NEONATALES		GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 73	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 18	TOTAL n = 91
No patologías <sup>(b)</sup>	SÍ	49 (84.5)	9 (15.5)	58 (63.7)
	NO	24 (72.7)	9 (27.3)	33 (36.3)
Hipoglucemia <sup>(b)</sup>		12 (63.1)	7 (36.9)	19 (20.9)
Hipocalcemia <sup>(b)</sup>		1 (50)	1 (50)	2 (2.2)
Hiperbilirrubinemia <sup>(b)</sup>		17 (81)	4 (19)	21 (23.1)
Policitemia <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)	0 (0)
Distress respiratorio <sup>(b)</sup>		10 (71.4)	4 (28.6)	14 (15.4)

p = NS

TABLA 68: Distribución de complicaciones neonatales en pacientes diabéticas pregestacionales, en el total de la muestra y en los subgrupos.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

Un 20.4% de los fetos mostraban defectos en el tabique interventricular, detectados a través de registros ecocardiográficos interpretados por un especialista (ver tabla 69). En el 7.5% se trataba de adelgazamientos y en un 12.9% de hipertrofias. La distribución en los grupos 1 y 2 no mostró diferencias.

DEFECTOS EN EL TABIQUE INTERVENTRICULAR	GRUPO 1 NO EMPEORA RD n = 74	GRUPO 2 EMPEORA RD n = 19	TOTAL DE LA MUESTRA n = 93
NO DEFECTOS <sup>(b)</sup>	59 (79.7)	15 (20.3)	74 (79.6)
ADELGAZAMIENTO <sup>(b)</sup>	6 (85.7)	1 (14.3)	7 (7.5)
HIPERTROFIA <sup>(b)</sup>	9 (75)	3 (25)	12 (12.9)

p = NS

TABLA 69: Defectos en tabique interventricular observados mediante ecocardiografía en el grupo de pacientes diabéticas pregestacionales y en los subgrupos según empeore o no la RD durante las 40 semanas de gestación.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

En la tabla 69, al no disponer de registros ecocardiográficos en algunas de las gestaciones que concluyeron en aborto, el total de la muestra no es 100, sino 93 embarazos.

### **5.3 Descripción de la evolución de la retinopatía diabética y el edema macular tras la gestación.**

Las 19 pacientes en las que se observó aparición o empeoramiento de RD o EM durante la gestación, fueron revisadas a los 3 y 6 meses post-parto para poder conocer, de este modo, la evolución posterior de la enfermedad.

#### **5.3.1 Estudio descriptivo de las características oftalmológicas.**

Tras la recopilación y clasificación de los datos, en las tablas 70 a 75 se exponen los resultados con carácter descriptivo de la AV, alteraciones o no en la MOE y MOI, variaciones del polo anterior detectadas mediante biomicroscopia, valores de PIO y medida del BUT. Los datos se muestran divididos en 2 subgrupos, según mostraran las pacientes mejora o no de la RD o EM en el post-parto más inmediato.

En 16 de las 19 pacientes, se observó una mejoría de la RD o EM en los 6 primeros meses post-parto, mientras que en sólo 3 de las 19 pacientes el grado de RD o EM no varió a lo largo de este tiempo. Al ser el tamaño muestral del subgrupo que no mejora tan reducido, no pueden realizarse comparaciones estadísticas entre ambos grupos, aunque sí es posible exponer los datos con carácter descriptivo.

La mayoría de las pacientes, tal y como muestra la tabla 70, presentaban una AV óptima en AO, salvo excepciones.

VARIABLES	GRUPO 1 NO MEJORA RD (n = 3)	GRUPO 2 MEJORA RD (n = 16)	EMPEORA DURANTE EL EMBARAZO n = 19
AV OD a los 3 meses post-parto <sup>(a)</sup>	0.3 – 0.9- 1	1 (1; 1)	1 (0.9; 1)
AV OI a los 3 meses post-parto <sup>(a)</sup>	0.5 – 1 – 1	1 (1; 1)	1 (1; 1)
AV OD a los 6 meses post-parto <sup>(a)</sup>	0.4 – 0.9 – 0.9	1 (0.9; 1)	1 (0.9; 1)
AV OI a los 6 meses post-parto <sup>(a)</sup>	0.4 – 0.9 – 1	1 (1; 1)	1 (1; 1)

TABLA 70: AV\* a los 3 y 6 meses post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que mostraron progresión de la enfermedad durante el embarazo.

\* Por AV se entiende la mejor agudeza visual conseguida bajo corrección óptica.

<sup>(a)</sup>: Mediana (Percentil 25; Percentil 75), excepto en el grupo 1 en el que se expone el valor de la AV de cada una de las 3 pacientes.

Las 2 pacientes del grupo en el que mejora la RD o EM en el post-parto inmediato que mostraban alteraciones de la MOE, presentaban: una POM del IV par craneal derecho en el primer caso y una hiperfunción de oblicuos inferiores en la otra paciente. No se objetivaron anomalías de la MOI en las 19 pacientes (ver tabla 71).

	GRUPO 1 NO MEJORA RD (n = 3)	GRUPO 2 MEJORA RD (n = 16)	EMPEORA DURANTE EL EMBARAZO n = 19
MOI a los 3 meses post-parto <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MOI a los 6 meses post-parto <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MOE a los 3 meses post-parto <sup>(b)</sup>	0 (0)	2 (100)	2 (10.5)
MOE a los 6 meses post-parto <sup>(b)</sup>	0 (0)	2 (100)	2 (10.5)

TABLA 71: Alteraciones en la MOE y MOI a los 3 y 6 meses post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que mostraron progresión de la enfermedad durante el embarazo.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

No se registró ningún signo de rubeosis iridis, dato congruente con la no aparición de casos de RDP. En las 2 pacientes con esclerosis del cristalino, una de ellas presentaba cataratas corticales grado 1 AO, mientras que la otra paciente mostraba cataratas con

componente cortical posterior grado 5 y polar anterior AO (según la LOCS III) (161) (ver figura 15). Por otro lado, 2 pacientes presentaron queratitis y otra blefaritis, tanto a los 3 como a los 6 meses post-parto, a pesar del tratamiento médico prescrito (ver tabla 72).

DATOS DE LA BIOMICROSCOPIA	3 MESES POST-PARTO	6 MESES POST-PARTO
NORMAL <sup>(b)</sup>	14 (73.7)	14 (73.7)
RUBEOSIS IRIDIS <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)
CATARATA <sup>(b)</sup>	2 (10.5)	2 (10.5)
LENTE INTRAOCULAR POST-CIRUGÍA DE CATARATA <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)
OPACIFICACIÓN DE LA CÁPSULA POSTERIOR <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)
QUERATITIS <sup>(b)</sup>	2 (10.5)	2 (10.5)
BLEFARITIS <sup>(b)</sup>	1 (5.3)	1 (5.3)
LEUCOMA CORNEAL <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)
QUERATOCONO <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)
LENTÍCULO CORNEAL POST-LASIK <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)
COLOBOMA DE IRIS <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)

TABLA 72: Alteraciones observadas en la exploración del polo anterior a los 3 y 6 meses post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que mostraron progresión de la enfermedad durante el embarazo.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

Los valores de PIO en casi el total de la muestra estudiada se encontraban dentro de los límites de la normalidad, excepto en el caso de una paciente diagnosticada de hipertensión ocular (ver tablas 73 y 75).

	GRUPO 1 NO MEJORA RD (n = 3)	GRUPO 2 MEJORA RD (n = 16)	EMPEORA DURANTE EL EMBARAZO n = 19
PIO OD a los 3 meses post-parto <sup>(a)</sup>	12 – 14 - 14	14 (13; 14)	14 (13; 16)
PIO OI a los 3 meses post-parto <sup>(a)</sup>	13 – 14- 15	13 (12; 16)	14 (13; 16)
PIO OD a los 6 meses post-parto <sup>(a)</sup>	12 – 12- 14	14 (12; 17)	14 (12; 16)
PIO OI a los 6 meses post-parto <sup>(a)</sup>	11 – 11- 14	14 (12; 16)	14 (12; 16)

TABLA 73: Valores de PIO a los 3 y 6 meses post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que mostraron progresión de la enfermedad durante el embarazo.

<sup>(a)</sup>: Mediana (Percentil <sub>25</sub>; Percentil <sub>75</sub>), excepto en el grupo 1 en el que se expone el valor de la PIO de cada una de las 3 pacientes.

No se detectaron diferencias respecto al BUT en cada uno de los ojos de las 19 pacientes respecto al contralateral. Asimismo, se observa una tendencia a mejorar la sequedad ocular conforme avanzan las semanas tras el parto; de este modo, el BUT era anómalo en el 47.4% de las pacientes en los 3 primeros meses tras el alumbramiento, disminuyendo a un 31.6% del 4º al 6º mes (ver tabla 74).

	GRUPO 1 NO MEJORA RD (n = 3)	GRUPO 2 MEJORA RD (n = 16)	EMPEORA DURANTE EL EMBARAZO n = 19
BUT OD a los 3 meses post-parto <sup>(b)</sup>	2 (22.2)	7 (77.8)	9 (47.4)
BUT OI a los 3 meses post-parto <sup>(b)</sup>	2 (22.2)	7 (77.8)	9 (47.4)
BUT OD a los 6 meses post-parto <sup>(b)</sup>	1 (16.7)	5 (83.3)	6 (31.6)
BUT OI a los 6 meses post-parto <sup>(b)</sup>	1 (16.7)	5 (83.3)	6 (31.6)

TABLA 74: Distribución de los tiempos de rotura de la película lagrimal anómalos a los 3 y 6 meses post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que mostraron progresión de la enfermedad durante el embarazo.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

Durante la exploración oftalmológica se registraron otras alteraciones diferentes a la RD y el EMD, en 5 pacientes de las 19 que se siguieron en el post-parto (26.3%), (ver tabla 75). En ningún caso se alcanzó signos de gravedad.

PATOLOGÍAS OCULARES*	EMPEORA DURANTE EL EMBARAZO n = 19
NINGUNA <sup>(b)</sup>	14 (73.7)
TROMBOSIS VENOSA RETINIANA <sup>(b)</sup>	1 (5.3)
MIOPÍA MAGNA <sup>(b)</sup>	1 (5.3)
DEGENERACIONES RETINANAS PERIFÉRICAS CON LASERTERAPIA <sup>(b)</sup>	1 (5.3)
DEGENERACIONES RETINANAS PERIFÉRICAS SIN LASERTERAPIA <sup>(b)</sup>	1 (5.3)
TORTUOSIDAD VASCULAR RETINIANA <sup>(b)</sup>	1 (5.3)
HIPOPLASIA CONGÉNITA DEL NERVIO ÓPTICO <sup>(b)</sup>	1 (5.3)
HIPERTENSIÓN OCULAR <sup>(b)</sup>	1 (5.3)
GRAN HIPERMETROPÍA <sup>(b)</sup>	0 (0)
NEVUS COROIDEO <sup>(b)</sup>	0 (0)
FIBRAS NERVIOSAS MIELINIZADAS PERIPAPILARES <sup>(b)</sup>	0 (0)
COROIDOSIS MIÓPICA <sup>(b)</sup>	0(0)
ALTERACIONES DEL EPITELIO PIGMENTARIO RETINIANO MACULAR <sup>(b)</sup>	0 (0)
ASIMETRÍA EN LA EXCAVACIÓN PAPILAR <sup>(b)</sup>	0 (0)
RETINOPATÍA HIPERTENSIVA <sup>(b)</sup>	0 (0)

TABLA 75: Descripción de las alteraciones oftalmológicas detectadas durante la anamnesis y exploración en las pacientes diabéticas pregestacionales en las que se observó un empeoramiento de la RD o EM durante la gestación.

\* Se excluyen la RD y el EMD. <sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

### 5.3.2 Estudio descriptivo de la evolución de la retinopatía diabética tras el parto o aborto.

Al analizar la evolución de la RD a los 3 y 6 meses post-parto en las 19 pacientes en las que empeoró ésta durante la gestación, en 16 pacientes el nivel de la enfermedad retiniana mejoró en el post-parto inmediato, frente a 3 en las que no se detectó mejoría durante esos 6 meses (ver tabla 76). Es decir, el 84.2% de las pacientes manifestaron una evolución positiva de la RD tras el alumbramiento, frente al 15.8% en el que no hubo cambios.

NO MEJORA RD <sup>(b)</sup>	3 (15.8)
MEJORA RD <sup>(b)</sup>	16 (84.2)

TABLA 76: Porcentajes de mejoría de RD durante los 6 primeros meses post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales en las que se observó un empeoramiento de la RD o EM durante la gestación.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

Las tablas 77 y 78 detallan los grados de RD clasificados por trimestres y muestran la velocidad con la que es capaz de evolucionar positivamente la enfermedad una vez que ha sucedido el parto.

	OD	OI
NO SIGNOS DE RD <sup>(b)</sup>	6 (31.6)	6 (31.6)
RDNP LEVE <sup>(b)</sup>	4 (21)	7 (36.8)
RDNP MODERADA <sup>(b)</sup>	6 (31.6)	3 (15.8)
RDNP GRAVE <sup>(b)</sup>	3 (15.8)	3 (15.8)
RDP <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)

TABLA 77: Descripción del grado de RD a los 3 meses post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales en las que se observó un empeoramiento de la RD o EM durante la gestación.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

	OD	OI
NO SIGNOS DE RD <sup>(b)</sup>	10 (52.6)	8 (42.1)
RDNP LEVE <sup>(b)</sup>	4 (21.1)	6 (31.6)
RDNP MODERADA <sup>(b)</sup>	3 (15.8)	3 (15.8)
RDNP GRAVE <sup>(b)</sup>	2 (10.5)	2 (10.5)
RDP <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)

TABLA 78: Descripción del grado de RD a los 6 meses post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales en las que se observó un empeoramiento de la RD o EM durante la gestación.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

La tabla 79 describe detalladamente las características oftalmológicas de las 19 pacientes que experimentaron un empeoramiento de la RD y cómo ocurrió dicha evolución a lo largo de las 40 semanas de gestación y en los primeros 6 meses tras el parto, especificando el grado de RD y el trimestre en el que sucedió.

CASOS	OD 1 <sup>er</sup> TRIM	OI 1 <sup>er</sup> TRIM	OD 2 <sup>o</sup> TRIM	OI 2 <sup>o</sup> TRIM	OD 3 <sup>er</sup> TRIM	OI 3 <sup>er</sup> TRIM	OD 3 MESES PP	OI 3 MESES PP	OD 6 MESES PP	OI 6 MESES PP
1	0	0	2	2	3	3	2	2	2	2
2	0	0	2	0			0	1	0	1
3	2	2	2	2	3	3	3	3	1	1
4			0	0	2	2	1	1	1	1
5	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
6	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
7	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
9	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0
10	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0
11	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
12					1	1	0	0	0	0
13	0	1	0	1	2	2	2	2	2	2
14	2	2	2	2	2	2	1	1	0	1
15	2	2	2	2	3	3	2	1	1	1
16*	1	1	2	2	3	3	3	3	3	3
17	0	0	1	1	2	2	2	1	1	1
18	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2
19	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

TABLA 79: Descripción pormenorizada y trimestral, incluyendo el período post-parto, del grado de RD en las pacientes diabéticas pregestacionales que mostraron un empeoramiento ocular durante la gestación.

\* El caso 16 también manifestó empeoramiento del EMD desde el primer trimestre de embarazo.

Grado 0: no signos de RD; Grado 1: RDNP grado leve; Grado 2: RDNP grado moderada; Grado 3: RDNP grado grave; Grado 4: RDP. Trim: trimestre. PP: post-parto.

La mayoría de los casos mejoran en los primeros 3 meses (10 de las 19 pacientes, es decir, un 52.6% respecto al total de pacientes que empeoran durante el embarazo), frente a 7 casos (36.8%) que consiguen disminuir el nivel de RD del 4<sup>o</sup> al 6<sup>o</sup> mes post-

parto. O dicho de otro modo, el 62.5% de todas las gestantes que mejoran, lo hacen durante los 3 primeros meses post-parto y un 43.75% lo hacen del 4° al 6° mes (ver tabla 80).

	EMPEORA DURANTE EL EMBARAZO n = 19	MEJORA DURANTE EL POST-PARTO n = 16
MEJORA OD A LOS 3 MESES POST-PARTO <sup>(b)</sup>	10 (52.63)	10 (62.5)
MEJORA OI A LOS 3 MESES POST-PARTO <sup>(b)</sup>	10 (52.63)	10 (62.5)
MEJORA OD A LOS 6 MESES POST-PARTO <sup>(b)</sup>	7 (36.8)	7 (43.75)
MEJORA OI A LOS 6 MESES POST-PARTO <sup>(b)</sup>	3 (15.8)	3 (18.75)

TABLA 80: Distribución del momento de recuperación de la RD en las pacientes diabéticas pregestacionales que experimentaron un empeoramiento de la RD durante el embarazo.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

Tal y como muestra la tabla 79, en el caso número 2 existe un empeoramiento del grado RD OI a los 3 meses post-parto. En esta paciente no se detectaron signos de RD en OI durante toda la gestación, evolucionando a RDNP leve en los primeros 3 meses, sin mejorar ni empeorar del 4° al 6° mes tras el parto.

El tamaño muestral no permite realizar comparaciones estadísticamente significativas entre los 5 grados de RD para conocer si la posibilidad de recuperación de la retinopatía tras el alumbramiento es mayor cuánto más bajo sea el grado de RD de la gestante durante el embarazo o el parto. Continúa observándose una tendencia a mejorar con mayor facilidad durante el post-parto inmediato, en aquellas pacientes con un menor nivel de RD a lo largo del embarazo frente a mujeres con grados mayores de RD (ver tablas 81 a 86).

GRADO RD OD EN EL 1 <sup>ER</sup> TRIMESTRE DE GESTACIÓN	NO MEJORA RD OD EN POST-PARTO <sup>(b)</sup>	MEJORA RD OD EN POST-PARTO <sup>(b)</sup>
No signos de RD	1 (9.1)	10 (90.9)
RDNP Leve	1 (100)	0 (0)
RDNP Moderada	0 (0)	4 (100)
RDNP Grave	1 (100)	0 (0)
RDP	0 (0)	0 (0)
TOTAL	3 (17.6)	14 (82.4)

TABLA 81: Porcentajes de recuperación de la RD OD en el post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que experimentaron un empeoramiento de la RD durante el embarazo, clasificados en función del grado de enfermedad retiniana que presentaban en el primer trimestre de gestación.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

GRADO RD OI EN EL 1 <sup>ER</sup> TRIMESTRE DE GESTACIÓN	NO MEJORA RD OI EN POST-PARTO <sup>(b)</sup>	MEJORA RD OI EN POST-PARTO <sup>(b)</sup>
No signos de RD	0 (0)	10 (100)
RDNP Leve	2 (100)	0 (0)
RDNP Moderada	0 (0)	4 (100)
RDNP Grave	1 (100)	0 (0)
RDP	0 (0)	0 (0)
TOTAL	3 (17.6)	14 (82.4)

TABLA 82: Porcentajes de recuperación de la RD OI en el post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que experimentaron un empeoramiento de la RD durante el embarazo, clasificados en función del grado de enfermedad retiniana que presentaban en el primer trimestre de gestación.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

GRADO RD OD EN EL 2º TRIMESTRE DE GESTACIÓN	NO MEJORA RD OD EN POST-PARTO <sup>(b)</sup>	MEJORA RD OD EN POST-PARTO <sup>(b)</sup>
No signos de RD	1 (12.5)	7 (87.5)
RDNP Leve	0 (0)	2 (100)
RDNP Moderada	1 (16.7)	5 (83.3)
RDNP Grave	1 (50)	1 (50)
RDP	0 (0)	0 (0)
TOTAL	3 (16.7)	15 (83.3)

TABLA 83: Porcentajes de recuperación de la RD OD en el post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que experimentaron un empeoramiento de la RD durante el embarazo, clasificados en función del grado de enfermedad retiniana que presentaban en el segundo trimestre de gestación.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

GRADO RD OI EN EL 2º TRIMESTRE DE GESTACIÓN	NO MEJORA RD OI EN POST-PARTO <sup>(b)</sup>	MEJORA RD OI EN POST-PARTO <sup>(b)</sup>
No signos de RD	0 (0)	7 (100)
RDNP Leve	1 (25)	3 (75)
RDNP Moderada	1 (20)	4 (80)
RDNP Grave	1 (50)	1 (50)
RDP	0 (0)	0 (0)
TOTAL	3 (16.7)	15 (83.3)

TABLA 84: Porcentajes de recuperación de la RD OI en el post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que experimentaron un empeoramiento de la RD durante el embarazo, clasificados en función del grado de enfermedad retiniana que presentaban en el segundo trimestre de gestación.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

GRADO RD OD EN EL 3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE DE GESTACIÓN	NO MEJORA RD OD EN POST-PARTO <sup>(b)</sup>	MEJORA RD OD EN POST-PARTO <sup>(b)</sup>
No signos de RD	0 (0)	1 (100)
RDNP Leve	0 (0)	4 (100)
RDNP Moderada	1 (14.3)	6 (85.7)
RDNP Grave	2 (33.3)	4 (66.7)
RDP	0 (0)	0 (0)
TOTAL	3 (16.7)	15 (83.3)

TABLA 85: Porcentajes de recuperación de la RD OD en el post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que experimentaron un empeoramiento de la RD durante el embarazo, clasificados en función del grado de enfermedad retiniana que presentaban en el tercer trimestre de gestación.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

GRADO RD OI EN EL 3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE DE GESTACIÓN	NO MEJORA RD OI EN POST-PARTO <sup>(b)</sup>	MEJORA RD OI EN POST-PARTO <sup>(b)</sup>
No signos de RD	0 (0)	2 (100)
RDNP Leve	0 (0)	4 (100)
RDNP Moderada	1 (16.7)	5 (83.3)
RDNP Grave	2 (33.3)	4 (66.7)
RDP	0 (0)	0 (0)
TOTAL	3 (16.7)	15 (83.3)

TABLA 86: Porcentajes de recuperación de la RD OI en el post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que experimentaron un empeoramiento de la RD durante el embarazo, clasificados en función del grado de enfermedad retiniana que presentaban en el tercer trimestre de gestación.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

### 5.3.3 Estudio descriptivo de la evolución del edema macular diabético tras el parto o aborto.

Tal y como ya se expuso previamente, el único caso de progresión de EMD surgió “de novo”, en el primer trimestre de gestación, afectó a AO y logró alcanzar el grado grave a partir del tercer trimestre de embarazo (ver tabla 53 y figuras 20 a 25). El grado de EMD no mostró ninguna variación ni a los 3, ni a los 6 meses tras el alumbramiento (ver tabla 87).

CASO N°	OD 1 <sup>er</sup> TRIM	OI 1 <sup>er</sup> TRIM	OD 2° TRIM	OI 2° TRIM	OD 3 <sup>er</sup> TRIM	OI 3 <sup>er</sup> TRIM	OD 3 MESES PP	OI 3 MESES PP	OD 6 MESES PP	OI 6 MESES PP
16	EMD Leve	EMD Leve	EMD Moderado	EMD Leve	EMD Grave	EMD Leve	EMD Grave	EMD Leve	EMD Grave	EMD Leve

TABLA 87: Descripción pormenorizada y trimestral, incluyendo el período post-parto, del grado de EMD en la paciente diabética pregestacional que mostró un empeoramiento macular durante la gestación (caso n° 16).

En las tablas 88 y 89 se muestran los diferentes niveles de EMD respecto al total de pacientes en las que pudo objetivarse una progresión de la RD, clasificados según el trimestre post-parto. No ha sido posible conocer si el grado de EMD, ya sea basal o en el momento del alumbramiento, influye en la evolución tras el parto, al disponer sólo de un único caso.

	OD	OI
NO SIGNOS DE EMD <sup>(b)</sup>	18 (94.7)	18 (94.7)
EMD LEVE <sup>(b)</sup>	0 (0)	1 (5.3)
EMD MODERADO <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)
EMD GRAVE <sup>(b)</sup>	1 (5.3)	0 (0)

TABLA 88: Descripción del grado de EMD a los 3 meses post-parto en aquellas pacientes diabéticas pregestacionales en las que se detectó una progresión de la RD durante el embarazo.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

	OD	OI
NO SIGNOS DE EMD <sup>(b)</sup>	18 (94.7)	18 (94.7)
EMD LEVE <sup>(b)</sup>	0 (0)	1 (5.3)
EMD MODERADO <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)
EMD GRAVE <sup>(b)</sup>	1 (5.3)	0 (0)

TABLA 89: Descripción del grado de EMD a los 6 meses post-parto en aquellas pacientes diabéticas pregestacionales en las que se detectó una progresión de la RD durante el embarazo.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

#### **5.3.4 Características endocrinológicas y obstétricas de la población que muestra progresión.**

Todos los datos recogidos del total de las 19 pacientes diabéticas pregestacionales que empeoraron durante la investigación, se clasificaron según pertenecieran al ámbito endocrinológico, obstétrico o bien fueran características generales recogidas durante la anamnesis y exploración general. A su vez, se dividieron en subgrupos, siendo el grupo 1 el de aquellas pacientes en las que no mejoró la RD o el EM durante los 6 primeros meses post-parto y el grupo 2 aquellas en las que sí llegó a mejorar (ver tablas 90 a 101).

La mediana de la edad de las gestantes, tanto en el grupo 1 como en el 2, está siempre por encima de los 30 años, siendo esto un factor negativo evidente (ver tabla 90).

Sólo una paciente resultó embarazada más de una vez a lo largo de los 4 años que duró la recogida de datos, formando parte de nuevo en nuestro estudio (ver tabla 90). En la primera gestación concluyó con un aborto espontáneo al final del primer trimestre y sin signos de RD en ese momento en AO. En el segundo embarazo, mostró una evolución a RDNP grado moderado en OD en el tercer trimestre, sin modificarse en todo momento el nivel del OI.

Respecto al hábito tabáquico, tras informarles en la consulta de Diabetes y Embarazo del efecto nocivo del tabaco sobre la gestación, de las 9 mujeres que fumaban, 5 abandonan la práctica, quedando sólo 4 mujeres fumadoras durante el período de gravidez. De las 4 pacientes, en el 100% de los casos mejoró la RD tras el parto (ver tabla 90).

Se registraron 2 casos de pacientes diabéticas con HTA pregestacional, no empeorando la RD en el 50% del total de hipertensas, frente a otro 50% de los casos en el que sí evolucionaron las lesiones retinianas (ver tabla 90).

VARIABLES		GRUPO 1 NO MEJORA RD (n = 3)	GRUPO 2 MEJORA RD (n = 16)
EDAD <sup>(a)</sup>		32 (28; 37)	31 (28; 34.75)
MÁS DE UNA GESTACIÓN DURANTE EL ESTUDIO <sup>(b)</sup>	SÍ	0 (0)	1 (100)
	NO	3 (16.7)	15 (83.3)
HÁBITO TABÁQUICO ANTES DEL EMBARAZO <sup>(b)</sup>	SÍ	1 (11.1)	8 (88.9)
	NO	2 (20)	8 (80)
HÁBITO TABÁQUICO DURANTE EL EMBARAZO <sup>(b)</sup>	SÍ	0 (0)	4 (100)
	NO	3 (20)	12 (80)
HTA PREGESTACIONAL <sup>(b)</sup>	SÍ	1 (50)	1 (50)
	NO	2 (11.8)	15 (88.2)

TABLA 90: Características generales recogidas en el estudio en el grupo de pacientes con empeoramiento durante el embarazo, clasificadas según mejoró o no la RD en el post-parto.

<sup>(a)</sup>: Mediana (Percentil <sub>25</sub>; Percentil <sub>75</sub>). <sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

La tabla 91 muestra el conjunto de patologías de las 19 pacientes diabéticas con progresión de la RD durante el embarazo, detectadas al revisar el total de su historia clínica hospitalaria. El 26.3% (5 pacientes) sufrían alguna otra enfermedad además de la DM. Al clasificar estas 5 pacientes según mejorara o no la RD tras el alumbramiento, se

observa que del total de pacientes que mostraban otras patologías, el 80% (4 pacientes) pertenecían al grupo en el que mejoró la RD tras el parto, frente al 20% (1 paciente) correspondiente al grupo en el que no mejoró la RD.

ANTECEDENTES PERSONALES RELEVANTES		GRUPO 1 NO MEJORA RD (n = 3)	GRUPO 2 MEJORA RD (n = 16)
No patologías <sup>(b)</sup>	SÍ	2 (14.3)	12 (85.7)
	NO	1 (20)	4 (80)
Epilepsia <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)
Psoriasis <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)
Asma <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)
Adenoma tiroideo <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)
Bocio multinodular <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)
Infección por virus de la hepatitis C <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)
Infarto agudo de miocardio <sup>(b)</sup>		1 (100)	0 (0)
Hepatopatía <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Ooforectomía por quiste dermoide <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Colelitiasis <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Dislipemia <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Dislexia <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Enfermedad de Crohn <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Distimia <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Síndrome de Sweet <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Talasemia <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Púrpura trombocitopénica autoinmune <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Pancreatitis aguda <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Síndrome de ovarios poliquísticos <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Hipertiroidismo <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Síndrome de Evans <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Anemia perniciosa <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Déficit de factor VII de la coagulación <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Nefropatía diabética <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)

TABLA 91: Espectro de antecedentes personales relevantes en el total de pacientes con progresión de la RD en el embarazo, clasificados en subgrupos, según mejore o no ésta durante el post-parto.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

La mediana de la duración de la DM en el grupo 1 y 2 fue de 12 y 14 años respectivamente (ver tabla 92).

En referencia al IMC de los subgrupos 1 y 2, en ambos casos, tanto la mediana como el Percentil <sub>75</sub> o se encuentran en el rango de sobrepeso o están muy próximos, aumentando la probabilidad de sufrir otras patologías por parte de estas pacientes (ver tabla 92).

El peso inicial era prácticamente el mismo en ambos subgrupos antes del embarazo (medianas comprendidas entre 60 y 64.25 kg); por otro lado, el aumento de peso al final de la gestación en ambos grupos estaba alrededor de los 12 kg (ver tabla 92).

Cuatro mujeres del total de las 19 pacientes eran hipotiroideas, todas pertenecientes al grupo en el que mejoró la RD. Se detectaron Ac antitiroideos sólo en un 1 caso, con una evolución positiva de la retinopatía. La TSH en los 2 grupos presentaba una mediana entre 1.41 y 1.79  $\mu\text{U/ml}$  (ver tabla 92).

La HbA<sub>1c</sub>, tanto en el inicio de la gestación como en cada uno de los trimestres, muestra medianas menores en el grupo en el que mejora la RD tras el alumbramiento frente al que no mejora; excepto en el 2º trimestre, aunque con valores muy parecidos, 6.4% vs. 6.55% (ver tabla 92).

La tabla 92 muestra la MAU trimestral, sin diferencias en los 6 primeros meses de embarazo, se observa una desigualdad notable en el tercer trimestre, siendo los valores más elevados en el grupo 1; 70(15; 500) mg/l frente a 15 (15; 20) mg/l. En el grupo 1 el tamaño muestral es de 3 pacientes, por lo que este dato no es del todo concluyente.

VARIABLES		GRUPO 1 NO MEJORA RD (n = 3)	GRUPO 2 MEJORA RD (n = 16)
DURACIÓN DE LA DM (años) <sup>(a)</sup>		12 (0.40; 29)	14 (2.75; 16.75)
PESO AL INICIO DE LA GESTACIÓN (Kg) <sup>(a)</sup>		60 (56; 67)	64.25 (58.75; 79.75)
TALLA (cm) <sup>(a)</sup>		162 (157; 163.5)	162 (155.25; 166.5)
IMC <sup>(a)</sup>		24.39 (21.5; 25.06)	25.4 (23.09; 30)
AUMENTO DE PESO DURANTE LA GESTACIÓN (kg) <sup>(a)</sup>		12.1 (11; 13)	11.9 (8.07; 18.47)
HIPOTIROIDISMO <sup>(b)</sup>	SÍ	0 (0)	4 (100)
	NO	3 (20)	12 (80)
AC ANTITIROIDEOS POSITIVOS <sup>(b)</sup>	SÍ	0 (0)	1 (100)
	NO	3 (16.7)	15 (83.3)
TSH ( $\mu$ U/ml) <sup>(a)</sup>		1.41 (1.13; 1.8)	1.79 (1.14; 3.77)
HbA <sub>1c</sub> AL INICIO DE LA GESTACIÓN <sup>(a)</sup>		8.4 (6.8; 10.5)	7.45 (6.55; 8.25)
HbA <sub>1c</sub> EN EL 1 <sup>ER</sup> TRIMESTRE (%) <sup>(a)</sup>		8 (6.8; 9.9)	7.3 (6.4; 8.1)
HbA <sub>1c</sub> EN EL 2 <sup>º</sup> TRIMESTRE (%) <sup>(a)</sup>		6.4 (6.4; 6.5)	6.55 (6.05; 7.22)
HbA <sub>1c</sub> EN EL 3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE (%) <sup>(a)</sup>		6.5 (5.6; 6.8)	6.4 (5.8; 7.1)
MAU EN EL 1 <sup>ER</sup> TRIMESTRE (mg/l) <sup>(a)</sup>		15 (15; 300)	15 (14; 20)
MAU EN EL 2 <sup>º</sup> TRIMESTRE (mg/l) <sup>(a)</sup>		15 (15; 500)	15 (11; 18.25)
MAU EN EL 3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE (mg/l) <sup>(a)</sup>		70 (15; 500)	15 (15; 20)

TABLA 92: Características endocrinológicas recogidas en el estudio en el grupo de pacientes con empeoramiento durante el embarazo, clasificadas según mejore o no la RD en el post-parto.

<sup>(a)</sup>: Mediana (Percentil 25; Percentil 75). <sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

La mayoría de la muestra (13 pacientes) eran diabéticas tipo 1; un 84.6% de ellas presentaron una recuperación parcial o total de la RD y un 15.4% no evolucionó (ver tabla 93).

TIPO DE DM	GRUPO 1 NO MEJORA RD (n = 3)	GRUPO 2 MEJORA RD (n = 16)
DM TIPO 1 <sup>(b)</sup>	2 (15.4)	11 (84.6)
DM TIPO 2 <sup>(b)</sup>	1 (16.7)	5 (83.3)

TABLA 93: Distribución del tipo de DM en el grupo de pacientes con evolución de la RD durante la gestación, subdividida en función de la mejoría o no de ésta en el post-parto inmediato.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

En la tabla 94 se exponen los diferentes tipos de tratamientos hipoglucemiantes del total de las 19 pacientes. 1 caso sólo requirió dieta, no siendo necesario en ningún caso recurrir a los AD. Sólo 4 pacientes tomaban insulinas humanas: en 1 caso la paciente controlaba su glucemia con insulina cristalina únicamente y en 3 casos disponían de NPH, aunque no de forma aislada, sino combinada con análogos de la insulina. El 89.5% de las pacientes utilizaban análogos de la insulina y más de la mitad de las pacientes (63%) tomaban insulina lispro. En ningún caso se observó un empeoramiento evidente con el uso de alguna insulina en concreto.

TIPO DE TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE	GRUPO 1 NO MEJORA RD (n = 3)	GRUPO 2 MEJORA RD (n = 16)
DIETA <sup>(b)</sup>	0 (0)	1 (100)
ASPART <sup>(b)</sup>	2 (40)	3 (60)
LISPRO <sup>(b)</sup>	2 (16.7)	10 (83.3)
CRISTALINA <sup>(b)</sup>	0 (0)	1 (100)
NPH <sup>(b)</sup>	0 (0)	3 (100)
ASPART + NPH <sup>(b)</sup>	0 (0)	1 (100)
GLARGINA <sup>(b)</sup>	1 (16.7)	5 (83.3)
DETEMIR <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)
AD <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)

TABLA 94: Distribución de los diferentes tipos de tratamiento hipoglucemiante en el grupo de pacientes con evolución de la RD durante la gestación, clasificados según mejore el grado de RD tras el parto.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

Respecto a las complicaciones obstétricas, se registró un aborto, antecedentes personales de abortos previos en 5 pacientes, 6 casos con macrosomía (el 16.7% en el grupo en el que no evolucionó la RD y el 83.3% en el que sí mejoró), 4 casos con hidramnios (el 25% sin cambios en la RD frente al 75% en el que hubo cierta recuperación), un embarazo gemelar y 4 mujeres sufrieron preeclampsia o eclampsia (el 25% sin cambios en la RD frente al 75% en el que evolucionó ésta de manera positiva) (ver tabla 95). No hubo ningún caso con cromosopatías en el total de las 19 gestantes.

Sin llegar a realizar comparaciones estadísticas, los valores de la edad gestacional, peso y talla del recién nacido no presentaron grandes diferencias entre los grupos 1 y 2. Las medidas del DBP, CA y LF en el 2º y 3º trimestre de gestación también fueron muy similares en los respectivos grupos. El test de Apgar al minuto y a los 5 minutos, como indicador del bienestar del recién nacido, fue semejante en los conjuntos de pacientes sin evolución y con mejoría de la RD. La mediana de la semana de comienzo del estudio en las pacientes, oscilaba entre la 6ª y la 10ª semana de gestación (ver tabla 95).

VARIABLES		GRUPO 1 NO MEJORA RD (n = 3)	GRUPO 2 MEJORA RD (n = 16)
EDAD GESTACIONAL AL INICIO DEL ESTUDIO (semanas) <sup>(a)</sup>		6 (5; 8)	10.5 (8.25; 11.75)
ABORTOS PREVIOS <sup>(b)</sup>	SÍ	0 (0)	5 (100)
	NO	3 (21.4)	11 (78.6)
EDAD GESTACIONAL RECIÉN NACIDO (semanas) <sup>(a)</sup>		37 (35; 37)	36.5 (36; 38)
PESO DEL RECIÉN NACIDO (gr) <sup>(a)</sup>		3520 (1840; 3850)	3560 (3210; 3830)
TALLA DEL RECIÉN NACIDO (cm) <sup>(a)</sup>		51 (45; 51)	50 (49; 51)
HIDRAMNIOS <sup>(b)</sup>	SÍ	1 (25)	3 (75)
	NO	2 (13.3)	13 (86.7)
MACROSOMÍA <sup>(b)</sup>	SÍ	1 (16.7)	5 (83.3)
	NO	2 (15.4)	11 (84.6)
EMBARAZO GEMELAR <sup>(b)</sup>	SÍ	0 (0)	1 (100)
	NO	3 (16.7)	15 (83.3)
CROMOSOMOPATÍA <sup>(b)</sup>	SÍ	0 (0)	0 (0)
	NO	3 (15.8)	16 (84.2)
PREECLAMPSIA/ ECLAMPSIA <sup>(b)</sup>	SÍ	1 (25)	3 (75)
	NO	2 (13.3)	13 (86.7)
ABORTO <sup>(b)</sup>	SÍ	0 (0)	1 (100)
	NO	3 (16.7)	15 (83.3)
MUERTE ANTEPARTO <sup>(b)</sup>	SÍ	0 (0)	0 (0)
	NO	3 (15.8)	16 (84.2)
DBP EN EL 2º TRIMESTRE (mm) <sup>(a)</sup>		54 (46; 54)	48 (44; 53)
DBP EN EL 3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE (mm) <sup>(a)</sup>		84 (79; 94)	86 (80; 89)
CA EN EL 2º TRIMESTRE (mm) <sup>(a)</sup>		171 (153; 182)	150 (138.75; 182.75)
CA EN EL 3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE (mm) <sup>(a)</sup>		302 (266; 361)	307 (287; 346)
LF EN EL 2º TRIMESTRE (mm) <sup>(a)</sup>		36 (28; 37)	31.5 (30; 35.5)
LF EN EL 3 <sup>ER</sup> TRIMESTRE (mm) <sup>(a)</sup>		63 (57; 72)	63 (56; 67)
APGAR AL MINUTO <sup>(a)</sup>		8 (8; 9)	9 (8; 9)
APGAR A LOS 5 MINUTOS <sup>(a)</sup>		9 (9; 10)	9 (9; 9)

TABLA 95: Características obstétricas recogidas en el estudio en el grupo de pacientes con empeoramiento durante el embarazo, clasificadas según mejore o no la RD en el post-parto.

<sup>(a)</sup>: Mediana (Percentil 25; Percentil 75). <sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

El abanico de patologías fetales es muy amplio, mostrando alguna anomalía el 21% de los fetos de madres diabéticas pregestacionales con empeoramiento de la RD (4 casos de 19); o dicho de otro modo, el 75% de las patologías fetales sucedieron en aquellas pacientes en las que la RD evolucionó favorablemente tras el parto, frente al 25% que ocurrió en las pacientes sin evolución objetivada tras el alumbramiento. En el grupo 1 sólo se detectó un feto con un quiste del plexo coroideo. En el grupo 2 se diagnosticó un caso de síndrome de regresión caudal, un situs inverso, una comunicación interventricular, un quiste del plexo coroideo, un caso con neumomediastino, una hipertensión pulmonar y un recién nacido con pie zambo (ver tabla 96).

PATOLOGÍA FETAL		GRUPO 1 NO MEJORA RD (n = 3)	GRUPO 2 MEJORA RD (n = 16)
No patologías <sup>(b)</sup>	SÍ	2 (13.3)	13 (86.7)
	NO	1 (25)	3 (75)
Síndrome de regresión caudal <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)
Situs inverso <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)
Comunicación interventricular <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)
Comunicación interauricular <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Pie zambo <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)
Quiste del plexo coroideo <sup>(b)</sup>		1 (50)	1 (50)
Hipertrofia ventricular <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Síndrome de Prader Willi <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Ductus persistente <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Brida amniótica <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Trombosis vena renal <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Visceromegalia <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Síndrome de Down <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Síndrome de Edwards <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Hidrocefalia <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Dilatación pielocalicial <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Atresia pulmonar <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Displasia renal multiquística <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Hidrocele testicular <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Hemorragia subependimaria <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Derrame pericárdico <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Neumomediastino <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)
Hipertensión pulmonar <sup>(b)</sup>		0 (0)	1 (100)

TABLA 96: Espectro de patologías fetales en el total de pacientes con progresión de la RD en el embarazo, clasificados en subgrupos, según mejore o no ésta durante el post-parto.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

En relación a la finalización de la gestación, el 81.8% del grupo de madres de recién nacidos a término presentó una evolución oftalmológica positiva tras el parto, frente a un 85.7% en el grupo de recién nacidos pretérminos (ver tabla 97).

FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN	GRUPO 1 NO MEJORA RD (n = 3)	GRUPO 2 MEJORA RD (n = 16)
A TÉRMINO <sup>(b)</sup>	2 (18.2)	9 (81.8)
PRETÉRMINO <sup>(b)</sup>	1 (14.3)	6 (85.7)
ABORTO <sup>(b)</sup>	0 (0)	1 (100)

TABLA 97: Distribución del modo de finalización de la gestación en el grupo de pacientes con evolución de la RD durante la gestación y según subgrupos.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

Cinco pacientes dieron a luz mediante parto vía vaginal frente a 13 que requirieron una cesárea por diferentes motivos (ver tabla 98).

MODALIDAD DE PARTO	GRUPO 1 NO MEJORA RD (n = 3)	GRUPO 2 MEJORA RD (n = 15)
VAGINAL <sup>(b)</sup>	1 (20)	4 (80)
CESÁREA <sup>(b)</sup>	2 (15.4)	11 (84.6)

TABLA 98: Distribución de la modalidad de parto en el grupo de pacientes con evolución de la RD durante la gestación y según subgrupos.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

Más de la mitad de las pacientes eran primigestas, 10 del total de 19. El 80% de éstas consiguió mejorar la RD tras el parto, frente a un 20% que no lo logró. Sólo existía una paciente con 4 hijos; dicha gestante experimentó una recuperación parcial de la RD tras el 5º embarazo (ver tabla 99).

PARIDAD	GRUPO 1 NO MEJORA RD (n = 3)	GRUPO 2 MEJORA RD (n = 16)
0 HIJOS <sup>(b)</sup>	2 (20)	8 (80)
1 HIJO <sup>(b)</sup>	1 (14.3)	6 (85.7)
2 HIJOS <sup>(b)</sup>	0 (0)	1 (100)
3 HIJOS <sup>(b)</sup>	0 (0)	0 (0)
4 HIJOS <sup>(b)</sup>	0 (0)	1 (100)

TABLA 99: Paridad en el grupo de pacientes con evolución de la RD durante la gestación. Datos expresados en función de la existencia o no de mejoría de la RD en el post-parto inmediato.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

El 44.4% de los recién nacidos de pacientes diabéticas pregestacionales con empeoramiento de la RD presentaron complicaciones en el momento del nacimiento, registrándose los casos de hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, policitemia y distress respiratorio (ver tabla 100). El 87.5% del total de complicaciones sucedieron en los recién nacidos de madres con evolución positiva de la RD tras el alumbramiento y el 12,5% en neonatos de pacientes sin mejoría de la enfermedad retiniana.

COMPLICACIONES NEONATALES		GRUPO 1 NO MEJORA RD (n = 3)	GRUPO 2 MEJORA RD (n = 15)
No patologías <sup>(b)</sup>	SÍ	2 (20)	8 (80)
	NO	1 (12.5)	7 (87.5)
Hipoglucemia <sup>(b)</sup>		0 (0)	7 (100)
Hipocalcemia <sup>(b)</sup>		0 (0)	1(100)
Hiperbilirrubinemia <sup>(b)</sup>		0 (0)	4 (100)
Policitemia <sup>(b)</sup>		0 (0)	0 (0)
Distress respiratorio <sup>(b)</sup>		1 (25)	3 (75)

TABLA 100: Conjunto de complicaciones neonatales en el grupo de pacientes con evolución de la RD durante la gestación, dividido en subgrupos.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

Un 21% de los fetos mostraban defectos en el tabique interventricular, detectados a través de registros ecocardiográficos interpretados por un especialista (ver tabla 101). Se diagnosticaron 3 casos con hipertrofia y 1 caso con adelgazamiento.

DEFECTOS EN EL TABIQUE INTERVENTRICULAR	GRUPO 1 NO MEJORA RD (n = 3)	GRUPO 2 MEJORA RD (n = 16)
NO DEFECTOS <sup>(b)</sup>	2 (13,3)	13 (86,7)
ADELGAZAMIENTO <sup>(b)</sup>	0 (0)	1 (100)
HIPERTROFIA <sup>(b)</sup>	1 (33,3)	2 (66,7)

TABLA 101: Defectos en tabique interventricular observados mediante ecocardiografía en el grupo de pacientes con evolución de la RD durante la gestación. Datos expresados en función de la existencia o no de mejoría de la RD en el post-parto inmediato.

<sup>(b)</sup>: número absoluto (porcentaje).

## **6. DISCUSIÓN.**



Existen tres grandes interrogantes en relación a la RD y el embarazo. En primer lugar sería necesario conocer cómo afecta la gestación a la RD; en segundo lugar sería importante desvelar si hay alguna asociación entre la RD y el bienestar de la madre y el feto; por último, sería útil para la práctica clínica del oftalmólogo poder identificar factores de riesgo de progresión de la RD con el objetivo de prevenir consecuencias visuales irreversibles.

Es difícil responder a estas preguntas teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios publicados tienen un tamaño muestral reducido, son de carácter retrospectivo y carecen de grupo control [164]. Si bien esta tesis no dispone de un grupo control de pacientes diabéticas y características semejantes con el que poder realizar comparaciones, presenta una serie de datos que son importantes. La naturaleza prospectiva de la investigación aporta interés estadístico, presentando una secuencia temporal longitudinal y adecuada para la búsqueda de posibles asociaciones causa-efecto. Este hecho supuso en cierta medida un inconveniente, exigiendo un período de recogida de datos amplio, de 4 años de duración, dada la dificultad para poder recopilar un número de pacientes aceptable, a pesar de abarcar un área sanitaria considerablemente extensa. Además, al disponer el Hospital Gregorio Marañón de la Unidad de Diabetes y Embarazo, permitió una comunicación constante con los departamentos de Endocrinología y Obstetricia y el acceso a sus historias clínicas y exploraciones. Por ello, esta tesis presenta un valor añadido, ya que muestra no sólo datos puramente oftalmológicos, acercándose a la paciente diabética pregestacional desde un punto de vista multidisciplinar, resultando más enriquecedor para el médico y la paciente.

Aunque no han podido realizarse determinadas comparaciones por razones de tamaño muestral y falta de aleatorización, los resultados que han sido descritos no dejan de tener utilidad. Establecer hábitos de práctica clínica basados en la evidencia científica es esencial; sin embargo, los estudios sobre factores de riesgo de progresión de RD durante el embarazo son difíciles de realizar, debido a la baja incidencia de gestantes diabéticas pregestacionales, a la imposibilidad de realizar ensayos clínicos en embarazadas por razones éticas y al elevado número de variables que intervienen en la DM y en la RD en

particular. Ello hace muy difícil establecer protocolos para la prevención basados exclusivamente en la evidencia científica, ya que la falta de evidencia no implica necesariamente una falta de eficacia. La práctica basada en la evidencia consiste en “integrar la experiencia clínica individual con lo mejor de la evidencia externa” [165]. Nunca dispondremos de ensayos clínicos randomizados para abordar cada cuestión clínica, factor de riesgo o medida preventiva, pero se puede hacer una integración entre lo razonable y lo mejor de la evidencia científica, para extraer un conjunto de medidas eficaces y aplicarlas en la práctica [166]. En este aspecto, los resultados de esta tesis podrían aportar matices a los conocimientos médicos actuales y contribuir al inicio de otras investigaciones en un futuro.

### **6.1 Evolución de la retinopatía diabética y el edema macular durante el embarazo.**

Respecto al primer objetivo planteado en un inicio, al evaluar las características oftalmológicas de las 100 pacientes diabéticas pregestacionales durante el embarazo, se observó que la mejor AV conseguida mediante corrección óptica de la mayoría de ellas era óptima a lo largo de las 40 semanas, salvo excepciones debidas a patologías oculares diferentes a la RD tales como ambliopía, catarata, opacificación de la cápsula posterior, trombosis venosas retinianas o queratocono. Alrededor de un 80% de las pacientes presentaba una AV con corrección igual a 1 en cada ojo y en cada trimestre de gestación.

La MOI no estaba alterada en ningún sujeto, mientras que en un 10% de los casos se detectaban anomalías de la MOE, siendo la más frecuente la POM del IV par craneal. Si bien existen autores que definen la POM del VI par como la más común en toda la población, otros investigadores como Gómez de Liaño P et al afirman que lo es la del nervio patético [167], coincidiendo con nuestros resultados.

A pesar de su corta edad, un 4% de las pacientes presentaban cataratas y otro 2% ya habían sido operadas previamente, dato justificable en parte por la DM [168]. Por otro lado, no se registró ningún signo de rubeosis iridis, lo cual concuerda con la falta, tanto basal como al final de la gestación, de casos de RDP.

Los valores de PIO en casi el total de la muestra estudiada se encontraban dentro de los límites de la normalidad y sin cambios a lo largo de las 40 semanas, excepto en el caso de una paciente diagnosticada de hipertensión ocular. Respecto a este tema, en la literatura científica se ha descrito una posible tendencia ligera a descender la PIO durante la gestación, en particular en el tercer trimestre [73].

Se observa una predisposición a acrecentarse los casos de sequedad ocular conforme avanza la gestación; de este modo, el BUT era anómalo en el 40% de las pacientes durante el primer trimestre, aumentando a un 54.4% y a un 64.4% en el segundo y tercer trimestre respectivamente. Aunque no ha podido demostrarse en ninguna publicación una relación entre la gravidez y la sequedad ocular, sí se ha observado que el embarazo es capaz de disminuir la sensibilidad [114] y grosor [115] corneal, aumentar su curvatura, generar intolerancia a las lentes de contacto e incluso inducir cambios refractivos [116]. Todas estas modificaciones, que desaparecen paulatinamente durante el post-parto, podrían afectar a la estabilidad de la lágrima, aunque para llegar a una conclusión fiable sería necesario un estudio que tuviera en cuenta todas las variables que afectan a la película lagrimal.

El 20% de las pacientes presentaban otras anomalías oculares observables mediante oftalmoscopia, diferentes a la RD y el EMD, sin alcanzar signos de gravedad en ningún caso.

Aunque algunos estudios han sugerido que el embarazo puede que no afecte a la RD y que ésta empeora debido a su historia natural [169], la mayoría de ellos sí registran el efecto adverso que puede desarrollar la gestación a nivel ocular en pacientes con DM. De todos estos estudios, un estudio auxiliar al DCCT es el de mayor tamaño muestral. El objetivo de éste era mostrar el efecto del embarazo en pacientes con DM tipo 1 sobre la retinopatía y nefropatía diabética. De los 1441 pacientes con DM tipo 1, 180 pacientes llevaron a cabo 270 gestaciones a lo largo del estudio, comparándose los resultados con 500 mujeres no embarazadas durante los 6.5 años de seguimiento. El riesgo de empeoramiento de RD en embarazadas diabéticas frente a no embarazadas era

1.63 veces mayor con insulino terapia intensiva y 2.48 veces mayor bajo tratamiento convencional frente a no gestantes [101].

En nuestro estudio se detectó un porcentaje de empeoramiento de la RD durante el embarazo del 19%, ya fuera ésta por progresión del grado de retinopatía o bien por aparición de lesiones inexistentes previamente. Los porcentajes de empeoramiento de RD en la literatura científica oscilan entre el 16 y 85%, con grandes diferencias en función del estudio clínico al que se haga referencia [112]. Dependiendo de la población estudiada, rango de edad de las pacientes, años de duración de la DM, organización del sistema sanitario de esa área geográfica que implica un mejor o peor control de la gestación, instrumentos de diagnóstico oftalmológicos de los que se dispongan, así como otros factores que pueden afectar a la RD, la frecuencia de progresión puede no ser comparable entre estudios.

El artículo de Axer-Siegel y colaboradores, que incluye 65 pacientes gestantes con DM tipo 1, muestra unos porcentajes más que elevados de progresión de RD [113] en esta fase de la vida. De las pacientes sin signos de retinopatía al inicio de la gestación, el 26% evolucionaron hacia una RDNP moderada. De las que mostraban una RDNP moderada al comienzo del embarazo, el 77.5% aumentó el grado: un 55% alcanzó características de gravedad aunque en el rango de RDNP y un 22.5% se transformó en RDP requiriendo PFC.

Klein y colaboradores diseñaron un estudio prospectivo enfrentando 171 pacientes diabéticas tipo 1 embarazadas con 298 diabéticas no embarazadas [75]. El nivel de RD se detectaba mediante retinografías en el primer trimestre de gestación y se comparaba con el grado de RD en el post-parto. Tras equiparar en ambos grupos los años de duración de la DM, el control glucémico y la presión arterial, llegaron a la conclusión de que el embarazo era per se el principal factor de riesgo de progresión de la RD.

De manera similar Moloney y Drury [170] observaron un incremento del porcentaje de RD durante la gestación del 62% al 77% frente al 46% que no se modificó, en mujeres

diabéticas no gestantes, durante el tiempo que duró el estudio. El tamaño del grupo de pacientes en el período de gravidez era 53 versus 39 en el grupo control.

La mayoría de las pacientes, concretamente cerca del 90% de las mujeres diabéticas que iniciaron un embarazo en nuestra investigación, partían de una óptima salud visual sin signos evidentes de RD. No se registró ningún caso de RDP en los 4 años de recopilación de datos. Estos dos datos favorables así como la amplia diferencia existente entre los elevados porcentajes de empeoramiento en algunos estudios y el 19% de progresión observado en esta investigación podría deberse, entre otras razones, a que los cuidados endocrinológicos y oftalmológicos en mujeres diabéticas han mejorado de manera exponencial en las últimas décadas. De hecho, siglos atrás, el pronóstico de la gestación en diabéticas con complicaciones microvasculares era tan pobre, que la mayoría de los médicos advertían de la necesidad de finalizar el embarazo [126]. Este pensamiento ha cambiado y la frecuencia de RD ha disminuido con la aparición de los protocolos de seguimiento y tratamiento de DM y gestación. Por otro lado, y a pesar de no disponer del porcentaje de empeoramiento en diabéticas no embarazadas en la misma área sanitaria con el que poder comparar, posiblemente el 19% sea todavía un resultado más que inaceptable y preocupante para las pacientes y los profesionales de la medicina.

La mayoría de los casos de progresión descritos en la tesis ocurren durante el tercer trimestre; en el 73.6% (14 gestantes de las 19 pacientes que empeoran) las lesiones avanzaron en los últimos meses, frente al 36.8% (7 casos) en el primer y segundo trimestre respectivamente. Temple y colaboradores publicaron una mayor incidencia de empeoramiento al final del segundo trimestre de gestación [5]. En nuestra investigación, las exploraciones oftalmológicas correspondientes al tercer trimestre se realizaban al inicio de éste, para intentar no “perder” a las pacientes con un parto prematuro y evitar las molestias propias de la exploración en “gestaciones excesivamente avanzadas”; por lo que no existe una gran diferencia entre lo ya publicado en la literatura científica y los resultados que hemos obtenido.

Aunque el tamaño muestral del que disponemos no permite realizar comparaciones entre los 5 grados de RD y poder conocer, de este modo, si la posibilidad de progresión

de la retinopatía durante el embarazo es mayor cuánto más alto sea el grado basal del que parta la gestante; sí es posible confrontar el grupo sin signos de RD frente al grupo con signos (que englobaría la RDNP leve, moderada, grave y RDP). Bajo estas directrices, se observa que el hecho de no presentar lesiones de RD al comienzo de la gestación influye de manera positiva, protegiendo a la paciente durante el embarazo del efecto nocivo que la diabetes puede ejercer en el ojo. Por el contrario, el que exista algún grado de RD al inicio de la gestación, incrementa la posibilidad de una mala evolución oftalmológica en los 9 meses siguientes. Esta asociación se repite en cada uno de los trimestres de gestación.

Conociendo el grado preconcepcional de RD podemos realizar una predicción acerca de la posibilidad de progresión de ésta. The Diabetes in Early Pregnancy Study (Estudio sobre Diabetes en la fase Temprana de la Gestación) concluyó que cuanto mayor fuera el grado de RD en el momento de la concepción, era más probable que ésta empeorara durante la gestación [123]. En función de este hallazgo se han desarrollado los protocolos de seguimiento de RD durante la gravidez, que proponen exploraciones más cercanas cuanto más avanzadas sean las lesiones retinianas observadas. Por esa misma razón, la mayoría de los estudios actuales proponen tratar de manera rápida y agresiva una RDNP con CAR o una RDP, preferiblemente antes del embarazo, o bien durante éste, ya que las posibilidades de progresión a lo largo de los 9 meses son elevadas [124].

En las pacientes sin signos de retinopatía en el momento del embarazo es raro que aparezcan neovasos durante la gestación, aunque se han descrito 3 casos con una evolución desfavorable bajo tratamiento con lispro y múltiples variables negativas como un mal control glucémico, presencia de proteinuria y más de 6 años de evolución de la DM [69]. En esta tesis no se ha descrito ningún caso de RDP debido al buen estado ocular del que partían las pacientes en el momento de la gestación (el 90% de la muestra no presentaba signos de RD) y al estricto y correcto control endocrinológico resultante de la Unidad de Diabetes y Embarazo del hospital.

El único caso de EMD detectado surgió “de novo” en el primer trimestre de gestación, afectó a AO y logró alcanzar el grado grave en el último trimestre. La evolución en AO

no fue paralela, estancándose en el nivel leve en el OI y evolucionando al máximo grado en el OD.

El porcentaje de empeoramiento de EMD registrado en nuestra investigación es del 1% y aunque no hay publicados en la literatura científica porcentajes de aparición de EMD, las escasas reseñas coinciden en destacar la existencia de casos, pero en bajo número. De este modo, un artículo publicado en 1984 expone la evolución clínica de 7 mujeres embarazadas diabéticas tipo 1 que, sin presentar signos de RD o siendo estos mínimos al inicio de la gestación, evolucionaron a RDP o pre-proliferativa con EMD grave [171]. Mientras que los signos de NV se controlaron con PFC, el edema continuó empeorando durante la gravidez e incluso se agravó por la laserterapia. El edema estaba asociado en los 7 casos a isquemia macular y frecuentemente existía una proteinuria significativa e HTA simultánea. El promedio de duración de la DM en las pacientes era largo, de 15.4 años. Tras el parto, en algunas mujeres la RD y el EM mejoró, mientras que en otras persistió, conllevando una pérdida visual significativa. Por ello, aunque son sólo 7 casos aislados los que se exponen, los autores concluyen que en los embarazos que cursen con RD/EMD, nefropatía o HTA, las pacientes deberían someterse a una funduscopia, al menos mensual como medida preventiva.

La paciente de nuestra investigación con progresión del EMD mostraba gran cantidad de factores negativos asociados a la DM que se podrían explicar la nefasta evolución oftalmológica durante el embarazo, además de la nefropatía o la HTA comentada en el anterior artículo. Más de 35 años de edad (37 años exactamente) en el momento de la gestación, diabética tipo 2 de recién diagnóstico aunque la enfermedad seguramente no fuera de reciente aparición, un IMC de 25.06 dentro de los límites de sobrepeso, aumento excesivo de peso durante el embarazo (13 kg), un infarto agudo de miocardio 6 meses antes, utilización de dos análogos de la insulina tales como aspart y glargina debido al mal control glucémico que presentaba, HbA<sub>1c</sub> elevada antes y durante el embarazo, descenso excesivamente rápido de la glucemia durante la gestación secundario al tratamiento intensivo, MAU por encima de los límites de la normalidad y el diagnóstico de eclampsia que motivó la finalización del embarazo de manera prematura mediante cesárea para preservar la vida de la madre y el feto.

La MAU en esta paciente era de 300, 500 y 500 mg/l en el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente, con un límite aceptado en general de 30 mg/l. La insuficiencia renal crónica es uno de los grandes y alarmantes problemas en el campo de la Nefrología, siendo su principal causa la DM. Su incidencia continúa en aumento, convirtiéndola en la actualidad en un problema económico y ético. El valor de la albúmina en orina es un indicador de daño renal, cardiovascular y un marcador de daño del endotelio vascular; por lo que la detección precoz de pequeños incrementos (MAU), es un arma médica fundamental en el diagnóstico precoz del daño renal. Además, la MAU está en relación directa con el tiempo de evolución de la DM, la presencia de HTA y el mal control glucémico [172]. Teniendo en cuenta estos aspectos, la paciente con EM no sólo presentaba signos de una nefropatía diabética avanzada con rumbo hacia una insuficiencia renal crónica, además mostraba un indicador de salud propasado que revelaba las consecuencias de una DM de larga evolución y mal control con daños en diferentes sistemas del organismo.

La HbA<sub>1c</sub> de la paciente con progresión del EMD durante el embarazo era de 10.5% en el inicio de la gestación y 9.9, 6.4 y 5.6% en cada uno de los 3 trimestres del embarazo. No sólo estaba elevada antes y durante el embarazo afectando a la morbilidad materno-fetal, además el descenso fue vertiginoso al comienzo del segundo trimestre.

Mantener el nivel de glucemia dentro de los límites de la normalidad y estable es quizá el factor de riesgo de empeoramiento de RD controlable más importante [112]. Por otro lado, cuanto más estricto sea el tratamiento para la diabetes, mayor será el riesgo de hipoglucemias, ya de por sí frecuentes en el embarazo, por lo que se ha de ser conservador a la hora de escoger el valor umbral para cada paciente. En el caso de la paciente con progresión del EMD, la HbA<sub>1c</sub> al inicio de la gestación mostraba que la glucemia en los 3 meses previos al embarazo había estado francamente elevada; durante la gestación tampoco logró controlarse hasta el segundo trimestre, con un descenso excesivamente rápido. Todo esto, junto con la MAU alta (indicador de daño del endotelio vascular en toda la economía), la HTA y los múltiples problemas cardiovasculares que se sumaban en la paciente, podrían justificar la pésima evolución

de la RD y el EMD, independientemente de que se hubiera iniciado simultáneamente una gestación.

Al existir un único caso, no ha sido posible conocer si el grado basal de EMD influye en la evolución durante el embarazo.

## **6.2 Factores predictivos de riesgo oftalmológico.**

Respecto al segundo objetivo de la tesis que plantea detallar las características endocrinológicas y obstétricas de las poblaciones con y sin empeoramiento de la RD/EM durante el embarazo con el fin de encontrar factores predictivos de riesgo oftalmológico, los resultados se discuten a continuación.

La mediana de la edad de las gestantes tanto en el total de la muestra como en los dos subgrupos está siempre por encima de los 31 años, añadiéndose así un factor negativo en estos embarazos, que de por sí ya son de alto riesgo al ser pacientes con DM. El que cada vez las mujeres occidentales son madres a edades más tardías es ya un hecho claro en las últimas décadas. La edad de las pacientes se relaciona directamente con el tiempo de evolución de la DM, factor de riesgo conocido de empeoramiento de la RD [112]. Si bien la variable edad no se puede controlar, los estudios publicados concluyen que es recomendable aconsejar a las mujeres diabéticas en edad fértil no diferir en el tiempo el momento de ser madres, siempre y cuándo los parámetros metabólicos y oftalmológicos se encuentren estables y dentro de los límites de la normalidad [165].

El 7% de las pacientes resultaron embarazadas más de una vez a lo largo de los 4 años que duró la recogida de datos. En estas pacientes parece que la evolución de la RD en la primera gestación puede ayudar a predecir cómo evolucionará la siguiente. En 6 de estas pacientes, esto es el 85.7%, la RD tenía la misma tendencia favorable en la segunda gestación que en la primera, excepto en un caso en el que la primera gestación concluyó con un aborto espontáneo al final del primer trimestre y sin signos de RD en ese momento en AO. En el segundo embarazo mostró una evolución a RDNP grado moderado en OD en el tercer trimestre, sin modificarse en todo momento el nivel del

OI. El único caso en el que no se observó un comportamiento semejante entre gestaciones podría deberse a que, al finalizar la primera gestación en el primer trimestre de manera súbita por un aborto no existiera tiempo suficiente para que aparecieran signos de RD; a un “diagnóstico inexacto” por falta de AFG de la gestante; o simplemente a diferencias normales entre gestaciones. En relación al segundo argumento, existen casos de RDNP que no llegan a diagnosticarse a través de signos oftalmoscópicos y logran evidenciarse con AFG.

Respecto a si los embarazos recurrentes pueden tener consecuencias negativas en la DM y en la RD esta asociación resultó ser estadísticamente no significativa en esta investigación. Esto coincide con lo publicado hasta ahora, ya que parece que la experiencia acumulada por parte de las embarazadas diabéticas no primíparas y su médico contribuye a optimizar la glucemia y reducir el riesgo de preeclampsia y de progresión de la RD en las siguientes gestaciones [122]. El número de embarazos en el pasado parece no incrementar el riesgo de RD, siempre y cuando sean tomados en cuenta los años de duración de la DM [164].

Respecto al hábito tabáquico, aunque no ha podido demostrarse una relación entre el tabaquismo antes o durante el embarazo y la progresión de RD, han de señalarse los resultados positivos conseguidos por la Unidad Hospitalaria de Diabetes y Embarazo. Tras informarles en la consulta del efecto nocivo del tabaco sobre la gestación, del 36% de mujeres que fumaban, 22 consiguen abandonar la práctica, quedando un 14% de mujeres fumadoras durante el período de gravidez.

En la literatura científica tampoco se han obtenido resultados estadísticamente significativos a la hora de asociar el tabaquismo y la evolución de la RD, aunque es del todo conocido su efecto dañino a nivel cardiovascular materno y sobre el feto [127].

Respecto al período gestacional, parece que el tabaco impide la autorregulación del diámetro de los vasos retinianos en función del aumento de la TA secundaria al embarazo [125]. En pacientes diabéticas no fumadoras, el embarazo desencadena un aumento de la tensión arteriolar y en consecuencia estos vasos disminuyen su calibre.

Las mujeres diabéticas que fuman antes y durante el embarazo no muestran vasoconstricción durante la gestación, ya que se encuentran en un estado previo crónico de vasoconstricción arteriolar retiniana, lo que podría impedir el efecto negativo de la hiperperusión y proteger frente al empeoramiento de la RD. Esta sorprendente consecuencia positiva del tabaco requiere estudios más amplios para poder llegar a inferir conclusiones definitivas.

El 6% de las pacientes diabéticas presentaba HTA pregestacional sin observarse una asociación estadísticamente significativa con la evolución de la RD, aunque existen publicaciones que así lo describen. En este estudio, no podemos aseverar que realmente no exista una influencia negativa, ya que al no registrarse los niveles exactos de TA sistólica y diastólica, no sabemos si estas pacientes presentaban una presión bien controlada durante el embarazo y por eso no mostraron empeoramiento de la microangiopatía diabética. Esta apreciación se tendrá en cuenta para estudios futuros.

Es del todo conocido que la gestación incrementa la presión arterial tanto en pacientes diabéticas como en no diabéticas, normalizándose ésta tras el parto en la mayoría de los casos [125]. Además, tanto la HTA preexistente, como la inducida por el embarazo pueden cooperar en la progresión de la RD [112].

Diferentes investigaciones concluyen que tanto una alta presión arterial sistólica como diastólica se asocian, independientemente, a empeoramiento de la RD [113]. Cualquier situación con un estado circulatorio hiperdinámico, como el propio embarazo o la HTA, desencadena un incremento en el flujo sanguíneo retiniano y secundariamente un daño en las células endoteliales de los capilares, elemento clave en la patogenia de la RD.

Por otro lado, los fármacos IECA han conseguido disminuir la proteinuria, mejorar la función renal y reducir las complicaciones materno-fetales si se utilizan durante los 6 meses previos a la gestación. Aunque los IECA son fetotóxicos y no se recomiendan durante la gravidez, quizás podría plantearse la utilidad en los meses anteriores al embarazo planificado, ya que la mejora funcional vascular en determinados sistemas podría reflejarse en el resto [126].

El 31% de las pacientes diabéticas presentaban pluripatologías, siendo el espectro bastante amplio y no observándose relación estadística entre este dato y la evolución de la RD.

La duración de la DM fue algo superior en el grupo de mujeres con evolución de la RD frente al que no progresó; concretamente 14 (2; 17) años vs. 7 (4; 13) años, rozando los niveles de significación estadística, con un valor de  $p = 0.076$ . Con un tamaño muestral ligeramente mayor, probablemente podría demostrarse la existencia de una asociación.

Uno de los factores de riesgo más claramente asociados al empeoramiento de la RD en el embarazo es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la DM [112]. La relación es directamente proporcional, con valores similares en diferentes publicaciones. Axer-Siegel et al observaron que la duración de la DM en las pacientes con progresión de la RD frente a las pacientes en las que se mantuvo estable era de  $15.4 \pm 5.3$  años versus  $10.86 \pm 6.7$  años [113]. Un estudio prospectivo realizado en Reino Unido entre 1990 y 1998 con 139 gestantes, detectó que las pacientes con más de 10 años desde el diagnóstico de la DM tipo 1 presentaban un mayor riesgo de progresión frente a las que el diagnóstico había sido más reciente [5].

Estos datos junto con los de nuestra investigación coinciden con lo ya comentado con anterioridad: las pacientes diabéticas no deberían esperar mucho para convertirse en madres y conseguir reducir, de esta manera, la morbi-mortalidad materno-fetal [3].

El IMC es un indicador de obesidad bien conocido. Se considera normal el rango comprendido entre 18.5 y 24.9; de 25 a 29.9 estado de sobrepeso; de 30 a 34.9 obesidad grado I; de 35 a 39.9 obesidad grado II; y a partir de 40 obesidad grado III. Asimismo, la OMS ha determinado un riesgo aumentado para desarrollar otras enfermedades en los sujetos con sobrepeso, moderado para obesos grado I, grave en la obesidad grado II, y por último un riesgo muy grave para la obesidad grado III [159]. El IMC del total de la muestra estudiada y de los subgrupos 1 y 2, tanto la mediana como el Percentil  $_{75}$ , o se encuentran en el rango de sobrepeso o están muy próximos, aumentando la probabilidad

de sufrir otras patologías por parte de estas pacientes. La asociación entre el IMC elevado y una mala evolución de la RD resultó ser estadísticamente no significativa.

Se ha publicado una revisión de los datos de coste y beneficio de 17 intervenciones para la DM, procedentes de estudios empíricos en poblaciones experimentales o estudios de poblaciones simuladas con fórmulas o programas informáticos [22]. Aunque la pérdida de peso presentó una relación coste-beneficio desconocida, es decir, existen menos de 3 estudios y ninguno de ellos está randomizado y controlado, es evidente que la obesidad no ofrece ningún beneficio a las pacientes con DM. De hecho, es una de las intervenciones reconocidas como fundamentales en los programas estandarizados para el cuidado prenatal tanto en población sana como diabética. El cuidado pre-concepcional de las pacientes diabéticas tiene como objetivo reducir la incidencia de malformaciones fetales y de abortos y comprende tanto la educación diabetológica (incluyendo un correcto control del peso) como entrenamiento para la insulino terapia intensiva.

Asimismo, el GEDE en la *Guía Asistencial de diabetes mellitus y embarazo* propone la pérdida de peso como uno de los objetivos clave para las gestantes diabéticas y conseguir, de este modo, un embarazo con las mínimas complicaciones [3].

Aunque no existan trabajos publicados que asocien la obesidad con el empeoramiento de la RD, parece evidente, al menos en la práctica clínica diaria, la siguiente relación en cadena: sobrepeso - mal control glucémico - empeoramiento de RD.

Respecto a la ganancia de peso a lo largo de las 40 semanas de embarazo, el umbral que no debe sobrepasarse depende del IMC pregestacional: se aceptan ganancias menores para mujeres con sobrepeso y mayores para mujeres con IMC inferiores. Un aumento de peso excesivo por parte de la gestante se asocia a riesgo de macrosomía, traumatismos para el recién nacido en el momento del alumbramiento, índice de cesáreas elevado y obesidad tras el parto [173]. El peso era prácticamente el mismo en ambos subgrupos antes del embarazo (medianas comprendidas entre 63 y 62.5 kg), sin embargo el aumento de peso al final de la gestación en el grupo de pacientes que no desarrollaron una progresión de la RD era de 11.4 (6.1; 13.55) kg, algo inferior al grupo que sí

empeoró, siendo éste de 12.1 (8.3; 17.5) kg, con un valor de  $p = 0.145$ , cercano a la significación estadística.

Por todo lo anteriormente comentado, es posible que, en relación a la RD, sea más importante no aumentar de peso de manera desmesurada durante el embarazo que el iniciar la gestación con un IMC aceptable.

Se conocen como SPI aquellos síndromes en los que coexisten al menos dos insuficiencias de glándulas endocrinas como consecuencia de un mecanismo autoinmune basado en la acción de los autoanticuerpos o los linfocitos T activados, frente a distintos antígenos de los órganos diana o de las glándulas endocrinas, o en el bloqueo de la función hormonal [174]. El SPI tipo 2 asocia la insuficiencia suprarrenal, con la DM tipo 1 y la enfermedad tiroidea. Un 19% del total de las pacientes eran hipotiroideas; 15 del grupo que no empeoró la RD frente a 4 del grupo con evolución. Aunque no hubo asociación estadística con la progresión de la RD, dado el alto porcentaje de afectación tiroidea en la muestra, es interesante comentar la posibilidad de que estas pacientes se encuentren catalogadas en un futuro dentro del SPI tipo 2. Por otro lado, se detectaron Ac antitiroideos en un 17% de los casos; de estas 17 pacientes, 16 (94.1%) no mostraron evolución de la RD vs. 1 (5.9%) que sí, con un valor de  $p = 0.144$ , cercano a la significación estadística, esgrimiéndose como un posible factor protector de la RD. La TSH en los 2 grupos y en el total de la muestra presentaba una mediana cercana a  $1.7 \mu\text{U/ml}$ , sin diferencias a nivel estadístico.

Al ser la DM una enfermedad de origen endocrinológico, es fácil pensar que determinados valores hormonales puedan afectarle en su historia natural así como a sus complicaciones micro o macrovasculares. De este modo, la GH y el IGF-I se han relacionado con el crecimiento celular anormal y la aparición de NV, ambos elementos clave en la patogenia de la RD. Partiendo de este hallazgo y de modo experimental, se han planteado a los antagonistas del receptor de la GH, oligonucleótidos antisentido para el receptor de la GH, análogos de la somatostatina y Ac anti-receptor de IGF-I como posibles reductores de la hipoxia retiniana, actuando así como antiangiogénicos [133].

La relación entre el sistema IGF y el curso de la RD es hipotética, sin haberse demostrado hasta ahora. Un estudio de 2003 muestra un claro incremento del IGF-I durante la gestación, paulatino, hasta alcanzar un valor tope en la semana 32. El aumento de este factor en suero parece asociarse con el peso del feto y con el riesgo de progresión de la RD materna [134].

Posteriormente, Loukovaara et al [135] en el 2005 intentaron asociar el IGF-I, la IGFBP-I, la IGFBP-I altamente fosforilada y la IGFBP-3 con la RD en la gestación y post-parto, sin llegar a lograrlo.

La unidad feto-placentaria también ha sido implicada de manera teórica en la evolución de la RD durante la gestación. La hormona lactógeno placentaria, hormona de crecimiento placentario y otros factores de crecimiento secretados por la placenta deberían considerarse entre los mecanismos patogénicos [69].

Esta tesis podría ser el comienzo de una futura investigación, en la que se consideraran la patología tiroidea y en particular los niveles de autoanticuerpos como posibles factores protectores de una evolución negativa de la RD durante la gestación, aunque para ello, se necesita un tamaño muestral más elevado.

La HbA<sub>1c</sub>, tanto en el inicio de la gestación como en cada uno de los trimestres, mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin empeoramiento de la RD. Es decir, cuanto mayor sea el valor de la HbA<sub>1c</sub> y, por lo tanto, peor sea el control glucémico de la gestante, mayor será la posibilidad de apreciar progresión en la RD durante el embarazo. Esta asociación es más fuerte al inicio de la gestación y en el primer trimestre.

Como ya se ha comentado, mantener la glucemia dentro de los límites de la normalidad y estable es quizá el factor de riesgo controlable por parte de la madre más importante. La glucosa en sangre y la HbA<sub>1c</sub> deben ser normales antes y durante la gestación y cualquier descenso o incremento debe ser normalizado de manera paulatina, ya que los

cambios de glucemia excesivamente rápidos también pueden favorecer la evolución de la RD [112].

The Diabetes in Early Pregnancy Study demostró la importancia de mantener una HbA<sub>1c</sub> baja antes de la concepción, ya que en las pacientes que superaban en más de 6 desviaciones estándar el valor control, el porcentaje de progresión de la RD era 2.7 veces superior frente a las que tenían dicho parámetro dentro de 2 desviaciones estándar [123]. Este riesgo podría deberse al descontrol glucémico por sí sólo o a una rápida mejora de la glucemia nada más detectarse el embarazo.

Los niveles de HbA<sub>1c</sub> deberían estar controlados durante todo el embarazo, aunque en la literatura científica sólo se ha demostrado una relación estadísticamente significativa entre progresión de RD y la HbA<sub>1c</sub> en el tercer trimestre de gestación [113].

Decidir el valor límite adecuado de glucosa en sangre en pacientes diabéticas durante el embarazo es complicado. Cuanto más se alejen los niveles de la hiperglucemia, menor será el riesgo de complicaciones perinatales y de evolución de la RD en la madre. Por ello, en la actualidad se ha propuesto una HbA<sub>1c</sub> con valores entre 4.4 y 5.6% para conseguir una gestación saludable [27], mejor que el límite máximo de 6.5% como se recomendaba hasta ahora. Pero cuanto más estricto sea el tratamiento para la diabetes, mayor será el riesgo de hipoglucemias, por lo que a la hora de elegir el valor límite para cada paciente el médico debería tener una actitud conservadora.

Los valores de MAU trimestrales no mostraron diferencias en los 6 primeros meses de embarazo, alcanzando la significación estadística en el tercer trimestre ( $p = 0.013$ ). Es decir, existe una tendencia a empeorar la RD durante la gestación en aquellas pacientes que presentan una MAU más elevada en el tercer trimestre.

La MAU elevada en el tercer trimestre no sólo indica la presencia de nefropatía diabética, denota además la afectación del endotelio en diversos órganos y sistemas del organismo por una DM de larga evolución y mal controlada. Todo esto, podría justificar

su posible asociación con la progresión de la RD, como microangiopatía que es, durante el embarazo.

La mayoría de la muestra eran pacientes diabéticas tipo 1; un 74% del grupo sin evolución de la RD, un 13% del grupo con evolución y el 73% del total de la muestra, sin asociarse a la progresión de la RD.

Respecto a los tratamientos hipoglucemiantes, 3 pacientes se controlaron con dieta, no se utilizó ningún AD y en ningún caso se observó un empeoramiento evidente con el uso de alguna insulina en concreto; si bien es cierto que no pudieron realizarse comparaciones estadísticas al estar tomando la inmensa mayoría de las pacientes varias insulinas a la vez, por ser imposible controlar la glucemia con una sola. Sería necesario diseñar un ensayo clínico aleatorio para poder llegar a una conclusión fiable respecto a este tema, con el problema ético inherente que conlleva al ser pacientes gestantes.

De los AD no hay datos disponibles en la actualidad sobre el efecto positivo o negativo que puedan ejercer sobre la RD durante la gestación. Hasta hace poco estaban prohibidos en embarazadas y aunque últimamente existen evidencias científicas de su seguridad, a nivel clínico aún existen prejuicios a la hora de prescribirlos.

Sí existen estudios sobre la relación análogos de la insulina - RD y, en particular, sobre lispro. Fueron motivados por la publicación de 3 casos clínicos de DPG sin signos de retinopatía, que en el tercer trimestre desarrollaron una RDP [69] y en 2 casos se complicó con hemovítreo. En las conclusiones del artículo se planteaba la capacidad para inducir mitosis de lispro como el culpable potencial de este efecto adverso.

La propiedad de promover la mitosis y secundariamente el progreso de la RD, procede de la capacidad de los análogos para unirse al receptor IGF-I tras las modificaciones conseguidas bajo tecnología recombinante. No se han encontrado diferencias entre la avidez de la unión de aspart a dicho receptor frente a la insulina regular [136]. Por el contrario, sobre glargina y lispro existen diferentes opiniones; hay publicaciones que estiman un aumento del 50 al 70% [137] de la afinidad de lispro al receptor IGF-I frente

a la insulina regular, mientras que otras no encuentran diferencias significativas [136]. Asimismo, existen investigaciones que muestran una alta afinidad de glargina a dicho receptor, cuestionando de este modo su seguridad [136].

Del artículo de Kitzmiller et al, con 3 casos de evolución de RD bajo tratamiento con lispro surgieron múltiples críticas, a pesar de que el autor no infería en ningún momento conclusión alguna. Asumía que no presentaba un grupo control de gestantes para comparar, que no sabía si las pacientes ya mostraban isquemia retiniana antes del embarazo al no existir una AFG anterior y que la progresión de la RD podía relacionarse con lispro o con la rápida mejora de la glucemia.

Jovanovic [70] debatió la posible relación causa-efecto que se había propuesto en el artículo, ya que de casos aislados no podían extrapolarse conclusiones. Por otro lado, existían otros muchos factores negativos en dichas pacientes que, por sí solos, podían explicar el empeoramiento de la retinopatía, como el mal control glucémico con una HbA<sub>1c</sub> elevada, presencia de proteinuria y una evolución superior a 6 años de la DM.

Desde ese momento aparecieron diferentes estudios retrospectivos que negaban la existencia de una relación entre lispro y la progresión de la RD. Bhattacharyya et al [31] no encontraron ningún caso de empeoramiento de la RD en 16 embarazadas DPG que tomaban lispro, ni en 21 con insulina regular. Garg et al [36] detectaron una progresión del 20% en ambos grupos de tratamiento en DPG. Buchbinder et al [138] en 54 pacientes DPG, 12 con lispro y 42 con insulina cristalina, observaron 6 casos de avance de RD, todos en el grupo de insulina humana y 3 de ellos llegaron a presentar neovasos.

El estudio de Persson et al [139] compara la evolución de la RD durante el embarazo en pacientes DPG tipo 1, 16 tomaban lispro y 17 insulina regular. Ambos grupos tenían un aceptable control glucémico. Al inicio de la gestación existía algún grado de retinopatía en 11 pacientes del grupo lispro versus 6 en el grupo regular. La mayoría de estos casos eran RDNP leve, excepto 1 caso de RDNP moderada en cada uno de los grupos. Durante el embarazo empeoraron 3 pacientes del grupo de análogos frente a 6 del

conjunto de insulina humana (19% versus 35%), por lo que no hubo diferencias significativas.

Loukovaara [71] comparó de manera prospectiva, 36 pacientes DPG tipo 1 bajo tratamiento con lispro frente a 33 con insulina cristalina, ambos grupos con buen control glucémico. La HbA<sub>1c</sub> en el segundo y tercer trimestre fue menor en el grupo de análogos, aunque en toda la muestra siempre estuvo dentro de unos límites aceptables. Tampoco detectó un impacto negativo de lispro sobre la retinopatía. Al inicio de la gestación no existían signos de RD en el 41.7% y 63.6% (lispro versus regular) de las pacientes. En los casos con retinopatía, 58.3% y 36.4%, ésta era moderada. El porcentaje de RD durante el período de gravidez pasó a ser de un 61% y 60% en cada grupo, sin diferencias estadísticamente significativas. Dos casos de RDNP llegaron a mostrar neovasos en el grupo lispro durante el embarazo (11.5%). También hubo 2 casos de RDP en el grupo de insulina humana, pero dicha evolución ocurrió a los 6 meses post-parto (6%). Estas pacientes presentaban diversos factores de riesgo de empeoramiento como HTA, proteinuria y una mejora del control glucémico excesivamente rápida. Al comparar dichos porcentajes de progresión, el resultado no fue estadísticamente significativo.

No existen estudios randomizados sobre progresión de RD bajo tratamiento con glargina durante la gravidez, aunque sí se han publicado ensayos clínicos comparando glargina frente a NPH en pacientes no gestantes. Ninguno de ellos ha encontrado un mayor riesgo de empeoramiento derivado del uso del análogo de acción prolongada, pero no valoran los efectos adversos a largo plazo. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico de 5 años de duración para evaluar las complicaciones tardías [140].

Existe una recopilación de 115 gestantes diabéticas tipo 1 en tratamiento con glargina, procedentes de 20 centros del Reino Unido en el año 2008 [41]. Sólo se observaron 7 casos de empeoramiento de RD durante la gravidez, necesitándose en 3 casos laserterapia al aparecer criterios de RDP. La investigación carecía de pacientes controles para poder realizar comparaciones estadísticas.

En la literatura científica puede encontrarse un estudio caso-control de bajo tamaño muestral que apoya la seguridad y eficacia de glargina en gestantes frente a NPH, incluido el impacto sobre la RD [4].

Respecto a las complicaciones obstétricas, los datos obtenidos confirman que en las pacientes con DM, los embarazos son de alto riesgo. Se registraron un 9% de abortos, antecedentes personales de abortos previos en el 15% de las pacientes, un 2% de cromosomopatías (1 caso con síndrome de Down y otro caso con Síndrome de Edwards), un 22% de recién nacidos macrosomas, un 7% de hidramnios, un 4% de embarazos gemelares, el 12% de las mujeres sufrieron preeclampsia o eclampsia, un 26% fueron recién nacidos pretérmino e incluso hubo 1 caso de muerte anteparto (1%).

En este sentido, la *Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo* [3] deja patente que la DM tiene evidentes repercusiones sobre la gestación: infecciones urinarias, candidiasis vaginal, polihidramnios, estados hipertensivos del embarazo y prematuridad entre otros.

En la búsqueda de factores de riesgo de empeoramiento y en relación a los casos con hidramnios, de los 7 detectados, en el 57.1% empeoró la RD frente al 16.1% de las pacientes sin hidramnios. Esta asociación resultó ser estadísticamente significativa, o lo que es lo mismo, las pacientes que cursaron con hidramnios presentaron una mayor tendencia a empeorar su RD durante la gestación que las que no lo experimentaron. A pesar de este resultado estadístico, probablemente no se deba inferir una relación de causalidad, pudiendo ser los múltiples problemas asociados a estos embarazos sesgos por factor de confusión.

La confusión se define como la distorsión que se produce en la estimación de la magnitud de la asociación entre el factor de estudio y la variable de respuesta, debida a la influencia de uno o varios factores externos. Para producir confusión, una variable debe estar asociada tanto con el factor de estudio como con la variable de respuesta y no debe formar parte de la cadena causal entre ellos [163]. Los embarazos de estas pacientes son de alto riesgo, asociados a gran cantidad de patologías médicas como la

HTA pregestacional, preeclampsia, obesidad o un mal control glucémico entre otros, pudiendo ser estas características factores de confusión, influyendo tanto en la posibilidad de progresión de la RD como en la aparición o no de hidramnios. El resto de determinaciones obstétricas que se registraron no mostraron asociación estadística con la progresión de la RD durante la gestación.

Las malformaciones, abortos, crecimiento intrauterino retardado, macrosomía, pérdida de bienestar fetal ante o intraparto, miocardiopatía hipertrófica e inmadurez fetal (que puede manifestarse como síndrome de distress respiratorio o alteraciones metabólicas) son algunas de las repercusiones que la DM desencadena sobre el feto y neonato [3].

Las malformaciones congénitas son más frecuentes en las pacientes con DM que en la población general. De hecho, debe enfatizarse la atención del clínico en las pacientes obesas, con  $HbA_{1c} > \text{media} + 7 \text{ DE}$  en el primer trimestre, con una biometría embrio-fetal por debajo de la media, hidramnios, cetoacidosis o una nefropatía diabética grave. Aunque el síndrome de regresión caudal es la más característica, las más frecuentes son las cardiopatías (comunicación interventricular, coartación de aorta, transposición de grandes vasos), anomalías intestinales (hipoplasia de colon izquierdo), renales (agenesia) y del sistema nervioso central [3].

El porcentaje de patologías fetales detectado en nuestro estudio es más que considerable, concretamente el 21% de los fetos de madres diabéticas pregestacionales presentaban anomalías. El abanico clínico es muy amplio y coincidiendo con lo ya publicado, la más frecuente fue la comunicación interventricular con un 4% de los casos. No se asociaron estadísticamente dichas alteraciones al empeoramiento de la RD materna.

Del 9% de abortos registrados y del 15% de abortos previos de las pacientes de nuestro estudio, muchos de ellos no fueron espontáneos, sino interrupciones legales del embarazo programadas tras el diagnóstico ecográfico o mediante amniocentesis de malformaciones congénitas o trisomías. Aunque las gestantes diabéticas no presentan un mayor riesgo de cromosomopatías, se detectaron un 2% (1 caso con síndrome de Down

y otro caso con Síndrome de Edwards). Quizás el dato no sea significativo dado el tamaño de la muestra.

El mayor riesgo de fetos macrosomas en las pacientes diabéticas conlleva un incremento considerable en la cifra de cesáreas en este sector de la población [3]. Se recopilaron un 22% de casos de macrosomía y el 37% del total de las pacientes necesitó una cesárea en el momento del parto por motivos diversos. Por otro lado, se observó con una asociación estadísticamente significativa que, las pacientes que dieron a luz por vía vaginal mostraron una menor progresión de la RD durante el embarazo frente a las que requirieron una cesárea. Probablemente esta asociación entre cesárea y progresión de la RD se deba a que en embarazos con una glucemia descontrolada, sea más frecuente diagnosticar complicaciones médicas en la madre y el feto, entre otras la RD y la macrosomía, con el consecuente incremento del índice de cesáreas, pudiendo existir de este modo un sesgo por factor de confusión.

El porcentaje elevado de embarazos gemelares (4%) se explica por la necesidad de estas pacientes a someterse a tratamientos de fertilidad dada la alta frecuencia de abortos de repetición.

Aunque se recopilaron en el total de pacientes los valores procedentes de la biometría fetal, tales como el DBP, la CA y la LF, en búsqueda de factores de riesgo de progresión de la RD materna, no se consiguieron resultados significativos. Se consideraron estos datos en el diseño de la investigación por un estudio caso-control, de bajo tamaño muestral, que apoya la seguridad y eficacia de glargina en gestantes frente a NPH, incluido el impacto sobre la RD [4]. La única diferencia significativa que encuentra es una mayor frecuencia, en el segundo y tercer trimestre, de longitud femoral por debajo del percentil 50. A pesar de ello, no lo considera relevante por diversas razones: por un lado, este dato no afecta a la longitud neonatal; además, dada la afinidad de glargina al receptor de IGF-I, debería en todo caso, aumentar la longitud femoral y no reducirla; al mismo tiempo, este hallazgo no ha sido descrito en la literatura científica previamente; por último, sería necesario un ensayo clínico randomizado y controlado para llegar a conclusiones fiables.

Como se comentó anteriormente, la DM afecta al bienestar fetal ante e intraparto. Aunque hubo un 1% de casos de muerte anteparto, el test de Apgar como indicador del bienestar era óptimo en casi el total de las pacientes, sin asociaciones con la RD.

Salvo excepciones motivadas por razones socio-económicas, las pacientes acudían a la Unidad de Diabetes y Embarazo para ser controladas de manera precoz, oscilando la mediana de la semana de comienzo del estudio entre la 9ª y la 10ª semana de gestación. No hubo diferencias significativas en relación a la progresión de la RD materna al estudiar la edad gestacional, el peso y la talla del recién nacido.

El descenso de la natalidad en nuestra sociedad es un hecho evidente. En la investigación, más de la mitad de las pacientes, concretamente el 57% de la muestra, eran primigestas, existiendo sólo una paciente con 4 hijos; dicha gestante experimentó un empeoramiento de la RD durante el 5º embarazo. No se observó una asociación negativa entre la multiparidad y el empeoramiento de la RD. Como se comentó anteriormente, parece que la experiencia acumulada por parte de las embarazadas diabéticas múltiparas y su médico ayuda a controlar más eficazmente la glucemia y reducir así el riesgo de preeclampsia y de progresión de la RD en las siguientes gestaciones [122]. Por otro lado, aunque existen autores que afirman que siempre que se tenga en cuenta la duración de la DM, el número de embarazos en el pasado no incrementa el riesgo de RD [164], y no olvidando que el caso que se describe es aislado, la única paciente con 4 hijos, empeoró en la 5ª gestación y sólo era diabética desde hacía 5 años.

En el momento de los cuidados al recién nacido, existen algunos problemas específicos en los hijos de madres diabéticas. La hipoglucemia es la complicación más frecuente en las 2 primeras horas de vida, al reducirse de manera brusca el aporte de glucosa. Puede surgir una hipocalcemia entre el primer y tercer día de vida, debiéndose en parte a un hipoparatiroidismo funcional transitorio [3].

Los recién nacidos macrosomas tienen un mayor riesgo de asfixia perinatal y de parálisis braquial y fracturas de clavícula secundarias a traumatismos obstétricos. La macrosomía, además, se asocia a visceromegalias, siendo frecuente el aumento de grosor del miocardio a nivel del tabique interventricular que desaparece entre los 2 y 6 meses [3].

El crecimiento intrauterino retardado es consecuencia de la vasculopatía diabética y del flujo placentario disminuido. El hiperinsulinismo, debido al efecto de esta hormona retrasando la maduración morfológica y funcional de algunos órganos tales como los pulmones, paratiroides e hígado, se asocia a enfermedad de la membrana hialina e ictericia. Por último, la poliglobulia existente puede aumentar la viscosidad sanguínea, favoreciendo los fenómenos trombóticos y en particular la trombosis de la vena renal [3].

El 36.3% de los recién nacidos de pacientes diabéticas pregestacionales presentaron complicaciones en el momento del nacimiento, registrándose un 20.9% de casos con hipoglucemia, un 2.2% de hipocalcemias, un 23.1% de hiperbilirrubinemias, un 15.4% con distress respiratorio y ningún caso con policitemia. No hubo asociación estadísticamente significativa entre la progresión de la RD en la madre y la aparición de posteriores complicaciones neonatales.

Un 20.4% de los fetos mostraban defectos en el tabique interventricular, detectados a través de registros ecocardiográficos interpretados por un especialista. En el 7.5% se trataba de adelgazamientos y en un 12.9% de hipertrofias. Tampoco hubo asociación estadística con la RD materna.

### **6.3 Evolución de la retinopatía diabética y el edema macular tras la gestación.**

Respecto al tercer objetivo planteado en un inicio, al evaluar las características oftalmológicas post-parto de las 19 pacientes diabéticas pregestacionales cuya RD empeoró durante el embarazo, se observó que la AV con corrección óptica de la mayoría de ellas fue óptima a lo largo de los 6 primeros meses post-parto, salvo en un caso

debido a cataratas (con componente cortical posterior grado 5 según la LOCS III [161] y polar anterior) y otro caso con EMD surgido durante la gestación (grave en OD y leve en OI). En relación a esta última paciente, la mejor AV conseguida bajo corrección óptica era realmente baja. A los 3 meses 0.3 y 0.5 en OD y OI respectivamente y a los 6 meses 0.4 en AO.

La MOI no estaba alterada en ninguna paciente, mientras que en un 10.5% de los casos se detectaron anomalías de la MOE. Un caso era una POM del IV par craneal derecho y el otro caso presentaba una hiperfunción de oblicuos inferiores.

Un 10.5% de las pacientes presentaban cataratas, hecho justificable en parte por la DM [168]. En un caso eran cataratas corticales grado 1 AO, mientras que la otra paciente mostraba cataratas con componente cortical posterior grado 5 y polar anterior AO según la LOCS III [161]. Por otro lado, 2 pacientes presentaron queratitis y otra blefaritis, tanto a los 3 como a los 6 meses post-parto, a pesar del tratamiento médico prescrito. No se registró ningún signo de rubeosis iridis, coincidiendo con la falta de casos de RDP durante la gestación y tras ésta.

Los valores de PIO en casi el total de la muestra estudiada se encontraban dentro de los límites de la normalidad, excepto en una paciente diagnosticada de hipertensión ocular.

No se detectaron diferencias respecto al BUT en cada uno de los ojos de las 19 pacientes respecto al contralateral. Asimismo, si bien se observó una tendencia a acrecentarse los casos de sequedad ocular conforme avanza la gestación, se detecta una predisposición a mejorar el BUT conforme avanzan las semanas tras el parto; de este modo, el BUT era anómalo en el 47.4% de las pacientes en los 3 primeros meses tras el alumbramiento, disminuyendo a un 31.6% del 4° al 6° mes. La explicación a este hecho podría residir en la desaparición paulatina durante el post-parto de las modificaciones que experimenta la córnea durante la gravidez y que pueden afectar a la estabilidad de la película lagrimal.

Mediante oftalmoscopia se registraron otras alteraciones diferentes a la RD y el EMD, en el 26.3% de las pacientes que se siguieron en el post-parto, sin signos de gravedad en ningún caso.

Al analizar la evolución de la RD a los 3 y 6 meses post-parto en el conjunto de pacientes con empeoramiento de la RD, la mayoría de ellas, exactamente el 84.2% manifestaron una evolución positiva de la RD tras el alumbramiento, frente al 15.8% en el que no hubo cambios.

La mayoría de los casos mejoran en los primeros 3 meses (10 de las 19 pacientes, es decir, un 52.6% respecto al total de pacientes que empeoran durante el embarazo), frente a 7 casos (36.8%) que consiguen disminuir el nivel de RD del 4º al 6º mes post-parto. O dicho de otro modo, el 62.5% de todas las gestantes que mejoran, lo hacen durante los 3 primeros meses post-parto y un 43.75% lo hacen del 4º al 6º mes.

Aunque en líneas generales la RD regresa tras el alumbramiento, las pacientes diabéticas presentan un riesgo incrementado de empeoramiento de la retinopatía durante el primer año post-parto [73]. Por ello, Schultz y colaboradores proponen un seguimiento oftalmológico estrecho, al menos durante los primeros 12 meses. Ni el GEDE ni la ADA han protocolizado aún el seguimiento médico ocular en pacientes con DPG tras el parto. A pesar de ello, la mayoría de los autores proponen un cuidado especial en las pacientes con progresión de la RD durante la gravidez, como mínimo a los 3 y 6 meses tras el parto, individualizando la conducta en función del criterio del oftalmólogo. Respecto a nuestra investigación, dado que el 84.2% de ellas mejoran y la mayoría lo hacen en los 3 primeros meses, con 2 revisiones programadas a los 3 y 6 meses sería suficiente, con excepciones según la gravedad observada.

Ningún caso empeoró post-parto, excepto en una paciente en la que no se detectaron signos de RD en OI durante toda la gestación y evolucionó sutilmente a RDNP leve en los primeros 3 meses, sin mejorar ni empeorar del 4º al 6º mes tras el parto. Al no realizarse AFG en estas pacientes por el estado de gravidez, no puede asegurarse que los signos de retinopatía no existiesen previamente al alumbramiento.

El tamaño muestral no permitió realizar comparaciones estadísticamente significativas entre los 5 grados de RD para conocer si la posibilidad de recuperación de la retinopatía tras el alumbramiento es mayor cuánto más bajo sea el grado de RD de la gestante durante el embarazo o el parto. A pesar de ello y con mero interés descriptivo, continúa observándose una tendencia a mejorar con mayor facilidad durante el post-parto inmediato en aquellas pacientes con un menor nivel de RD a lo largo del embarazo, frente a mujeres con grados mayores de RD.

Referente al edema macular y a su evolución en el post-parto, el único caso de progresión observado, el cual surgió “de novo” durante la gestación, no experimentó variación alguna en los 6 primeros meses tras el alumbramiento. Aunque no hay estudios rigurosos a cerca del tema, las series de casos publicadas dejan patente que tras el parto, la maculopatía diabética puede mejorar o persistir, sin saber exactamente a qué se debe. Esto puede conllevar, en el peor de los casos, una pérdida de visión irreversible para la mujer [171]. Concretamente en la paciente a la que se hace referencia, coexisten gran cantidad de variables clínicas negativas, lo cual podría explicar la falta de recuperación oftalmológica. Los casi 40 años de edad de la gestante, el IMC dentro de los límites de sobrepeso, una ganancia de peso excesiva durante el embarazo, la HTA pregestacional, una nefropatía diabética evidente, un infarto agudo de miocardio 6 meses antes, el mal control glucémico y las crisis de eclampsia, dibujan un panorama no muy favorable tanto para el EMD como para el total de la salud materno-fetal.

Asimismo, la mayoría de los autores coinciden en que si se asocia proliferación al EMD, ésta debe ser tratada de manera urgente con PFC, a pesar del posible empeoramiento secundario de la mácula [171]. En esta paciente no fue necesario dado que no se alcanzaron signos de NV. Por otro lado, no ha sido posible conocer si el grado de EMD, ya sea basal o en el momento del alumbramiento, influye en la evolución tras el parto, al disponer sólo de un único caso.

La mediana de la edad de las gestantes, tanto en el grupo con mejoría de la RD como en el que no mejora, está siempre por encima de los 30 años. Esto es un factor negativo

claro para la gestación y para la RD, dada la relación generalmente directa entre la edad de la paciente y la duración de la DM.

Sólo una paciente resultó embarazada más de una vez a lo largo de los 4 años que duró la recogida de datos, incorporándose al estudio por segunda vez. En la primera gestación concluyó con un aborto espontáneo al final del primer trimestre y sin signos de RD en ese momento en AO. En el segundo embarazo, mostró una evolución a RDNP grado moderado en OD en el tercer trimestre, sin modificarse en todo momento el nivel del OI. En el post-parto se recuperó por completo de sus lesiones. Como ya se comentó anteriormente, la falta de paralelismo en ambas gestaciones podría deberse a la escasez de tiempo por finalización prematura del primer embarazo, al “infra-diagnóstico” por falta de AFG de la paciente o simplemente a que una gestación no es igual que otra.

Del total de pacientes fumadoras que empeoran, más de la mitad abandonan la práctica gracias a las recomendaciones de la Unidad Hospitalaria de Diabetes y Embarazo. En este grupo de pacientes, el 80% de las diabéticas que fumaban antes de la gestación mejoran los signos de RD tras el parto, coincidiendo con el 100% de las pacientes que continúan fumando a pesar de todo. Aunque son indiscutibles los efectos perjudiciales que la nicotina lleva a cabo en el conjunto madre-feto, en relación a la RD no se han evidenciado consecuencias nocivas en la investigación. Quizás el poder que ejerce el tabaco sobre la autorregulación del diámetro de los vasos retinianos pueda tener alguna relación [127].

Se registraron 2 casos de pacientes diabéticas hipertensas, no mejorando la RD en el 50% del total de hipertensas, frente a otro 50% de los casos en el que sí mejoró la retinopatía.

Al igual que en el total de la muestra estudiada de pacientes diabéticas gestantes, el subgrupo con progresión de la RD presenta pluripatologías en un alto porcentaje, exactamente el 26.3%. Epilepsia, psoriasis, asma, adenoma tiroideo, bocio multinodular, infección por el virus de la hepatitis C o incluso un infarto agudo de miocardio son las patologías que se registraron en las 5 pacientes. En el mismo

porcentaje, cercano al 80%, tanto de las pacientes con DM aislada como con asociaciones disminuyó el grado de RD tras el parto.

La mediana de la duración de la DM en el grupo con evolución favorable de la RD fue similar al que no varió; 14 y 12 años respectivamente.

El control del peso debe ser exhaustivo en las pacientes diabéticas y especialmente durante la gravidez, período en el que se gana peso con gran facilidad. El peso antes del embarazo era prácticamente el mismo en los subgrupos con y sin mejora de la RD (medianas comprendidas entre 60 y 64.25 kg); por otro lado, el aumento de peso al final de la gestación en ambos grupos estaba alrededor de los 12 Kg. Pero el dato que realmente revela obesidad es el IMC, que muestra una mediana y Percentil <sub>75</sub> en el rango de sobrepeso o muy próximos en ambos grupos, aumentando la probabilidad de sufrir otras patologías por parte de estas pacientes.

El 21% de las pacientes seguidas en el post-parto eran hipotiroideas, mejorando la RD tras el alumbramiento en todas ellas. Asimismo, en el único caso registrado con Ac antitiroideos también disminuyó el nivel de retinopatía. Este hallazgo, aunque con bajo tamaño muestral, concuerda con la asociación rozando los límites de la significación estadística observada entre la presencia de Ac antitiroideos y la no progresión de la RD durante el embarazo. A pesar de esto, para poder obtener conclusiones más fiables acerca del posible poder protector de los Ac a nivel ocular debería disponerse de un mayor tamaño muestral. La TSH en los grupos con y sin mejora de la RD post-parto presentaba una mediana similar, de 1.79 y 1.41  $\mu\text{U/ml}$ .

En líneas generales, la HbA<sub>1c</sub> tanto en el inicio de la gestación como en cada uno de los trimestres, muestra medianas menores en el grupo en el que mejora la RD tras el alumbramiento frente al que no mejora, aunque con valores muy parecidos. Con una muestra de mayor tamaño sería más evidente el efecto positivo de la consecución de un correcto control glucémico en pacientes con DM.

La MAU no presenta diferencias en los 6 primeros meses de embarazo, observándose un ascenso importante en el tercer trimestre en el grupo en el que no mejora la RD tras el parto. También se observó en el total de pacientes con progresión de la RD una MAU más elevada en el tercer trimestre respecto al subgrupo de pacientes en las que no se modificó la retinopatía. Si bien es cierto que es un conjunto reducido de pacientes, parece que la nefropatía diabética y por tanto la MAU, podrían esgrimirse como indicadores de empeoramiento de RD durante el embarazo y de no mejora tras el parto. Al fin y al cabo, la nefropatía y la retinopatía no son más que complicaciones de la DM, ambas secundarias a una glucemia descontrolada y cursan paralelas en cierto modo.

La mayor parte de la muestra seguida post-parto eran diabéticas tipo 1; un 84.6% de ellas presentaron una recuperación parcial o total de la RD junto con el 83.3% de las diabéticas tipo 2.

En relación al tratamiento hipoglucemiante, 1 caso sólo requirió dieta, no siendo necesario en ningún caso recurrir a los AD. Sólo 4 pacientes tomaban insulinas humanas, perteneciendo todas al grupo con una correcta evolución de la RD tras el alumbramiento: en 1 caso la paciente controlaba su glucemia con insulina cristalina únicamente y en 3 casos disponían de NPH, aunque no de forma aislada, sino combinada con análogos de la insulina. El 89.5% de las pacientes utilizaban análogos de la insulina y más de la mitad de las pacientes (63%) tomaban insulina lispro.

A pesar de que la cifra de complicaciones obstétricas era bastante elevada en el total de la muestra estudiada, los resultados fueron aún más desalentadores si cabe en el grupo con progresión de la RD. Se registraron un 5% de abortos, antecedentes personales de abortos previos en un 26%, macrosomías en el 31% de los casos, hidramnios en el 21%, embarazos gemelares en el 5% de las gestaciones y el 21% de las mujeres sufrieron preeclampsia o eclampsia. No hubo ningún caso con cromosomopatías en el total de las 19 gestantes.

Sin llegar a realizar ninguna comparación estadística, los grupos con y sin mejora de la RD tras el parto mostraron unos valores de edad gestacional, peso y talla del recién

nacido muy similares. Tampoco las medidas del DBP, CA y LF en el 2º y 3º trimestre de gestación mostraron grandes diferencias en los respectivos grupos. El test de Apgar al minuto y a los 5 minutos, como indicador del bienestar del recién nacido, fue semejante en los conjuntos de pacientes sin evolución y con mejoría de la RD. La mediana de la semana de comienzo del estudio en las pacientes, oscilaba entre la 6ª y la 10ª semana de gestación.

El porcentaje de patologías fetales detectado en el subgrupo de las 19 pacientes seguidas en el post-parto coincide con el del total de las 100 pacientes, el 21% exactamente. Síndrome de regresión caudal, situs inverso, comunicación interventricular, pie zambo, neumomediastino, hipertensión pulmonar y un quiste del plexo coroideo fueron las anomalías registradas.

En relación a la finalización de la gestación, el índice de prematuridad fue mayor entre las pacientes con una evolución negativa de la RD durante la gestación (37%) que en el total de la muestra (26%).

El 68.4% de las pacientes seguidas en el post-parto requirieron una cesárea en el momento de finalizar la gestación, casi duplicando el porcentaje de la población inicial (37%). No es difícil pensar que cuantas más complicaciones presente un embarazo, más riesgo tendrá de empeorar la RD y de sufrir una cesárea.

Más de la mitad de las pacientes eran primigestas, concretamente el 52.6%. Sólo existía una paciente con 4 hijos; dicha gestante experimentó una recuperación parcial de la RD tras el 5º embarazo.

Si bien el 36.3% de los recién nacidos de pacientes con DPG presentaron complicaciones en el momento del nacimiento, un porcentaje aún mayor sucedió en los neonatos de madres con empeoramiento de la RD, exactamente en el 44.4%.

Por último, a través de registros ecocardiográficos se diagnosticaron defectos en el tabique interventricular en el 21% de los casos. Prácticamente no hubo diferencias con

el total de la muestra y al igual que en ésta, se detectaron más hipertrofias que adelgazamientos (75% vs. 25%).

## **7. CONCLUSIONES.**



## **7.1 Evolución de la retinopatía diabética y el edema macular durante el embarazo.**

La salud visual de las pacientes diabéticas pregestacionales estudiadas al inicio y durante todo el embarazo es óptima, con: una mejor AV corregida estable, sin alteraciones de la MOI, anomalías de la MOE en un 10% de los casos, valores de PIO dentro de los límites de la normalidad, un 4% de los casos presentan cataratas (un 2% de las gestantes ya habían sido operadas previamente) y diagnosticándose mediante oftalmoscopia patologías diferentes a la RD/EMD en el 20% de las pacientes.

Existe una predisposición a acrecentarse los casos de sequedad ocular conforme avanza la gestación. Las modificaciones que experimenta la córnea durante la gravidez, y que desaparecen paulatinamente durante el post-parto, podrían afectar a la estabilidad de la lágrima y explicar este fenómeno.

El porcentaje de empeoramiento de la RD durante el embarazo es del 19%, evolucionando la mayoría de los casos en el inicio del tercer trimestre.

Cerca del 90% de las mujeres diabéticas no presentan signos evidentes de RD en el momento de iniciar la gestación, sin registrarse ningún caso de RDP durante la gravidez. Estos dos datos favorables así como la amplia diferencia encontrada con los porcentajes de empeoramiento de algunos estudios podría deberse, entre otras razones, a que los cuidados endocrinológicos y oftalmológicos en mujeres diabéticas han mejorado de manera exponencial en las últimas décadas en nuestro medio y al estricto control llevado a cabo por la Unidad Hospitalaria de Diabetes y Embarazo.

El porcentaje de empeoramiento de EMD es del 1%. La HTA, una nefropatía diabética avanzada y la inestabilidad de la glucemia, podrían justificar la pésima evolución de la RD y el EMD en esta paciente, independientemente de que se hubiera iniciado simultáneamente una gestación.

## **7.2 Indicadores de riesgo de progresión de retinopatía diabética durante la gestación.**

El grado de RD basal y en cada trimestre, la HbA<sub>1c</sub> al inicio del embarazo y trimestral, la MAU en el tercer trimestre, la presencia de hidramnios y la necesidad de cesárea han resultado indicadores de riesgo de progresión de la RD durante la gestación tras el estudio estadístico.

No presentar lesiones de RD tanto al inicio, como durante la gestación influye de manera positiva, protegiendo a la paciente durante el embarazo del efecto nocivo que la diabetes puede ejercer en el ojo. Por el contrario, el que exista algún grado de RD al comienzo de la gestación y durante el período de gravidez, incrementa la posibilidad de una mala evolución oftalmológica. Por esta razón, debe tratarse rápidamente una RDNP con CAR o una RDP, preferiblemente antes del embarazo o bien durante éste, ya que las posibilidades de progresión a lo largo de los 9 meses son elevadas.

Cuanto mayor sea el valor de la HbA<sub>1c</sub> y, por lo tanto, peor sea el control glucémico de la gestante, tanto en el inicio de la gestación como en cada uno de los trimestres, mayor será la posibilidad de apreciar progresión en la RD durante el embarazo. Esta asociación es más fuerte al inicio de la gestación y en el primer trimestre. Decidir el valor límite de glucosa en sangre durante el embarazo es complicado, debiendo tener especial cuidado con las hipoglucemias, frecuentes ya de por sí durante la gestación, en un intento por alejarse de los niveles de hiperglucemia.

Los niveles altos de MAU, además de indicar la presencia de nefropatía diabética, denotan la afectación del endotelio en diversos órganos y sistemas del organismo por una DM de larga evolución y mal controlada. Todo esto, podría explicar que la MAU elevada en el tercer trimestre sea un factor de riesgo de progresión de la RD durante el embarazo, al ser ésta última una microangiopatía.

Las pacientes que cursan con hidramnios presentan una mayor tendencia a empeorar su RD durante la gestación que las que no lo experimentan. A pesar de este resultado

estadístico, probablemente no se deba inferir una relación de causalidad, pudiendo ser los múltiples problemas asociados a estos embarazos, sesgos por factor de confusión.

Las pacientes que dieron a luz por vía vaginal muestran una menor progresión de la RD durante el embarazo frente a las que requieren una cesárea. Probablemente esta asociación entre cesárea y progresión de la RD se deba a que en embarazos con una glucemia descontrolada, sea más frecuente diagnosticar complicaciones médicas en la madre y el feto, entre otras la RD y la macrosomía, con el consecuente incremento del índice de cesáreas.

Por el contrario, no se ha encontrado asociación entre la progresión de la RD durante el embarazo y el resto de variables, tales como: edad de la gestante, tabaquismo, HTA pregestacional, existencia de pluripatologías, IMC y peso al inicio del embarazo, afectación tiroidea, tipo de DM, tratamiento hipoglucemiante, abortos, cromosomopatía, macrosomía, embarazo gemelar, preeclampsia/eclampsia, prematuridad, muerte anteparto, patologías fetales detectadas por ecografía, valores procedentes de la biometría fetal, semana gestacional de inicio del estudio, edad gestacional en el momento del nacimiento, peso y talla del recién nacido, multiparidad, complicaciones en el momento del nacimiento, test de Apgar y defectos en el tabique interventricular detectados mediante registros ecocardiográficos. Asimismo, al no registrarse los niveles exactos de TA sistólica y diastólica de las gestantes, no se puede aseverar que realmente no influya la HTA sobre la microangiopatía diabética.

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la DM, el aumento de peso en las embarazadas durante las 40 semanas y la existencia de Ac antitiroideos rozan los niveles de la significación estadística. Sería necesario un tamaño muestral mayor para poder llegar a conclusiones fiables. Es posible que, en relación a la RD, alcance una mayor importancia no aumentar de peso de manera desmesurada durante el embarazo que el iniciar la gestación con un IMC aceptable.

En las pacientes que resultaron embarazadas más de una vez a lo largo del estudio, el curso de la RD en la primera gestación parece que puede ayudar a predecir cómo evolucionará la siguiente.

### **7.3 Evolución de la retinopatía diabética y el edema macular tras el parto. Características de las pacientes con progresión durante el embarazo.**

El porcentaje de mejoría de la RD en los 6 primeros meses post-parto es del 84.2%. La mayoría de las gestantes que muestran mejoría lo hacen durante los 3 primeros meses post-parto.

Ni el GEDE ni la ADA han protocolizado aún el seguimiento médico ocular en pacientes con DPG tras el parto. Dado que el 84.2% de ellas mejoran y la mayoría lo hacen en los 3 primeros meses, con 2 revisiones programadas a los 3 y 6 meses sería suficiente, con excepciones según la gravedad observada.

Continúa observándose una tendencia a mejorar con mayor facilidad durante el post-parto inmediato en aquellas pacientes con un menor nivel de RD a lo largo del embarazo, frente a mujeres con grados mayores de RD, aunque el tamaño muestral no permite realizar comparaciones estadísticas.

El único caso de EMD detectado durante el embarazo, no experimenta variación alguna en los 6 primeros meses tras el alumbramiento. La estabilidad en la afectación macular ocurre en paralelo a la permanencia del grado de RD adquirido durante el embarazo. En esta paciente coexisten gran cantidad de variables clínicas negativas, que podrían explicar la falta de recuperación oftalmológica.

La AV de la mayoría de las pacientes fue aceptable a lo largo de los 6 primeros meses post-parto. Los casos en los que se registra una baja visión son debidos a cataratas subcapsulares posteriores o por EMD surgido durante la gestación.

Si bien se observa una tendencia a acrecentarse los casos de sequedad ocular conforme avanza la gestación, se detecta una predisposición a mejorar el BUT conforme avanzan las semanas tras el parto. La desaparición paulatina durante el post-parto de las modificaciones que experimenta la córnea durante la gravidez y que pueden afectar a la estabilidad de la película lagrimal podría explicar este hecho.

Sólo una paciente del total de mujeres seguidas post-parto resulta embarazada más de una vez a lo largo de los 4 años que dura la recogida de datos. La falta de paralelismo en el curso de la RD materna en las dos gestaciones podría explicarse por la escasez de tiempo debido a la finalización prematura del primer embarazo, al “infra-diagnóstico” por falta de AFG de la paciente o simplemente a que una gestación no es igual que otra.

En el único caso registrado post-parto con Ac antitiroideos positivos existe una mejora del nivel de retinopatía tras el alumbramiento. Este hallazgo, aunque con un bajo tamaño muestral, concuerda con la asociación rozando los límites de la significación estadística observada entre la presencia de Ac antitiroideos y la no progresión de la RD durante el embarazo.

En general, la HbA<sub>1c</sub> presenta medianas menores en el grupo en el que mejora la RD tras el alumbramiento frente al que no mejora, tanto en el inicio de la gestación como en cada uno de los trimestres, aunque con valores muy parecidos. Con una muestra de mayor tamaño sería más evidente el efecto positivo de la consecución de un correcto control glucémico en pacientes con DM.

Al igual que se observa en las pacientes con progresión de la RD durante la gestación, en el grupo de mujeres sin mejora de la RD tras el parto, la MAU presenta un ascenso importante en el tercer trimestre. Aunque el conjunto de pacientes seguido post-parto es reducido, parece que la nefropatía diabética y por tanto la MAU, podrían ser no sólo factores de riesgo de empeoramiento de RD durante el embarazo, sino también indicadores de no mejora tras el parto.

Los porcentajes de complicaciones obstétricas y neonatales, indicaciones de cesárea y prematuridad son superiores en el subgrupo con empeoramiento durante la gestación que en el total de pacientes diabéticas pregestacionales. En principio sería razonable pensar que, cuantas más complicaciones presente un embarazo, mayor sea el riesgo de empeorar la RD y de que el parto sea antes de término y mediante cesárea.

## **APÉNDICE A: LISTA DE TABLAS**



TABLA 1: Criterios diagnósticos de DM [6].	15
TABLA 2: Resumen de la clasificación etiológica de la diabetes según la ADA [7].	18
TABLA 3: Indicaciones de screening de DM [11].	20
TABLA 4: Valores de glucemia recomendados para adultos con DM [13].	22
TABLA 5: Características farmacocinéticas de las insulinas [7].	25
TABLA 6: Clasificación de los antidiabéticos [15].	27
TABLA 7: Clasificación de las intervenciones sanitarias para la diabetes según su impacto sanitario [22].	34
TABLA 8: Situaciones que harían desaconsejable la gestación según el GEDE [3].	39
TABLA 9: Umbral de glucemia para la prevención de complicaciones fetales en embarazos de pacientes diabéticas [28].	42
TABLA 10: Control metabólico recomendado para la DM durante la gestación según el GEDE [3].	44
TABLA 11: Factores de riesgo de malformaciones fetales [3].	44
TABLA 12: Clasificación de riesgos reproductivos de los fármacos según la FDA [33].	47
TABLA 13: Información disponible sobre la teratogenicidad de los análogos de la insulina.	51
TABLA 14: Escala final de gravedad del ETDRS [85].	63
TABLA 15: Escala final de gravedad del ETDRS. Clasificación del EMD [85].	64
TABLA 16: Clasificación clínica internacional de la RD [86].	64
TABLA 17: Clasificación clínica internacional de la RD. Gravedad del EMD [86].	65
TABLA 18: Exámenes oftalmológicos recomendados por la ADA (2004) [90].	67
TABLA 19: Indicaciones principales de vitrectomía en la RD.	69
TABLA 20: PVG a los 2 y 4 años, según el grado de RD y el tratamiento asignado.	72
TABLA 21: Aplicaciones a la práctica clínica de los hallazgos del DRS.	73
TABLA 22: Aplicaciones a la práctica clínica de los hallazgos del ETDRS.	76
TABLA 23: Espectro de casos del DRVS en los que la vitrectomía precoz es recomendable [98].	78
TABLA 24: Propiedades de los análogos de la insulina [136].	106
TABLA 25: Esquema de los estudios sobre insulina lispro y RD en el embarazo [24].	109
TABLA 26: Criterios para la ILE según el GEDE [3].	118
TABLA 27: Recomendaciones para el seguimiento de embarazadas con RD [73].	120
TABLA 28: Objetivos en el control metabólico [3].	135
TABLA 29: Determinaciones analíticas en gestantes diabéticas recomendadas por el GEDE [3].	140
TABLA 30: Características generales recogidas en el estudio.	144
TABLA 31: Características endocrinológicas recogidas en el estudio.	145
TABLA 32: Características obstétricas recogidas en el estudio.	146
TABLA 33: Características oftalmológicas recogidas en el estudio.	147
TABLA 34: AV* en cada trimestre de gestación en pacientes diabéticas pregestacionales.	153
TABLA 35: Distribución de las pacientes con AV igual a 1 en los 3 trimestres de gestación.	154
TABLA 36: Alteraciones en la MOE y MOI en pacientes diabéticas pregestacionales.	154

TABLA 37: Alteraciones observadas en la exploración del polo anterior en pacientes diabéticas pregestacionales.....	155
TABLA 38: Valores de PIO en cada trimestre de gestación en pacientes diabéticas pregestacionales. ....	156
TABLA 39: Distribución de los tiempos de rotura de la película lagrimal anómalos en cada trimestre del embarazo en pacientes diabéticas pregestacionales. ....	157
TABLA 40: Descripción de las alteraciones oftalmológicas detectadas durante la anamnesis y exploración en las pacientes diabéticas pregestacionales. ....	157
TABLA 41: Porcentajes de progresión de RD durante la gestación en pacientes diabéticas pregestacionales.....	158
TABLA 42: Descripción del grado de RD durante el primer trimestre de gestación en pacientes diabéticas pregestacionales.....	159
TABLA 43: Descripción del grado de RD durante el segundo trimestre de gestación en pacientes diabéticas pregestacionales. ....	159
TABLA 44: Descripción del grado de RD durante el tercer trimestre de gestación en pacientes diabéticas pregestacionales.....	160
TABLA 45: Descripción pormenorizada y trimestral de la evolución de la RD en las pacientes diabéticas pregestacionales que mostraron un empeoramiento ocular. ....	163
TABLA 46: Distribución del momento de progresión de la RD en las pacientes diabéticas pregestacionales.....	164
TABLA 47: Porcentajes de progresión de RD durante el embarazo en función del grado basal de RD en OD. ....	165
TABLA 48: Porcentajes de progresión de RD durante el embarazo en función del grado basal de RD en OI.....	165
TABLA 49: Porcentajes de progresión de RD durante el embarazo en función del grado de RD en OD en el 2º trimestre.....	166
TABLA 50: Porcentajes de progresión de RD durante el embarazo en función del grado de RD en OI en el 2º trimestre.....	167
TABLA 51: Porcentajes de progresión de RD durante el embarazo en función del grado de RD en OD en el 3 <sup>er</sup> trimestre. ....	167
TABLA 52: Porcentajes de progresión de RD durante el embarazo en función del grado de RD en OI en el 3 <sup>er</sup> trimestre. ....	168
TABLA 53: Progresión del EMD durante la gestación en pacientes diabéticas pregestacionales.....	168
TABLA 54: Descripción del grado de EMD durante el primer trimestre de gestación en pacientes diabéticas pregestacionales. ....	174
TABLA 55: Descripción del grado de EMD durante el segundo trimestre de gestación en pacientes diabéticas pregestacionales. ....	174
TABLA 56: Descripción del grado de EMD durante el tercer trimestre de gestación en pacientes diabéticas pregestacionales. ....	174

TABLA 57: Características generales recogidas durante el estudio en el total de pacientes diabéticas pregestacionales, clasificadas según empeore o no la RD durante el embarazo. ....	176
TABLA 58: Espectro de antecedentes personales relevantes en el total de pacientes diabéticas pregestacionales y clasificados en subgrupos, según progrese o no la RD durante el embarazo. ....	177
TABLA 59: Características endocrinológicas recogidas en el estudio en la muestra de pacientes diabéticas pregestacionales y clasificadas según progrese o no la RD durante el embarazo. ....	180
TABLA 60: Distribución del tipo de DM en el total de pacientes diabéticas pregestacionales, clasificando la muestra según progrese o no la RD durante el embarazo. ....	181
TABLA 61: Distribución de los diferentes tipos de tratamiento hipoglucemiante en el total de pacientes diabéticas pregestacionales durante el embarazo y subdivididos en función de la existencia o no de progresión de la RD durante la gestación. ....	182
TABLA 62: Características obstétricas recogidas en el estudio en el grupo de pacientes diabéticas pregestacionales y clasificadas según progrese o no la RD en el embarazo. ....	184
TABLA 63: Distribución de los casos de cromosomopatía en el total de pacientes diabéticas pregestacionales y en función de la existencia o no de progresión de la RD durante el embarazo. ....	185
TABLA 64: Espectro de patologías fetales en el total de pacientes diabéticas pregestacionales. ....	186
TABLA 65: Distribución del modo de finalización de la gestación en el total de pacientes diabéticas pregestacionales y en los subgrupos según empeore o no la RD durante el embarazo. ....	187
TABLA 66: Distribución de la modalidad de parto en el total de pacientes diabéticas pregestacionales y en los subgrupos según empeore o no la RD durante el embarazo. ....	187
TABLA 67: Paridad en la muestra de pacientes diabéticas pregestacionales. ....	188
TABLA 68: Distribución de complicaciones neonatales en pacientes diabéticas pregestacionales, en el total de la muestra y en los subgrupos. ....	189
TABLA 69: Defectos en tabique interventricular observados mediante ecocardiografía en el grupo de pacientes diabéticas pregestacionales y en los subgrupos según empeore o no la RD durante las 40 semanas de gestación. ....	189
TABLA 70: AV* a los 3 y 6 meses post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que mostraron progresión de la enfermedad durante el embarazo. ....	191
TABLA 71: Alteraciones en la MOE y MOI a los 3 y 6 meses post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que mostraron progresión de la enfermedad durante el embarazo. ....	191
TABLA 72: Alteraciones observadas en la exploración del polo anterior a los 3 y 6 meses post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que mostraron progresión de la enfermedad durante el embarazo. ....	192
TABLA 73: Valores de PIO a los 3 y 6 meses post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que mostraron progresión de la enfermedad durante el embarazo. ....	193
TABLA 74: Distribución de los tiempos de rotura de la película lagrimal anómalos a los 3 y 6 meses post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que mostraron progresión de la enfermedad durante el embarazo. ....	193

TABLA 75: Descripción de las alteraciones oftalmológicas detectadas durante la anamnesis y exploración en las pacientes diabéticas pregestacionales en las que se observó un empeoramiento de la RD o EM durante la gestación. ....	194
TABLA 76: Porcentajes de mejoría de RD durante los 6 primeros meses post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales en las que se observó un empeoramiento de la RD o EM durante la gestación. <sup>(b)</sup> : número absoluto (porcentaje). ....	195
TABLA 77: Descripción del grado de RD a los 3 meses post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales en las que se observó un empeoramiento de la RD o EM durante la gestación. ....	195
TABLA 78: Descripción del grado de RD a los 6 meses post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales en las que se observó un empeoramiento de la RD o EM durante la gestación. ....	196
TABLA 79: Descripción pormenorizada y trimestral, incluyendo el período post-parto, del grado de RD en las pacientes diabéticas pregestacionales que mostraron un empeoramiento ocular durante la gestación. ....	197
TABLA 80: Distribución del momento de recuperación de la RD en las pacientes diabéticas pregestacionales que experimentaron un empeoramiento de la RD durante el embarazo. ....	198
TABLA 81: Porcentajes de recuperación de la RD OD en el post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que experimentaron un empeoramiento de la RD durante el embarazo, clasificados en función del grado de enfermedad retiniana que presentaban en el primer trimestre de gestación. ....	199
TABLA 82: Porcentajes de recuperación de la RD OI en el post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que experimentaron un empeoramiento de la RD durante el embarazo, clasificados en función del grado de enfermedad retiniana que presentaban en el primer trimestre de gestación. ....	199
TABLA 83: Porcentajes de recuperación de la RD OD en el post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que experimentaron un empeoramiento de la RD durante el embarazo, clasificados en función del grado de enfermedad retiniana que presentaban en el segundo trimestre de gestación. ....	200
TABLA 84: Porcentajes de recuperación de la RD OI en el post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que experimentaron un empeoramiento de la RD durante el embarazo, clasificados en función del grado de enfermedad retiniana que presentaban en el segundo trimestre de gestación. ....	200
TABLA 85: Porcentajes de recuperación de la RD OD en el post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que experimentaron un empeoramiento de la RD durante el embarazo, clasificados en función del grado de enfermedad retiniana que presentaban en el tercer trimestre de gestación. ....	201
TABLA 86: Porcentajes de recuperación de la RD OI en el post-parto en las pacientes diabéticas pregestacionales que experimentaron un empeoramiento de la RD durante el embarazo, clasificados en función del grado de enfermedad retiniana que presentaban en el tercer trimestre de gestación. ....	201
TABLA 87: Descripción pormenorizada y trimestral, incluyendo el período post-parto, del grado de EMD en la paciente diabética pregestacional que mostró un empeoramiento macular durante la gestación (caso n° 16). ....	202
TABLA 88: Descripción del grado de EMD a los 3 meses post-parto en aquellas pacientes diabéticas pregestacionales en las que se detectó una progresión de la RD durante el embarazo. ....	202

TABLA 89: Descripción del grado de EMD a los 6 meses post-parto en aquellas pacientes diabéticas pregestacionales en las que se detectó una progresión de la RD durante el embarazo. ....	203
TABLA 90: Características generales recogidas en el estudio en el grupo de pacientes con empeoramiento durante el embarazo, clasificadas según mejoró o no la RD en el post-parto. ....	204
TABLA 91: Espectro de antecedentes personales relevantes en el total de pacientes con progresión de la RD en el embarazo, clasificados en subgrupos, según mejoró o no ésta durante el post-parto. ....	206
TABLA 92: Características endocrinológicas recogidas en el estudio en el grupo de pacientes con empeoramiento durante el embarazo, clasificadas según mejoró o no la RD en el post-parto. ....	208
TABLA 93: Distribución del tipo de DM en el grupo de pacientes con evolución de la RD durante la gestación, subdividida en función de la mejoría o no de ésta en el post-parto inmediato. ....	209
TABLA 94: Distribución de los diferentes tipos de tratamiento hipoglucemiante en el grupo de pacientes con evolución de la RD durante la gestación, clasificados según mejoró el grado de RD tras el parto. ...	210
TABLA 95: Características obstétricas recogidas en el estudio en el grupo de pacientes con empeoramiento durante el embarazo, clasificadas según mejoró o no la RD en el post-parto. ....	211
TABLA 96: Espectro de patologías fetales en el total de pacientes con progresión de la RD en el embarazo, clasificados en subgrupos, según mejoró o no ésta durante el post-parto. ....	213
TABLA 97: Distribución del modo de finalización de la gestación en el grupo de pacientes con evolución de la RD durante la gestación y según subgrupos. ....	214
TABLA 98: Distribución de la modalidad de parto en el grupo de pacientes con evolución de la RD durante la gestación y según subgrupos. ....	214
TABLA 99: Paridad en el grupo de pacientes con evolución de la RD durante la gestación. Datos expresados en función de la existencia o no de mejoría de la RD en el post-parto inmediato. ....	215
TABLA 100: Conjunto de complicaciones neonatales en el grupo de pacientes con evolución de la RD durante la gestación, dividido en subgrupos. ....	215
TABLA 101: Defectos en tabique interventricular observados mediante ecocardiografía en el grupo de pacientes con evolución de la RD durante la gestación. Datos expresados en función de la existencia o no de mejoría de la RD en el post-parto inmediato. ....	216



## **APÉNDICE B: LISTA DE FIGURAS**



FIGURA 1: Esquema del método seguido en el DRS.....	72
FIGURA 2: Esquema del método seguido en el ETDRS.....	75
FIGURA 3: Esquema del método seguido en el DRVS.....	79
FIGURA 4: Esquema del método seguido en el DCCT.....	82
FIGURA 5: Esquema del método seguido en el UKPDS. ....	84
FIGURA 6: Esquema del método seguido en el Estudio de Kumamoto.....	88
FIGURA 7: Esquema del método en VA CSDM.....	90
FIGURA 8: Esquema del método en The Diabetes Prevention Program.....	92
FIGURA 9: La inflamación en la RD. ....	103
FIGURA 10: Papel del IGF-1 en la RD. ....	125
FIGURA 11: Consentimiento informado para el tratamiento con análogos de la insulina durante la gestación.....	136
FIGURA 12. Gráfica de sensor de glucemia de 48 horas.....	137
FIGURA 13. Informe de autoanálisis de glucemia capilar mediante reflectómetro.....	138
FIGURA 14. Informe perteneciente a un sensor de glucemia de 48 horas. ....	139
FIGURA 15: Cataratas con componente cortical posterior grado 5 según la LOCS III* y polar anterior en una de las pacientes. * Lens Opacities Classification System III (Sistema de Clasificación de Opacidades de Cristalino versión III) [161].....	156
FIGURA 16: Hipoplasia congénita del nervio óptico izquierdo en una de las pacientes.....	158
FIGURA 17: Microaneurismas señalados con flechas en un caso de RDNP leve. ....	160
FIGURA 18: Microaneurismas, hemorragias (señaladas con flechas) y exudados blandos en una de las pacientes con RDNP grave.....	161
FIGURA 19: Microaneurismas, hemorragias, exudados blandos y arrosariamiento venoso en una paciente con RDNP grave. ....	161
FIGURA 20: EMD grado leve en una de las pacientes en el primer trimestre de gestación. ....	169
FIGURA 21: EMD grado moderado OD y leve en OI en el segundo trimestre de gestación en la paciente de la figura 20.....	169
FIGURA 22: OCT OD de un caso con EMD grado moderado, mostrando engrosamiento retiniano y ED cerca del centro de la mácula, pero sin involucrarlo. ....	170
FIGURA 23: OCT OI en un caso con EMD grado leve, presentando engrosamiento retiniano y ED en polo posterior, pero distantes del centro de la mácula.....	171
FIGURA 24: OCT OD de un caso con EMD grave en el tercer trimestre, que revela una imagen tridimensional del engrosamiento macular tipo esponja asociado a quístico [162].....	172
FIGURA 25: OCT OI de un caso de EMD leve con imagen tridimensional del engrosamiento macular distante del centro de la mácula. ....	173



## **APÉNDICE C: BIBLIOGRAFÍA POR ORDEN DE APARICIÓN.**



1. Lafuente M. Retinopatía Diabética. Madrid: Alcandora Publicidad; 2005.
2. Bonafonte S, García CA. Retinopatía diabética. 2ª edición; Madrid: Elsevier; 2006.
3. Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo (3ª edición). Av Diabetol 2006; 22: 73-87.
4. Imbergamo MP, Amato MC, Sciortino G, Gambina M, Accidenti M, Criscimanna A, Giordano C, Galluzzo A. Use of glargine in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a case-control study. Clin Ther 2008; 30: 1476-1484.
5. Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ, Greenwood RH, Heyburn PJ, Glenn A. Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in Type 1 diabetes. Diabet Med 2001; 18: 573-577.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes-2010. Diabetes Care 2010; 33: S11-S61.
7. Lecumberri B. Diabetes: impacto sanitario, prevención, diagnóstico y tratamiento. En: Cuadernos multidisciplinares de Diabetes. Madrid: Saned; 2002: 3-24.
8. Moreno B. Verdades y mentiras sobre la obesidad. Madrid: Planeta; 2005.
9. Pulido JS. Requisitos en Oftalmología. Retina, coroides y vítreo. Madrid: Elsevier; 2002.
10. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, Stengard J, Kesäniemi YA. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. Diabetologia 1992; 35:1060-1067.
11. Ceballos R, Gómez FJ, López MA, Nuevo EA. Diabetes mellitus: concepto, clasificación y diagnóstico. En: Ceballos R. Novedades en diabetes: Atención integral y tratamiento. 3ª edición; Alcalá La Real: Formación Alcalá; 2005: 11-36.
12. Ceballos R, Antequera F. Tratamiento con insulina. En: Ceballos R. Novedades en diabetes: Atención integral y tratamiento. 3ª edición; Alcalá La Real: Formación Alcalá; 2005; 101-134.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes-2008. Diabetes Care 2008; 31: S12-S54.

14. Jermendy G, Farkas K, Nádas J, Daróczy A, Péterfai E. Practical aspects of measuring microalbuminuria in diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab* 2001; 14: 195-200.
15. Del Olmo E, Carrillo M, Aguilera S. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008; 32: 1-16.
16. Ceballos R, Gómez FJ, Nuevo EA, López MA. Antidiabéticos orales. En: Ceballos R. *Novedades en diabetes: Atención integral y tratamiento*. 3ª edición; Alcalá La Real: Formación Alcalá; 2005: 77-100.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991; 34: 877-890.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
20. Martínez A. Nefropatía diabética: detención, prevención y tratamiento. En: *Cuadernos multidisciplinares de Diabetes*. Madrid: Saned; 2002: 55-81.
21. Latorre J. Pie diabético. En: *Cuadernos multidisciplinares de Diabetes*. Madrid: Saned; 2002: 83-107.
22. Klonoff DC, Schwartz DM. An economic analysis of interventions for diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 390-404.
23. Pettitt DJ, Ospina P, Howard C, Zisser H, Jovanovic L. Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2007; 24: 1129-1135.
24. Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: are insulin analogs a new tool? *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 241-252.
25. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A. The Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Maternal glycemic control

- and hypoglycemia in type 1 Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care* 2007; 30: 771-776.
26. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, Aarons JH. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 103-111.
  27. Nielsen LR, Ekbom P, Damm P, Glumer C, Frandsen MM, Jensen DM, Mathiesen ER. HbA<sub>1c</sub> levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care* 2004; 27: 1200-1201.
  28. Langer O. Is normoglycemia the correct threshold to prevent complications in the pregnant diabetic patients? *Diabetes Rev* 1996; 4: 2-10.
  29. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah POD, Platt MJ, Stanisstreet M, Van Velszen D, Walkinshaw S. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *Br Med J* 1997; 315: 275-278.
  30. Aydin Y, Berker D, Direktör N, Ustün I, Tütüncü YA, Isik S, Delibasi T, Guler S. Is insulin lispro safe in pregnant women: Does it cause any adverse outcomes on infants or mothers? *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80: 444-448.
  31. Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *Q J Med* 2001; 94: 255-260.
  32. Allen VM, Armson BA, Wilson RD, Allen VM, Blight C, Gagnon A, Johnson JA, Langlois S, Summers A, Wyatt P, Farine D, Armson BA, Crane J, Delisle MF, Keenan-Lindsay L, Morin V, Schneider CE, Van Aerde J. Society of Obstetricians and Gynecologist of Canada. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 927-944.
  33. Abad FJ, Pons J, Micó M, Casterá DE, Bellés MD, Sánchez A. Categorías de riesgo de los medicamentos utilizados durante el embarazo: Guía rápida de consulta. *FAP* 2005; 3: 49-61.
  34. Ho F, Liew CF, Cunanan EC, Lee KO. Oral hypoglycaemic agents for diabetes in pregnancy - An appraisal of the current evidence for oral anti-diabetic drug use in pregnancy. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 672-678.
  35. Diamond TD, Kormas N. Possible fetal effect of insulin lispro. *N Engl J Med* 1997; 337: 1009-1010.

36. Garg SK, Frias JP, Anil S, Gottlieb PA, MacKenzie T, Jackson WE. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes: glycaemic control and maternal and fetal outcomes. *Endocr Pract* 2003; 9: 187-193.
37. Hofmann T, Horstmann G, Stammberger I. Evaluation of the reproductive toxicity and embryotoxicity of insulin glargine (LANTUS) in rats and rabbits. *Int J Toxicol* 2002; 21: 181-189.
38. Stammberger I, Bube A, Durchfeld-Meyer B, Donaubaue H, Troschau G. Evaluation of the carcinogenic potential of insulin glargine (LANTUS) in rats and mice. *Int J Toxicol* 2002; 21: 171-179.
39. Devlin JT, Hothersall L, Wilkis JL. Use of insulin glargine during pregnancy in a type 1 diabetic woman. *Diabetes Care* 2002; 25: 1095-1096.
40. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Chatzianagnostou K, Cuccuru I, Ghio A, Benzi L, Del Prato S. Use of insulin glargine during the first weeks of pregnancy in five type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 2005; 28: 982-983.
41. Gallen IW, Jaap A, Roland JM, Chirayath HH. Survey of glargine use in 115 pregnant women with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 165-169.
42. Ciardullo AV, Bacchelli M, Daghio MM, Carapezzi C. Effectiveness and safety of insulin glargine in the therapy of complicated or secondary diabetes: clinical audit. *Acta Diabetol* 2006; 43: 57-60.
43. Menon RK, Cohen RM, Sperling MA, Cutfield WS, Mimouni F, Khoury JC. Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin dependent diabetes mellitus: its role in macrosomia. *N Engl J Med* 1990; 323: 309-315.
44. Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, Knie B, Portnoi G, Koren G. Transfer of insulin lispro across the human placenta. *Diabetes Care* 2003; 26: 1390-1394.
45. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, Bastyr III EJ. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1422-1427.
46. González C, Santoro S, Salzberg S, Di Girolamo G, Alvariñas J. Insulin analogue therapy in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 735-742.

47. Durnwald CP, Landon MB. A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21: 309-313.
48. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134-1138.
49. Elliot BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 807-812.
50. Notelovitz M. Sulphonylurea therapy in the treatment of the pregnant diabetic. *S Afr Med J* 1971; 45: 226-229.
51. Zucker P, Simon G. Prolonged symptomatic neonatal hypoglycemia associated with maternal chlorpropamide therapy. *Pediatrics* 1968; 42: 824-825.
52. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetics pregnancies. *Diabet Med* 2000; 17: 507-511.
53. Zarate A, Ochoa R, Hernandez M, Basurto L. Effectiveness of acarbose in the control of glucose tolerance worsening in pregnancy. *Ginecol Obstet Mex* 2000; 68: 42-45.
54. Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, Ulku C, Kesim M, Kalyoncu NI. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, glicazide and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 619-621.
55. Kalyoncu NY, Yaris F, Ulku C, Kadioglu M, Kesim M, Unsal M. A case of rosiglitazone exposure in the second trimester of pregnancy. *Reprod Toxicol* 2005; 19: 563-564.
56. Pesce A, de Santiago F. Epidemiología de la retinopatía diabética. En: Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Suárez M, Villalba SJ. *Retinopatía Diabética. Tratado médico-quirúrgico*. Madrid: Mac Line; 2006: 35-42.
57. Quiróz-Mercado H. *Retina. Diagnóstico y tratamiento*. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana; 1996.
58. Goldaracena MB, Esudero JM, Arrondo A, Villarrubia A, Aramendia B, Iturralde R. Prevalencia de Retinopatía Diabética en una población diabética registrada en atención primaria. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1998; 5: 263-268.

59. Marshall G, Garg SK, Jackson WE, Holmes DL, Chase HP. Factors influencing the onset and progression of diabetic retinopathy in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1993; 100: 1133-1139.
60. Tasman W. *Duane's Ophthalmology. Diabetes Mellitus and the eye.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
61. Hajar Ordovas CA, Moreno Montañés J, Jiménez Navascués L. Prevalencia y riesgo de pérdida de visión por retinopatía diabética en Soria. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1998; 2: 103-107.
62. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1875-1891.
63. Pastor JC. *Retinopatía diabética.* Barcelona: JIMS; 1982.
64. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Is blood pressure a predictor of the incidence and progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med* 1989; 149: 2427-2431.
65. Brown JB, Pedula KL, Summers KH. Diabetic retinopathy: contemporary prevalence in a well-controlled population. *Diabetes Care* 2003; 26: 2637-2642.
66. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
67. Hill DJ, Clemmons DR, Riley SC, Bassett N, Challis JR. Immunohistochemical localization of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins -1, -2 and -3 in human placenta and fetal membranes. *Placenta* 1993; 14: 1-12.
68. Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER. Insulin-like growth factors: studies in diabetics with and without retinopathy. *N Engl J Med* 1983; 309: 527-531.
69. Kitzmiller JL, Main E, Ward B, Theiss T, Peterson DL. Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *Diabetes Care* 1999; 22: 874-876.
70. Jovanovic L. Retinopathy risk: what is responsible? Hormones, hyperglycaemia or humalog? Response to Kitzmiller et al. *Diabetes Care* 1999; 22: 846-848.

71. Loukovaara S, Immonen I, Teramo KA, Kaaja R. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 2003; 26: 1193-1198.
72. Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE. The relationship of retinal microaneurysm counts to the 4-year progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1780-1785.
73. Schultz KL, Birnbaum AD, Goldstein DA. Ocular disease in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16: 308-314.
74. Kastelan S, Tomic M, Mrazovac V, Kastelan Z. Does maternal immune system alternation during pregnancy influence the progression of retinopathy in diabetic women? *Med Hypotheses* 2008; 71: 464-465.
75. Klein BEK, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990; 13: 34-40.
76. Calle MS, López-Guajardo L, García J, Fonseca A, Pallardo F, Martín P. Evolución de la retinopatía diabética durante el embarazo. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1997; 9: 653-658.
77. Moss SE, Klein R, Klein BE. Ocular factors in the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1994; 101: 77-83.
78. Demaría C, Antes A. Retinopatía diabética. 1ª edición; Montevideo: Oficina del Libro AEM; 1994.
79. Escolar JL, Cilveti A, Pinzón JL. La disfunción endotelial en la angiopatía diabética. El factor de crecimiento del endotelio vascular. *Endocrinología y Nutrición* 2001; 7: 198-201.
80. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: S253-S262.
81. Lafuente M. Retinopatía diabética. Enfoque endocrinológico y sistémico. Fisiopatología. En: Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Suárez M, Villalba SJ. Retinopatía Diabética. Tratado médico-quirúrgico. Madrid: Mac Line; 2006; 21-33.
82. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neuronal apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 1998; 102: 783-791.

83. Iribarren JA. Presentación clínica de la retinopatía diabética no proliferante. En: Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Suárez M, Villalba SJ. Retinopatía Diabética. Tratado médico-quirúrgico. Madrid: Mac Line; 2006; 113-126.
84. Nadal J. Presentación clínica de la retinopatía diabética proliferante. En: Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Suárez M, Villalba SJ. Retinopatía Diabética. Tratado médico-quirúrgico. Madrid: Mac Line; 2006; 127-137.
85. ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group). Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 823-833.
86. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dils D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682.
87. González F, López MI, Gómez-Ulla F, Alperi FA. La Teleoftalmología en la Retinopatía Diabética. En: Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Suárez M, Villalba SJ. Retinopatía Diabética. Tratado médico-quirúrgico. Madrid: Mac Line; 2006; 105-111.
88. Mascaró F, Mascaró F, Caminal JM. Atlas de Ecografía Ocular. Barcelona: Glosa SL; 2007.
89. Halperin LS, Olk RJ, Soubrane G, Coscas G. Safety of fluorescein angiography during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 563-566.
90. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3<sup>rd</sup>, Klein R. Retinopathy in Diabetes (for the American Diabetes Association). *Diabetes Care* 2004; 27: S84-S87.
91. Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *Br Med J* 1985; 290: 811-815.
92. Gonzales CR, Quiroz-Mercado H, Álvarez LG, Morales V. Uso de láser en retinopatía diabética. En: Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Suárez M, Villalba SJ. Retinopatía Diabética. Tratado médico-quirúrgico. Madrid: Mac Line; 2006; 217-227.

93. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Indication for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report n° 14. *Int Ophthalmol Clin* 1987; 27: 239-253.
94. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of Diabetic Retinopathy Study findings. *Ophthalmology* 1978; 85: 82-106.
95. Early treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991; 98: 766-785.
96. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796-1806.
97. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report n° 19. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1144-1155.
98. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early Vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 4. *Ophthalmology* 1988; 95: 1321-1334.
99. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 958-964.
100. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 36-51.
101. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2000; 23: 1084-1091.
102. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1-13.

103. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287: 2563-2569.
104. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN for the DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial-revisited. *Diabetes* 2008; 57: 995-1001.
105. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159-2167.
106. Pai RP, Mitchell P, Chow VC, Chapman JR, O'Connell PJ, Allen RD, Nankivell BJ. Posttransplant cataract: lessons from kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1108-1114.
107. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117.
108. Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Nagel NJ, Comstock JP, Emanuele NV, Levin SR, Henderson W, Lee HS. Veterans affairs cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. Veterans affairs cooperative study in type II diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 1113-1123.
109. The Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program: baseline characteristics of the randomized cohort. *Diabetes Care* 2000; 23: 1619-1629.
110. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.

111. Lakerveld J, Bot SD, Chinapaw MJ, van Tulder MW, van Oppen P, Dekker JM, Nijpels G. Primary prevention of diabetes mellitus type 2 and cardiovascular diseases using a cognitive behaviour program aimed at lifestyle changes in people at risk: Design of a randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord* 2008; 8:6.
112. Sheth BP. Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy?: an update. *Curr Diab Rep* 2008; 8: 270-273.
113. Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Goldman S. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology* 1996; 103: 1815-1819.
114. Riss B, Riss P. Corneal sensitivity in pregnancy. *Ophthalmologica* 1981; 183: 57-62.
115. Weinreb RN, Lu A, Beeson C. Maternal corneal thickness during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 258-260.
116. Park SB, Lindahl KJ, Temnycky GO, Aquavella JV. The effect of pregnancy on the corneal curvature. *CLAO J* 1992; 18: 256-259.
117. Saito Y, Tano Y. Retinal pigment epithelial lesions associated with choroidal ischemia in preeclampsia. *Retina* 1998; 18: 103-108.
118. Rahman J, Rahman W. Temporary blindness as a complication of eclampsia: observations on three cases. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 87-88.
119. White P. Diabetes mellitus in pregnancy. *Clin Perinatol* 1974; 1: 331-347.
120. Arun CS, Taylor R. Influence of pregnancy on long-term progression of retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 1041-1045.
121. Rahman W, Rahman FZ, Yassin S, Al-Suleiman SA, Rahman J. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetes mellitus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; 35: 231-236.
122. Vääräsmäki M, Anttila M, Pirttiäho H, Hartikainen AL. Are recurrent pregnancies a risk in Type 1 diabetes? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 1110-1115.
123. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, Conley M, Rand L, Simpson JL, Holmes LB. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995; 18: 631-637.

124. Chan WC, Lim LT, Quinn MJ, Knox FA, McCance D, Best RM. Management and outcome of sight-threatening diabetic retinopathy in pregnancy. *Eye* 2004; 18: 826-832.
125. Larsen M, Colmorn LB, Bonnelycke M, Kaaja R, Immonen I, Sander B, Loukovaara S. Retinal artery and vein diameters during pregnancy in diabetic women. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 709-713.
126. Best RM, Chakravarthy U. Diabetic retinopathy in pregnancy. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 249-251.
127. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cigarette smoking and ten year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1996; 103: 1438-1442.
128. Chen HC, Newson RS, Patel V, Cassar J, Mather H, Kohner EM. Retinal blood flow changes during pregnancy in women with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3199-3208.
129. Loukovaara S, Harju M, Kaaja R, Immonen I. Retinal capillary blood flow in diabetic and nondiabetic women during pregnancy and postpartum period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1486-1491.
130. Schocket LS, Grunwald JE, Tsang AF, DuPont J. The effect of pregnancy on retinal hemodynamics in diabetic versus nondiabetic mothers. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 477-484.
131. Loukovaara S, Immonen I, Koistinen R, Hiilesmaa V, Kaaja R. Inflammatory markers and retinopathy in pregnancies complicated with type 1 diabetes. *Eye* 2005; 19: 422-430.
132. Loukovaara S, Immonen IR, Loukovaara MJ, Koistinen R, Kaaja RJ. Glycodelin: a novel serum anti-inflammatory marker in type 1 diabetic retinopathy during pregnancy. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 46-49.
133. Wilkinson-Berka JL, Wraight C, Werther G. The role of growth hormone, insulin-like growth factor and somatostatin in diabetic retinopathy. *Curr Med Chem* 2006; 13: 3307-3317.
134. Lauszus FF, Klebe JG, Bek T, Flyvbjerg A. Increased serum IGF-I during pregnancy is associated with progression of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2003; 52: 852-856.

135. Loukovaara S, Immonen IJ, Koistinen R, Rutanen EM, Hiilesmaa V, Loukovaara M, Kaaja RJ. The insulin-like growth factor system and Type 1 diabetic retinopathy during pregnancy. *J Diabetes Complications* 2005; 19: 297-304.
136. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trüb T. Correlation of receptor binding and metabolic and mitogenic potentials of insulin analogues designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49: 999-1005.
137. Selam JL. From the concept of fast acting analogs to the properties of the insulin lispro. *Diabetes Metab* 1997; 23: 45-49.
138. Buchbinder A, Miodovnik M, McElvy S, Rosenn B, Kranias G, Khoury J, Siddiqi TA. Is insulin lispro associated with the development or progression of diabetic retinopathy during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1162-1165.
139. Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, Hanson U, Nord E, Nordlander E, Hansson LO. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 58: 115-121.
140. Davis MD, Beck RW, Home PD, Sandow J, Ferris FL. Early retinopathy progression in four randomized trials comparing insulin glargine and NPH insulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 240-243.
141. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 447-456.
142. Loukovaara S, Immonen IJ, Yandle TG, Nicholis G, Hiilesmaa VK, Kaaja RJ. Vasoactive mediators and retinopathy during type 1 diabetic pregnancy. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 57-62.
143. Chantelau E, Kimmerle R, Meyer-Schwickerath R. Insulin, insulin analogues and diabetic retinopathy. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 54-62.
144. Loukovaara S, Immonen I, Koistinen R, Rudge J, Teramo KA, Laatikainen L, Hiilesmaa V, Kaaja RJ. Angiopoietic factors and retinopathy in pregnancies complicated with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 697-704.
145. Poulaki V, Jousen AM, Mitsiades N, Mitsiades CS, Iliaki EF, Adamia AP. Insulin-like growth factor-I plays a pathogenetic role in diabetic retinopathy. *AJP* 2004; 2: 457-469.

146. Agardh E. A case of progression of diabetic retinopathy during pregnancy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 524-530.
147. Chung CY, Kwok AKH, Chung KL. Use of ophthalmic medications during pregnancy. *Hong Kong Med J* 2004; 10: 191-195.
148. Yang T, Walker MC, Krewski D, Yang Q, Nimrod C, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Wen SW. Maternal characteristics associated with pregnancy exposure to FDA category C, D and X drugs in a Canadian population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008; 17: 270-277.
149. Gasset AR, Akaboshi T. Embryopathic effect of ophthalmic EDTA. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 652-654.
150. Shinomiya K, Kajima M, Tajika H, Shiota H, Nakagawa R, Saijyou T. Renal failure caused by eyedrops containing phenylephrine in a case of retinopathy of prematurity. *J Med Invest* 2003; 50: 203-206.
151. Gilbert-Barness E, Drut RM. Association of sympathomimetic drugs with malformations. *Vet Hum Toxicol* 2000; 42: 168-171.
152. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drug Therapy. *TNEJM* 1998; 338: 1128-1137.
153. Kern TS, Miller CM, Du Y, Zheng L, Mohr S, Ball SL, Kim M, Jamison JA, Bingaman DP. Topical administration of nepafenac inhibits diabetes-induced retinal microvascular disease and underlying abnormalities of retinal metabolism and physiology. *Diabetes* 2007; 56: 373-379.
154. Simó R, Hernández C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia* 2008; 51: 1574-1580.
155. Corcóstegui I. Nuevas perspectivas en el tratamiento médico de la retinopatía diabética. En: Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Suárez M, Villalba SJ. *Retinopatía Diabética. Tratado médico-quirúrgico*. Madrid: Mac Line; 2006: 229-246.
156. PKC-DRS2 Group. Aiello LP, Davis MD, Girach A, Kles KA, Milton RC, Sheetz MJ, Vignati L, Zhi XE. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113: 2221-2230.
157. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG, FIELD study investigators. Effect of

- fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1687-1697.
158. American Academy of Ophthalmology. Enfermedades externas y córnea. En: Curso de Ciencias Básicas y Clínicas. Madrid: Elsevier; 2007; Sección 8: 61.
  159. Crane JM, White J, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 28-35.
  160. Gómez de Liaño R, Gómez de Liaño F, Gómez de Liaño P. Aplicaciones de la toxina botulínica en Oftalmología. Congreso de la Sociedad Castellano Leonesa de Oftalmología. Barcelona: Editorial Alcon Cusí; 1997: 79.
  161. Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, Friend J, McCarthy D, Wu SY. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 831-836.
  162. García J, Baquero I. Edema macular: tomografía óptica de coherencia. En: García J. El edema macular del diabético. Un diagnóstico sencillo. Un tratamiento complejo. Barcelona: Glosa S.L.; 2009: 71-86.
  163. Argimon JM, Jiménez J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 3ª edición; Madrid: Elsevier; 2006.
  164. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 1988; 32: 219-238.
  165. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-72.
  166. Schein OD. Prevention of endophthalmitis after cataract surgery: making the most of the evidence. *Ophthalmology* 2007; 114: 831-832.
  167. Moreno B, Ortega J, Gómez de Liaño P. Incidencia y etiología. En: Gómez de Liaño P. Comunicación solicitada en el LXXV Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Parálisis oculomotoras: diagnóstico y tratamiento. Madrid: Mac Line SL; 1999: 25-32.
  168. Klein BE, Klein R, Moss SE. Prevalence of cataracts in a population-based study of persons with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1985; 92: 1191-1196.
  169. Lapolla A, Cardone C, Negrin P, Midea E, Marini S, Gardellin C, Bruttomesso D, Fedele D. Pregnancy does not induce or worsen retinal and peripheral nerve

- dysfunction in insulin-dependent diabetic women. *J Diabetes Complications* 1998; 12: 74-80.
170. Moloney JB, Drury MI. The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1982; 93: 745-756.
171. Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, Nichols CW, Gabbe S. Macular edema and pregnancy in insulin-dependent diabetes. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 154-167.
172. Brown WV. Microvascular complications of diabetes mellitus: renal protection accompanies cardiovascular protection. *Am J Cardiol* 2008; 102: 10-13.
173. American Diabetes Association. Managing pre-existing diabetes for pregnancy. *Diabetes Care* 2008; 31: 1060-1079.
174. Molina MJ, Guillén C, Guirado M, Moral A, Carrato A. Síndrome pluriglandular autoinmune. Review. *An Med Interna* 2007; 24: 445-452.

**APÉNDICE D: BIBLIOGRAFÍA POR ORDEN ALFABÉTICO.**



- Abad FJ, Pons J, Micó M, Casterá DE, Bellés MD, Sánchez A. Categorías de riesgo de los medicamentos utilizados durante el embarazo: Guía rápida de consulta. FAP 2005; 3: 49-61.
- Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Nagel NJ, Comstock JP, Emanuele NV, Levin SR, Henderson W, Lee HS. Veterans affairs cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. Veterans affairs cooperative study in type II diabetes. Diabetes Care 1995; 18: 1113-1123.
- Agardh E. A case of progression of diabetic retinopathy during pregnancy. Acta Ophthalmol Scand 2002; 80: 524-530.
- Allen VM, Armson BA, Wilson RD, Allen VM, Blight C, Gagnon A, Johnson JA, Langlois S, Summers A, Wyatt P, Farine D, Armson BA, Crane J, Delisle MF, Keenan-Lindsay L, Morin V, Schneider CE, Van Aerde J. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. J Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 927-944.
- American Academy of Ophthalmology. Enfermedades externas y córnea. En: Curso de Ciencias Básicas y Clínicas. Madrid: Elsevier; 2007; Sección 8: 61.
- American Diabetes Association. Managing pre-existing diabetes for pregnancy. Diabetes Care 2008; 31: 1060-1079.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes-2008. Diabetes Care 2008; 31: S12-S54.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes-2010. Diabetes Care 2010; 33: S11-S61.
- Argimon JM, Jiménez J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 3ª edición; Madrid: Elsevier; 2006.
- Arun CS, Taylor R. Influence of pregnancy on long-term progression of retinopathy in patients with type 1 diabetes. Diabetologia 2008; 51: 1041-1045.
- Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Goldman S. Diabetic retinopathy during pregnancy. Ophthalmology 1996; 103: 1815-1819.
- Aydin Y, Berker D, Direktör N, Ustün I, Tütüncü YA, Isik S, Delibasi T, Guler S. Is insulin lispro safe in pregnant women: Does it cause any adverse outcomes on infants or mothers? Diabetes Res Clin Pract 2008; 80: 444-448.

- Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neuronal apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 1998; 102: 783-791.
- Best RM, Chakravarthy U. Diabetic retinopathy in pregnancy. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 249-251.
- Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *Q J Med* 2001; 94: 255-260.
- Bonafonte S, García CA. Retinopatía diabética. 2ª edición; Madrid: Elsevier; 2006.
- Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, Knie B, Portnoi G, Koren G. Transfer of insulin lispro across the human placenta. *Diabetes Care* 2003; 26: 1390-1394.
- Brown JB, Pedula KL, Summers KH. Diabetic retinopathy: contemporary prevalence in a well-controlled population. *Diabetes Care* 2003; 26: 2637-2642.
- Brown WV. Microvascular complications of diabetes mellitus: renal protection accompanies cardiovascular protection. *Am J Cardiol* 2008; 102: 10-13.
- Buchbinder A, Miodovnik M, McElvy S, Rosenn B, Kranias G, Khoury J, Siddiqi TA. Is insulin lispro associated with the development or progression of diabetic retinopathy during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1162-1165.
- Calle MS, López-Guajardo L, García J, Fonseca A, Pallardo F, Martín P. Evolución de la retinopatía diabética durante el embarazo. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1997; 9: 653-658.
- Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah POD, Platt MJ, Stanisstree M, Van Velszen D, Walkinshaw S. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *Br Med J* 1997; 315: 275-278.
- Ceballos R, Antequera F. Tratamiento con insulina. En: Ceballos R. *Novedades en diabetes: Atención integral y tratamiento*. 3ª edición; Alcalá La Real: Formación Alcalá; 2005: 101-134.
- Ceballos R, Gómez FJ, López MA, Nuevo EA. Diabetes mellitus: concepto, clasificación y diagnóstico. En: Ceballos R. *Novedades en diabetes: Atención*

- integral y tratamiento. 3ª edición; Alcalá La Real: Formación Alcalá; 2005: 11-36.
- Ceballos R, Gómez FJ, Nuevo EA, López MA. Antidiabéticos orales. En: Ceballos R. Novedades en diabetes: Atención integral y tratamiento. 3ª edición; Alcalá La Real: Formación Alcalá; 2005: 77-100.
  - Ciardullo AV, Bacchelli M, Daghigh MM, Carapezzi C. Effectiveness and safety of insulin glargine in the therapy of complicated or secondary diabetes: clinical audit. *Acta Diabetol* 2006; 43: 57-60.
  - Corcóstegui I. Nuevas perspectivas en el tratamiento médico de la retinopatía diabética. En: Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Suárez M, Villalba SJ. *Retinopatía Diabética. Tratado médico-quirúrgico*. Madrid: Mac Line; 2006: 229-246.
  - Crane JM, White J, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 28-35.
  - Chan WC, Lim LT, Quinn MJ, Knox FA, McCance D, Best RM. Management and outcome of sight-threatening diabetic retinopathy in pregnancy. *Eye* 2004; 18: 826-832.
  - Chantelau E, Kimmerle R, Meyer-Schwickerath R. Insulin, insulin analogues and diabetic retinopathy. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 54-62.
  - Chen HC, Newson RS, Patel V, Cassar J, Mather H, Kohner EM. Retinal blood flow changes during pregnancy in women with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3199-3208.
  - Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, Conley M, Rand L, Simpson JL, Holmes LB. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995; 18: 631-637.
  - Chung CY, Kwok AKH, Chung KL. Use of ophthalmic medications during pregnancy. *Hong Kong Med J* 2004; 10: 191-195.
  - Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, Friend J, McCarthy D, Wu SY. The Lens Opacities Classification System III.

- The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 831-836.
- Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *Br Med J* 1985; 290: 811-815.
  - Davis MD, Beck RW, Home PD, Sandow J, Ferris FL. Early retinopathy progression in four randomized trials comparing insulin glargine and NPH insulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 240-243.
  - DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
  - Del Olmo E, Carrillo M, Aguilera S. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008; 32: 1-16.
  - Demaría C, Antes A. Retinopatía diabética. 1ª edición; Montevideo: Oficina del Libro AEM; 1994.
  - Devlin JT, Hothersall L, Wilkis JL. Use of insulin glargine during pregnancy in a type 1 diabetic woman. *Diabetes Care* 2002; 25: 1095-1096.
  - Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Chatzianagnostou K, Cuccuru I, Ghio A, Benzi L, Del Prato S. Use of insulin glargine during the first weeks of pregnancy in five type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 2005; 28: 982-983.
  - Diamond TD, Kormas N. Possible fetal effect of insulin lispro. *N Engl J Med* 1997; 337: 1009-1010.
  - Durnwald CP, Landon MB. A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21: 309-313.
  - Early treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991; 98: 766-785.

- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report n° 19. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1144-1155.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796-1806.
- Elliot BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 807-812.
- Escolar JL, Cilvetti A, Pinzón JL. La disfunción endotelial en la angiopatía diabética. El factor de crecimiento del endotelio vascular. *Endocrinología y Nutrición* 2001; 7: 198-201.
- ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group). Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 823-833.
- Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3<sup>rd</sup>, Klein R. Retinopathy in Diabetes (for the American Diabetes Association). *Diabetes Care* 2004; 27: S84-S87.
- Gallen IW, Jaap A, Roland JM, Chirayath HH. Survey of glargine use in 115 pregnant women with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 165-169.
- García J, Baquero I. Edema macular: tomografía óptica de coherencia. En: García J. El edema macular del diabético. Un diagnóstico sencillo. Un tratamiento complejo. Barcelona: Glosa S.L.; 2009: 71-86.
- Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: S253-S262.
- Garg SK, Frias JP, Anil S, Gottlieb PA, MacKenzie T, Jackson WE. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes: glycaemic control and maternal and fetal outcomes. *Endocr Pract* 2003; 9: 187-193.
- Gasset AR, Akaboshi T. Embryopathic effect of ophthalmic EDTA. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 652-654.
- Gilbert-Barnes E, Drut RM. Association of sympathomimetic drugs with malformations. *Vet Hum Toxicol* 2000; 42: 168-171.

- Goldaracena MB, Esudero JM, Arrondo A, Villarrubia A, Aramendia B, Iturralde R. Prevalencia de Retinopatía Diabética en una población diabética registrada en atención primaria. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1998; 5: 263-268.
- Gómez de Liaño R, Gómez de Liaño F, Gómez de Liaño P. Aplicaciones de la toxina botulínica en Oftalmología. Congreso de la Sociedad Castellano Leonesa de Oftalmología. Barcelona: Editorial Alcon Cusí; 1997: 79.
- Gonzales CR, Quiroz-Mercado H, Álvarez LG, Morales V. Uso de láser en retinopatía diabética. En: Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Suárez M, Villalba SJ. *Retinopatía Diabética. Tratado médico-quirúrgico*. Madrid: Mac Line; 2006; 217-227.
- González C, Santoro S, Salzberg S, Di Girolamo G, Alvariñas J. Insulin analogue therapy in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 735-742.
- González F, López MI, Gómez-Ulla F, Alperi FA. La Teleoftalmología en la Retinopatía Diabética. En: Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Suárez M, Villalba SJ. *Retinopatía Diabética. Tratado médico-quirúrgico*. Madrid: Mac Line; 2006; 105-111.
- Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo (3ª edición). *Av Diabetol* 2006; 22: 73-87.
- Halperin LS, Olk RJ, Soubrane G, Coscas G. Safety of fluorescein angiography during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 563-566.
- Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetics pregnancies. *Diabet Med* 2000; 17: 507-511.
- Hajar Ordovas CA, Moreno Montañés J, Jiménez Navascués L. Prevalencia y riesgo de pérdida de visión por retinopatía diabética en Soria. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1998; 2: 103-107.
- Hill DJ, Clemmons DR, Riley SC, Bassett N, Challis JR. Immunohistochemical localization of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins -1, -2 and -3 in human placenta and fetal membranes. *Placenta* 1993; 14: 1-12.
- Ho F, Liew CF, Cunanan EC, Lee KO. Oral hypoglycaemic agents for diabetes in pregnancy - An appraisal of the current evidence for oral anti-diabetic drug use in pregnancy. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 672-678.

- Hofmann T, Horstmann G, Stammberger I. Evaluation of the reproductive toxicity and embryotoxicity of insulin glargine (LANTUS) in rats and rabbits. *Int J Toxicol* 2002; 21: 181-189.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1-13.
- Imbergamo MP, Amato MC, Sciortino G, Gambina M, Accidenti M, Criscimanna A, Giordano C, Galluzzo A. Use of glargine in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a case-control study. *Clin Ther* 2008; 30: 1476-1484.
- Iribarren JA. Presentación clínica de la retinopatía diabética no proliferante. En: Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Suárez M, Villalba SJ. *Retinopatía Diabética. Tratado médico-quirúrgico*. Madrid: Mac Line; 2006; 113-126.
- Jermendy G, Farkas K, Nádas J, Daróczy A, Péterfai E. Practical aspects of measuring microalbuminuria in diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab* 2001; 14: 195-200.
- Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, Bastyr III EJ. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1422-1427.
- Jovanovic L. Retinopathy risk: what is responsible? Hormones, hyperglycaemia or humalog? Response to Kitzmiller et al. *Diabetes Care* 1999; 22: 846-848.
- Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, Aarons JH. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 103-111.
- Kalyoncu NY, Yaris F, Ulku C, Kadioglu M, Kesim M, Unsal M. A case of rosiglitazone exposure in the second trimester of pregnancy. *Reprod Toxicol* 2005; 19: 563-564.
- Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, Stengard J, Kesäniemi YA. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992; 35:1060-1067.

- Kastelan S, Tomic M, Mrazovac V, Kastelan Z. Does maternal immune system alternation during pregnancy influence the progression of retinopathy in diabetic women? *Med Hypotheses* 2008; 71: 464-465.
- Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG, FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1687-1697.
- Kern TS, Miller CM, Du Y, Zheng L, Mohr S, Ball SL, Kim M, Jamison JA, Bingaman DP. Topical administration of nepafenac inhibits diabetes-induced retinal microvascular disease and underlying abnormalities of retinal metabolism and physiology. *Diabetes* 2007; 56: 373-379.
- Kitzmiller JL, Main E, Ward B, Theiss T, Peterson DL. Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *Diabetes Care* 1999; 22: 874-876.
- Klein BE, Klein R, Moss SE. Prevalence of cataracts in a population-based study of persons with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1985; 92: 1191-1196.
- Klein BEK, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990; 13: 34-40.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Is blood pressure a predictor of the incidence and progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med* 1989; 149: 2427-2431.
- Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1875-1891.
- Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE. The relationship of retinal microaneurysm counts to the 4-year progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1780-1785.
- Klonoff DC, Schwartz DM. An economic analysis of interventions for diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 390-404.

- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S. *Drug Therapy*. *TNEJM* 1998; 338: 1128-1137.
- Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trüb T. Correlation of receptor binding and metabolic and mitogenic potentials of insulin analogues designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49: 999-1005.
- Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN for the DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial-revisited. *Diabetes* 2008; 57: 995-1001.
- Lafuente M. Retinopatía diabética. Enfoque endocrinológico y sistémico. Fisiopatología. En: Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Suárez M, Villalba SJ. *Retinopatía Diabética. Tratado médico-quirúrgico*. Madrid: Mac Line; 2006; 21-33.
- Lafuente M. *Retinopatía Diabética*. Madrid: Alcandora Publicidad; 2005.
- Lakerveld J, Bot SD, Chinapaw MJ, van Tulder MW, van Oppen P, Dekker JM, Nijpels G. Primary prevention of diabetes mellitus type 2 and cardiovascular diseases using a cognitive behaviour program aimed at lifestyle changes in people at risk: Design of a randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord* 2008; 8:6.
- Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134-1138.
- Langer O. Is normoglycemia the correct threshold to prevent complications in the pregnant diabetic patients? *Diabetes Rev* 1996; 4: 2-10.
- Lapolla A, Cardone C, Negrin P, Midena E, Marini S, Gardellin C, Bruttomesso D, Fedele D. Pregnancy does not induce or worsen retinal and peripheral nerve dysfunction in insulin-dependent diabetic women. *J Diabetes Complications* 1998; 12: 74-80.

- Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: are insulin analogs a new tool? *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 241-252.
- Larsen M, Colmorn LB, Bonnelycke M, Kaaja R, Immonen I, Sander B, Loukovaara S. Retinal artery and vein diameters during pregnancy in diabetic women. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 709-713.
- Latorre J. Pie diabético. En: Cuadernos multidisciplinares de Diabetes. Madrid: Saned; 2002: 83-107.
- Lauszus FF, Klebe JG, Bek T, Flyvbjerg A. Increased serum IGF-I during pregnancy is associated with progression of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2003; 52: 852-856.
- Lecumberri B. Diabetes: impacto sanitario, prevención, diagnóstico y tratamiento. En: Cuadernos multidisciplinares de Diabetes. Madrid: Saned; 2002: 3-24.
- Loukovaara S, Harju M, Kaaja R, Immonen I. Retinal capillary blood flow in diabetic and nondiabetic women during pregnancy and postpartum period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1486-1491.
- Loukovaara S, Immonen I, Koistinen R, Hiilesmaa V, Kaaja R. Inflammatory markers and retinopathy in pregnancies complicated with type 1 diabetes. *Eye* 2005; 19: 422-430.
- Loukovaara S, Immonen I, Koistinen R, Rudge J, Teramo KA, Laatikainen L, Hiilesmaa V, Kaaja RJ. Angiopoietic factors and retinopathy in pregnancies complicated with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 697-704.
- Loukovaara S, Immonen I, Teramo KA, Kaaja R. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 2003; 26: 1193-1198.
- Loukovaara S, Immonen IJ, Koistinen R, Rutanen EM, Hiilesmaa V, Loukovaara M, Kaaja RJ. The insulin-like growth factor system and Type 1 diabetic retinopathy during pregnancy. *J Diabetes Complications* 2005; 19: 297-304.

- Loukovaara S, Immonen IJ, Yandle TG, Nicholis G, Hiilesmaa VK, Kaaja RJ. Vasoactive mediators and retinopathy during type 1 diabetic pregnancy. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 57-62.
- Loukovaara S, Immonen IR, Loukovaara MJ, Koistinen R, Kaaja RJ. Glycodelin: a novel serum anti-inflammatory marker in type 1 diabetic retinopathy during pregnancy. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 46-49.
- Marshall G, Garg SK, Jackson WE, Holmes DL, Chase HP. Factors influencing the onset and progression of diabetic retinopathy in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1993; 100: 1133-1139.
- Martínez A. Nefropatía diabética: detención, prevención y tratamiento. En: Cuadernos multidisciplinares de Diabetes. Madrid: Saned; 2002: 55-81.
- Mascaró F, Mascaró F, Caminal JM. Atlas de Ecografía Ocular. Barcelona: Glosa SL; 2007.
- Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A. The Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care* 2007; 30: 771-776.
- Menon RK, Cohen RM, Sperling MA, Cutfield WS, Mimouni F, Khoury JC. Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin dependent diabetes mellitus: its role in macrosomia. *N Engl J Med* 1990; 323: 309-315.
- Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER. Insulin-like growth factors: studies in diabetics with and without retinopathy. *N Engl J Med* 1983; 309: 527-531.
- Molina MJ, Guillén C, Guirado M, Moral A, Carrato A. Síndrome pluriglandular autoinmune. Review. *An Med Interna* 2007; 24: 445-452.
- Moloney JB, Drury MI. The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1982; 93: 745-756.
- Moreno B, Ortega J, Gómez de Liaño P. Incidencia y etiología. En: Gómez de Liaño P. Comunicación solicitada en el LXXV Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Parálisis oculomotoras: diagnóstico y tratamiento. Madrid: Mac Line SL; 1999: 25-32.
- Moreno B. Verdades y mentiras sobre la obesidad. Madrid: Planeta; 2005.

- Moss SE, Klein R, Klein BE. Cigarette smoking and ten year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1996; 103: 1438-1442.
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Ocular factors in the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1994; 101: 77-83.
- Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 447-456.
- Nadal J. Presentación clínica de la retinopatía diabética proliferante. En: Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Suárez M, Villalba SJ. *Retinopatía Diabética. Tratado médico-quirúrgico*. Madrid: Mac Line; 2006; 127-137.
- Nielsen LR, Ekblom P, Damm P, Glumer C, Frandsen MM, Jensen DM, Mathiesen ER. HbA<sub>1c</sub> levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care* 2004; 27: 1200-1201.
- Notelovitz M. Sulphonylurea therapy in the treatment of the pregnant diabetic. *S Afr Med J* 1971; 45: 226-229.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117.
- Pai RP, Mitchell P, Chow VC, Chapman JR, O'Connell PJ, Allen RD, Nankivell BJ. Posttransplant cataract: lessons from kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1108-1114.
- Park SB, Lindahl KJ, Temnycky GO, Aquavella JV. The effect of pregnancy on the corneal curvature. *CLAO J* 1992; 18: 256-259.
- Pastor JC. *Retinopatía diabética*. Barcelona: JIMS; 1982.
- Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, Hanson U, Nord E, Nordlander E, Hansson LO. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 58: 115-121.

- Pesce A, de Santiago F. Epidemiología de la retinopatía diabética. En: Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Suárez M, Villalba SJ. Retinopatía Diabética. Tratado médico-quirúrgico. Madrid: Mac Line; 2006: 35-42.
- Pettitt DJ, Ospina P, Howard C, Zisser H, Jovanovic L. Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2007; 24: 1129-1135.
- PKC-DRS2 Group. Aiello LP, Davis MD, Girach A, Kles KA, Milton RC, Sheetz MJ, Vignati L, Zhi XE. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113: 2221-2230.
- Poulaki V, Jousseaume AM, Mitsiades N, Mitsiades CS, Iliaki EF, Adamia AP. Insulin-like growth factor-I plays a pathogenetic role in diabetic retinopathy. *AJP* 2004; 2: 457-469.
- Pulido JS. Requisitos en Oftalmología. Retina, coroides y vítreo. Madrid: Elsevier; 2002.
- Quiroz-Mercado H. Retina. Diagnóstico y tratamiento. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana; 1996.
- Rahman J, Rahman W. Temporary blindness as a complication of eclampsia: observations on three cases. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 87-88.
- Rahman W, Rahman FZ, Yassin S, Al-Suleiman SA, Rahman J. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetes mellitus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; 35: 231-236.
- Riss B, Riss P. Corneal sensitivity in pregnancy. *Ophthalmologica* 1981; 183: 57-62.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-72.
- Saito Y, Tano Y. Retinal pigment epithelial lesions associated with choroidal ischemia in preeclampsia. *Retina* 1998; 18: 103-108.
- Schein OD. Prevention of endophthalmitis after cataract surgery: making the most of the evidence. *Ophthalmology* 2007; 114: 831-832.

- Schocket LS, Grunwald JE, Tsang AF, DuPont J. The effect of pregnancy on retinal hemodynamics in diabetic versus nondiabetic mothers. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 477-484.
- Schultz KL, Birnbaum AD, Goldstein DA. Ocular disease in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16: 308-314.
- Selam JL. From the concept of fast acting analogs to the properties of the insulin lispro. *Diabetes Metab* 1997; 23: 45-49.
- Sheth BP. Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy?: an update. *Curr Diab Rep* 2008; 8: 270-273.
- Shinomiya K, Kajima M, Tajika H, Shiota H, Nakagawa R, Saijyou T. Renal failure caused by eyedrops containing phenylephrine in a case of retinopathy of prematurity. *J Med Invest* 2003; 50: 203-206.
- Simó R, Hernández C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia* 2008; 51: 1574-1580.
- Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, Nichols CW, Gabbe S. Macular edema and pregnancy in insulin-dependent diabetes. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 154-167.
- Stammberger I, Bube A, Durchfeld-Meyer B, Donaubaue H, Troschau G. Evaluation of the carcinogenic potential of insulin glargine (LANTUS) in rats and mice. *Int J Toxicol* 2002; 21: 171-179.
- Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 1988; 32: 219-238.
- Tasman W. *Duane's Ophthalmology. Diabetes Mellitus and the eye.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
- Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ, Greenwood RH, Heyburn PJ, Glenn A. Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001; 18: 573-577.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2000; 23: 1084-1091.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 36-51.

- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287: 2563-2569.
- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159-2167.
- The Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program: baseline characteristics of the randomized cohort. *Diabetes Care* 2000; 23: 1619-1629.
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Indication for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report n° 14. *Int Ophthalmol Clin* 1987; 27: 239-253.
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of Diabetic Retinopathy Study findings. *Ophthalmology* 1978; 85: 82-106.
- The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early Vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 4. *Ophthalmology* 1988; 95: 1321-1334.
- The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 958-964.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment

and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.

- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991; 34: 877-890.
- Väärasmäki M, Anttila M, Pirttiaho H, Hartikainen AL. Are recurrent pregnancies a risk in Type 1 diabetes? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 1110-1115.
- Weinreb RN, Lu A, Beeson C. Maternal corneal thickness during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 258-260.
- White P. Diabetes mellitus in pregnancy. *Clin Perinatol* 1974; 1: 331-347.
- Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dils D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682.
- Wilkinson-Berka JL, Wraight C, Werther G. The role of growth hormone, insulin-like growth factor and somatostatin in diabetic retinopathy. *Curr Med Chem* 2006; 13: 3307-3317.
- Yang T, Walker MC, Krewski D, Yang Q, Nimrod C, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Wen SW. Maternal characteristics associated with pregnancy exposure to FDA category C, D and X drugs in a Canadian population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008; 17: 270-277.
- Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, Ulku C, Kesim M, Kalyoncu NI. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, glicazide and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 619-621.
- Zarate A, Ochoa R, Hernandez M, Basurto L. Effectiveness of acarbose in the control of glucose tolerance worsening in pregnancy. *Ginecol Obstet Mex* 2000; 68: 42-45.
- Zucker P, Simon G. Prolonged symptomatic neonatal hypoglycemia associated with maternal chlorpropamide therapy. *Pediatrics* 1968; 42: 824-825.

