



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE MEDICINA**

**ANÁLISIS DE CASO CLÍNICO SOBRE:**

**“IMPLICACIÓN DEL DESARROLLO DE PATOLOGÍAS METABÓLICAS  
ASOCIADAS A OBESIDAD GRADO III EN UNA GESTANTE”**

Requisito previo para optar por Título de Médico.

Autor: Vallejo Pasquel, Edison Patricio

Tutora: Dra. Esp. Naranjo Naranjo, Doris Maricela

Ambato – Ecuador

Octubre – 2019

## **APROBACION DEL TUTOR**

En mi calidad de Tutora del Trabajo de Investigación sobre el tema:

**“IMPLICACIÓN DEL DESARROLLO DE PATOLOGÍAS METABÓLICAS ASOCIADAS A OBESIDAD GRADO III EN UNA GESTANTE”** de Edison Patricio Vallejo Pasquel, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, octubre de 2019.

EL TUTOR

.....  
Dra. Esp. Naranjo Naranjo, Doris Maricela

## AUTORIA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Trabajo de Investigación “**IMPLICACIÓN DEL DESARROLLO DE PATOLOGÍAS METABÓLICAS ASOCIADAS A OBESIDAD GRADO III EN UNA GESTANTE**” como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones y propuesta son de exclusiva responsabilidad de mi persona, como autor de éste trabajo de grado.

Ambato, octubre de 2019

EL AUTOR

.....  
Vallejo Pasquel Edison Patricio

## **DERECHOS DE AUTOR**

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Análisis de Caso Clínico o parte del mismo un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo los derechos en línea patrimoniales de mi Análisis de Caso Clínico con fines de difusión pública; además apruebo la reproducción de este Análisis de Caso Clínico, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de Autor.

Ambato, octubre de 2019

EL AUTOR

.....

Vallejo Pasquel Edison Patricio

## APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el análisis de Caso Clínico sobre el tema: **“IMPLICACIÓN DEL DESARROLLO DE PATOLOGÍAS METABÓLICAS ASOCIADAS A OBESIDAD GRADO III EN UNA GESTANTE”** de Vallejo Pasquel Edison Patricio estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, octubre de 2019

Para constancia firman

.....

PRESIDENTE/A

.....

1ER VOCAL

.....

2DO VOCAL

## DEDICATORIA

El presente trabajo es dedicado muy especialmente a mis padres, quienes fueron y son el pilar fundamental en mi vida. Quienes han sido mi guía durante estos seis años de carrera, que con su esfuerzo supieron impulsarme día a día, que depositaron ciegamente su confianza en mí, que a pesar de la distancia siempre al pendiente de mi formación y evolución académica y personal.

A mi hermano y familiares cercanos, los que me animaron y siempre se sintieron orgullosos de mis logros personales y académicos, que me inspiraron con palabras y esfuerzos de espíritu para continuar y presionar hacia delante, que tomaron mi causa como suya y me incitaron a seguir.

Y a aquellas personas que se han permitido el tiempo, el lugar y el espacio para ayudarme a crecer, mejorar y seguir, que se han quedado junto a mí y me han permitido seguir por tiempos difíciles, siempre mi agradecimiento será para todos ellos.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>APROBACION DEL TUTOR .....</b>	<b>ii</b>
<b>AUTORIA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN .....</b>	<b>iii</b>
<b>DERECHOS DE AUTOR .....</b>	<b>iv</b>
<b>APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR .....</b>	<b>v</b>
<b>DEDICATORIA .....</b>	<b>vi</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>ix</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>3</b>
1. OBJETIVO GENERAL.....	3
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	3
<b>HISTORIA CLINICA .....</b>	<b>4</b>
DESCRIPCION DE LA FUENTE DE INFORMACION:.....	4
ANAMNESIS:.....	4
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>12</b>
OBESIDAD MORBIDA Y SUS COMPLICACIONES EN RELACION AL EMBARAZO Y SU PROGRESION .....	12
PREVALENCIA EN ECUADOR.....	13
COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA OBESIDAD MATERNA .....	13
DIABETES MELLITUS GESTACIONAL .....	13
FISIOPATOLOGIA .....	14
ROL DE LA UNIDAD FETO PLACENTARIA HORMONAL.....	15
TEJIDO ADIPOSO .....	17
DIAGNOSTICO .....	18
TRATAMIENTO DE LA DMG EN GESTANTES CON OBESIDAD .....	20
TRATAMIENTO FARMACOLOGICO INYECTABLE .....	21

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO ORAL.....	23
CONCLUSIONES SOBRE LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL CON OBESIDAD COMO ENFERMEDAD DE BASE EN GESTANTES.....	24
COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA OBESIDAD DURANTE EL DESARROLLO DEL EMBARAZO .....	25
PARTO PRE TÉRMINO Y PREMATUREZ.....	25
RIESGOS INTRAPARTO .....	25
RIESGOS ANESTÉSICOS.....	26
CESÁREA EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA.....	27
LACTANCIA MATERNA .....	29
IMPLICACIONES NEONATALES.....	30
RESULTADOS DE LAS INTERVENCIONES REALIZADAS EN EL ESTILO DE VIDA.....	32
PUNTOS CRITICOS.....	33
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>34</b>



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**“IMPLICACIÓN DEL DESARROLLO DE PATOLOGÍAS METABÓLICAS  
ASOCIADAS A OBESIDAD GRADO III EN UNA GESTANTE”**

**Autor:** Vallejo Pasquel, Edison Patricio

**Tutora:** Dra. Esp. Naranjo Naranjo, Doris Maricela

**Fecha:** octubre del 2019

**RESUMEN**

Paciente femenina de 38 años con antecedentes de multiparidad, obesidad supermórbida, intergenésico de 16 años, ORh- con parto por vía cefalovaginal previo a término. A su ingreso acude por sensación de pérdida de líquido vaginal de un embarazo único de 34 SDG, con control ecográfico que reporta un ILA disminuido y un feto único, con perfil biofísico 8/10, con peso sobre percentil 99.

Su manejo inicial por APP y vaginosis se realiza mediante antibioticoterapia y se diagnostica DMG. Reingresa a las 38.2 SDG por dolor tipo contracción, al realizar monitoreo fetal se encuentra taquicardia fetal resistente a reanimación, por lo cual se realiza terminación de embarazo por compromiso de bienestar fetal. Durante su estancia hospitalaria es valorada por terapia intensiva debido a taquicardia y desaturaciones, las cuales posteriormente se filian a infección de herida, catalogándose como sepsis de partes blandas realizándose varias limpiezas quirúrgicas logrando mejoría del cuadro.

La paciente es sometida a varios procedimientos por dehiscencia de herida. El tratamiento endocrinológico final se realiza con insulina a dosis bajas sin requerir aumento en nuevas hospitalizaciones. En controles posteriores no mantiene

valores adecuados de glicemia pese a instauración de medidas farmacológicas y dietéticas para corrección de la misma.

**PALABRAS CLAVES:** OBESIDAD, DIABETES MELLITUS GESTACIONAL, COMPROMISO DE BIENESTAR FETAL, COMPLICACIONES METABÓLICAS, DIABETES MELLITUS TIPO 2, MACROSOMÍA.

**TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO**

**FACULTY OF HEALTH SCIENCES**

**MEDICAL CAREER**

**“IMPLICATION OF THE DEVELOPMENT OF METABOLIC PATHOLOGIES  
ASSOCIATED WITH OBESITY GRADE III IN A GESTATIONAL PATIENT”**

**Author:** Vallejo Pasquel, Edison Patricio

**Tutor:** MD, OB/GYN Naranjo Naranjo, Doris Maricela

**Date:** October 2019

**SUMMARY**

A 38-year-old female patient with a history of multiparity, super-morbid obesity, 16-year-old intergenésic, ORh-cephalovaginal delivery prior to term. Upon admission, I accused of feeling of loss of vaginal fluid from a single pregnancy of 34 SDG, with ultrasound control that reports a decreased ILA and a single fetus, with an 8/10 biophysical profile, with weight over 99 percentile.

Its initial management by APP and vaginosis is performed by antibiotic therapy and DMG is diagnosed. Re-enter the 38.2 SDG for contraction-type pain, when performing fetal monitoring, resuscitation-resistant fetal tachycardia is found, so termination of pregnancy is performed due to fetal well-being commitment. During his hospital stay he is assessed by intensive therapy due to tachycardia and desaturations, which are subsequently filmed to wound infection, cataloging as soft tissue sepsis performing several surgical cleanings achieving improvement of the picture.

The patient is sometimes several procedures for wound dehiscence. The final endocrinological treatment is done with insulin at low doses without requiring an increase in new hospitalizations. In subsequent controls, it does not maintain adequate glycemic values despite the introduction of pharmacological and dietary measures to correct it.

**KEY WORDS:** OBESITY, GESTATIONAL DIABETES MELLITUS, FETAL WELLBEING COMMITMENT, METABOLIC COMPLICATIONS, TYPE 2 DIABETES MELLITUS, MACROSOMIA.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha convertido en una epidemia dentro de los países en vías de desarrollo, especialmente manifestada tanto en la totalidad de distintas clases sociales como todos los niveles de instrucción. El grupo mayormente afectado a nivel de Ecuador a nivel de prevalencia total como en complicaciones es aquel de 19 a 59 años de edad, dentro del cual se incluyen mujeres en edad fértil, con un 68% de población total con Índice de Masa Corporal (IMC) mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> y aproximadamente el 7% de dicha población con Obesidad grado III (siendo definida con un valor mayor a 40 kg/m<sup>2</sup>) quedando como la menor representada, pero la que más complicaciones muestran al momento del embarazo, parto y postparto. (1)(3)

Este caso en particular se enfoca en la infección de herida quirúrgica post-cesárea en una paciente con Obesidad grado III; complicación conocida y esperada en dicha población, en conjunción con Diabetes Gestacional e Hipotiroidismo, Apnea del Sueño y otras múltiples comorbilidades que se describirán posteriormente, las cuales se presentan en mayor cantidad y complejidad al aumentar el valor de IMC. (14)(17)

Múltiples estudios han demostrado que existe una correlación directa y exponencial entre el coeficiente de IMC de una paciente y la posibilidad de infecciones del sitio quirúrgico relacionadas con incisión de cesaría convencional; no existe la misma tendencia si se compara en grupos de mujeres no obesas. (20)(22)

Mientras que la literatura se encuentra bien cubierta en correlación a técnicas quirúrgicas, de manejo postoperatorio y de complicaciones del sitio quirúrgico de dicha incisión en la población obstétrica de mujeres no obesas, la literatura es escasa en relación a manejo intra y post operatorio de mujeres con obesidad severa, especialmente en aquellas con Obesidad grado III y superior. (24)

Cabe resaltar que las comorbilidades no se limitan únicamente al parto y puerperio, en gran medida las complicaciones se presentan desde el inicio de la concepción y en particular aquellas que pueden alcanzar carácter de severidad

cercano al parto, como la macrosomía fetal, preclamsia, problemas al momento de administrar analgesia y la necesidad de realización de cesárea por las dificultades de acceso al canal vaginal y la visualización del mismo. Como factor añadido y poco descrito se encuentran los problemas para lograr monitorizar adecuadamente la fase activa de parto y las evaluaciones imagenológicas de bienestar fetal. (30)(31)

El caso preocupante en particular se produce cuando dicho embarazo se asocia con otras comorbilidades, como Diabetes Gestacional, el cual se relaciona a mayor índice de fracaso de cierre de herida quirúrgica e infección, incluso cuando la misma se realiza con antibioticoprofilaxis y planeación de dicho procedimiento; la alta tasa de fracaso relacionada con el progreso y curación de la misma y los múltiples procedimientos comúnmente necesarios para la corrección de estas falencias causadas por secuelas de diabetes mellitus y obesidad mórbida. (32)

Debido a la complejidad del manejo de las múltiples patologías metabólicas que son desencadenadas durante el embarazo, además de confusión del manejo postparto de un grado tan severo de obesidad, es importante conocer todas las posibilidades de abordaje terapéutico y quirúrgico en una problemática que con toda seguridad seguirá aumentando en cantidad en un futuro cercano. (36)

# **OBJETIVOS**

## **1. OBJETIVO GENERAL**

Describir las manifestaciones clínicas, factores de riesgo, complejidades diagnósticas, terapéuticas y complicaciones en las embarazadas con Obesidad grado III para evitar las múltiples comorbilidades asociadas a dicha patología de base.

## **2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar los factores de riesgo de la patología en estudio para disminuir sus complicaciones.
2. Describir procedimientos diagnósticos y terapéuticos utilizados para mejorar la evolución del paciente.
3. Identificar las complicaciones más comúnmente asociadas a la obesidad mórbida para mejorar el pronóstico de las pacientes obesas.
4. Identificar los puntos críticos en la atención para la evaluación y seguimiento de pacientes con obesidad mórbida.

## HISTORIA CLINICA

### DESCRIPCION DE LA FUENTE DE INFORMACION:

Información Disponible: la información fue obtenida directamente de la Historia Clínica y entrevista directa con la paciente gestante, mujer de 38 años de edad, en condición de obesidad mórbida, con estilos de vida poco saludables, múltipara receptada directamente en el servicio de Emergencias Obstétricas del Hospital General Ambato, que acude por presentar escurrimiento de líquido transvaginal.

### ANAMNESIS:

#### Datos de Filiación

Paciente femenina de 38 años de edad, nacida y residente en Ambato, fecha de nacimiento: 1980/10/16, Instrucción: Superior, Soltera, Religión: católica, Etnia: Mestiza, Lateralidad: Diestra, Tipo de afiliación: Asegurada General, Grupo sanguíneo: ORH-, Fuente de información: Paciente.

Con antecedentes patológicos personales de glaucoma hace 2 años sin tratamiento, obesidad mórbida desde los 12 años, con antecedentes ginecoobstétricos de 3 gestas previas; GESTA 1: 16 años a las 39 SDG por vía cefalovaginal; GESTA 2: aborto hace 7 meses previo a gesta actual, sin realización de estudio histopatológico actualmente cursando su embarazo de 34 SDG; FUM del 26/02/2018 con 5 controles prenatales, 3 ecografías; último reporta feto único vivo, con actividad cardiaca de 144 latidos por minuto, con un perfil biofísico 8/10 a expensas de disminución de ILA (6.8) con una biometría fetal y peso fetal sobre el percentil 95 esperado, antecedentes familiares de glaucoma por línea paterna.

No alergias, medicación de uso actual, uso de sustancias controladas ni preparados naturistas y transfusiones sanguíneas.



**MOTIVO DE CONSULTA:**

Sensación de pérdida de líquido transvaginal

**ENFERMEDAD ACTUAL:**

Paciente refiere que 65 horas previo su ingreso, caracterizado por escurrimiento de líquido vaginal, en abundante cantidad, filante, no maloliente; sin causa aparente, movimientos fetales presentes, no signos de vasoespasmo.

**EXAMEN FISICO INICIAL:**

Paciente femenina obesa, consciente en sus tres esferas, colaboradora, no álgica. Al examen físico presenta obesidad mórbida con peso de 135 kg y talla de 158 cm, con IMC de 60.03. Signos vitales dentro de la normalidad. Al examen físico abundante panículo adiposo de dificulta maniobras de exploración y región inguinogenital sin signos de sangrado o pérdida de líquido, impresiona mal olor. Resto de aparatos y sistemas dentro de la normalidad. Se realiza especuloscopia emergente de difícil acceso por estado constitucional de paciente, hallándose abundante cantidad de secreción verdosa, fétida, cérvix cerrado, se solicita cristalografía y se realiza lavado de HCG-b el cual es negativo, se descarta diagnóstico de ruptura de membranas. Monitoreo Fetal Electrónico (MFE) el cual se evidencia sin alteración: categoría I, sin AU.

Exámenes de ingreso reportan: neutrofilia sin leucocitosis, función renal normal, glicemia central de 134 mg/dL, y un Elemental Microscópico de Orina (EMO) que se reporta positivo (Leucocitos 500, piocitos 65, Bacterias 36594), Se decide su ingreso y observación para manejo clínico con antibioticoterapia.

Durante su estancia se identifican varios valores alterados de glicemias aisladas además de una prueba de tolerancia oral a la glucosa alterada, por antecedente de no presentar alteración de glicemias previas a su embarazo, con valores normales de Hemoglobina glicosilada y fructosamina se realiza diagnóstico de Diabetes Mellitus gestacional, instaurándose tratamiento a base de metformina 500 mg vía BID sin lograr glicemias objetivo. Recibe el alta y a las tres semanas reingresa con cuadro de 1 hora de evolución de dolor abdominal tipo cólico de tipo contracción, de intensidad EVA 8/10, que irradia hacia región púbica que

inicia en hipogastrio, empeora a la bipedestación y que no se acompaña de mayor sintomatología.

## **EXAMEN FISICO DE SEGUIMIENTO**

Abdomen con importante panículo adiposo, suave, depresible y doloroso en hemiabdomen inferior, en región inguinogenital no se halla secreción, al tacto vaginal se encuentra un cérvix posterior, dilatado 3 cm, borrado 40%, en primer plano cefálico, membranas integra, sin evidencia de pérdida de líquido.

Se realiza MFE reportando taquicardia fetal sin desaceleraciones y variabilidad mínima, categoría II, con 1 contracción en 10 minutos. Se realiza reanimación intrauterina y posterior MFE y se encuentra taquicardia fetal con variabilidad mínima, categoría II, con 2 contracciones en 10 minutos. Se decide la terminación inmediata del embarazo por vía alta teniendo como causa el compromiso de bienestar fetal agudo; se realiza cesárea segmentaria emergente + salpingectomía bilateral, se inicia el mismo con incisión tipo Pfannenstiel con los siguientes hallazgos: de vasos de gran calibre a nivel de tejido celular subcutáneo donde se recibe recién nacido vivo, cefálico, sexo masculino, peso: 3330 g, talla: 51 cm, perímetro cefálico: 36 cm, APGAR 8 -9 al minuto y a los cinco minutos respectivamente, líquido amniótico ausente, presentando transquirúrgico importante sangrado de plano muscular de 1200 ml, se coloca drenaje retroaponeurotico. Egres a hemodinamicamente estable hacia hospitalización y se realiza transfusión de concentrados globulares por mantener taquicardia postoperatoria acusada a anemia aguda postparto.

## **SEGUNDO DÍA DE HOSPITALIZACIÓN**

Presenta cuadros súbitos de disnea acompañada de ansiedad, con desaturaciones hasta 85% que son compensadas con oxígeno suplementario hasta 3 litros por bigotera acompañadas de patrón respiratorio anormal. Al examen físico destaca por Tensiones Arteriales de 140/80 mmHg, manteniendo taquicardia sobre 145 lpm, frecuencias respiratorias en límite superior con

necesidad de oxígeno suplementario para mantener valores de saturación normales. En el examen físico impresiona abdomen con abundante tejido adiposo, presencia de faja y drenaje con salida de líquido serohemático.

Exámenes de laboratorio e imagenológicos: Dímero-D positivo, Troponina T elevada, CPK elevada, gasometría con alcalosis respiratoria además de hipoxia leve, EKG con evidencia de taquicardia sinusal sin supra ni infradesniveles.

En radiografía de tórax no se evidencia edema agudo de pulmón. Se correlaciona su complicación a proceso ansioso agudo, por lo cual es manejado con benzodiazepinas. En visita nocturna refiere dolor abdominal de EVA 8/10, localizado en zona interna de herida quirúrgica refiriendo además mal olor de la misma. Se identifica herida quirúrgica con signos de inflamación, eritematosa y purulenta. Se procede a retirar puntos que fijan herida, drenándose absceso seropurulento que se encuentra en región de incisión quirúrgica. En complementarios se encuentra leucocitosis (16.200) con neutrofilia, PCR elevado (192), hemoglobina y hematocrito disminuido (8.6 mg/dl – 26.4%) filiándose a proceso infeccioso y se instaura diagnóstico de absceso de pared abdominal post cesárea. Se inicia tratamiento a base de oxazolipenicilinas.

### **TERCER DÍA DE HOSPITALIZACIÓN**

Realiza alzas térmicas sobre 38.5 °C de difícil control por medios farmacológicos y físicos, inicia con cuadro caracterizado con disnea de medianos esfuerzos y desaturaciones, se decide rotación antibiótica a ceftazidima + amikacina. La cual se mantiene por 4 días. Luego catalogada como sepsis de partes blandas con posible agente a *Pseudomonas*. Por esta razón ingresa a Unidad de Cuidados intensivos para manejo.

### **MANEJO EN TERAPIA INTENSIVA**

Se mantiene hemodinamicamente inestable, con signos y síntomas compatibles con Síndrome de inflamación y respuesta sistémica por foco de partes blandas abdominal, se realiza limpieza quirúrgica de herida infectada; se encuentra líquido purulento 200 ml, tejido necrótico de 30x 20 cm que compromete piel tejido celular subcutáneo y dehiscencia de aponeurosis.

Se rota antibiótico a Piperacilina/Tazobactam + Vancomicina. Presenta buena evolución clínica en días posteriores, con mejor estabilidad hemodinámica, control térmico y sin desaturaciones. En exámenes de laboratorio; disminución de leucocitosis (13.700) con neutrofilia, PCR elevado (16), hemoglobina y hematocrito disminuido (9.9 mg/dl – 33.9%).

Por buena evolución clínica se decide alta a piso para manejo posterior a sus dos limpiezas quirúrgicas y corrección de antibioterapia para sepsis de partes blandas. Se mantiene hemodinamicamente estable, con signos vitales dentro de la normalidad, aun con suplementación de oxígeno.

Por glicemias elevadas se reclasifica su Diabetes Gestacional, definiéndola como Diabetes Mellitus tipo 2 ante lo cual colocan insulina a dosis bajas. Se obtienen resultados de cultivo de herida, el mismo que reportan: Acinetobacter baumannii betalactámico resistente, productor de betalactamasas, sensible a colistin y tigeciclina.

Por Cirugía Plástica se decide realizar plastia abdominal pese al alto riesgo de contaminación de herida con patógeno multiresistente modificando esquema antibiótico a colistin – imipenem.

Posterior evaluación por endocrinología identifica control óptimo de glicemias con esquema previamente colocado, por lo cual se decide continuar con el mismo mientras se mantenga a paciente hospitalizada con posible revaloración de la misma al alta.

Se realización de 3 limpiezas por parte de Cirugía Plástica, y por no encontrarse nuevos criterios de hospitalización por parte de Servicio de Ginecología y Obstetricia, se decide pase de paciente para manejo de patología de partes blandas.

Servicio de endocrinología continua con seguimiento de la paciente, recomendando administración de Insulina NPH para manejo de su cuadro de Diabetes Mellitus tipo 2.

**Posteriormente se realizan múltiples controles por parte de cirugía plástica, los cuales no se describirán por no tener interés en el análisis del caso actual.**

## **ANALISIS DEL CASO**

Paciente femenina de 38 años con antecedentes de multiparidad, obesidad supermórbida, cuadro ya precipitante durante 25 años desde su adolescencia atribuido a malos hábitos alimenticios, con periodo intergenésico de 16 años, tipificación ORh- y con diabetes mellitus gestacional de aparente desarrollo en esta última gravidez.

Gestante con pobre seguimiento médico a su embarazo. Previo a su ingreso actualmente descrito acude por sensación de pérdida de líquido vaginal de un embarazo único de 34.1 SDG, con control ecográfico que reporta un Índice de Líquido Amniótico disminuido (6 además de un feto único, longitudinal con perfil biofísico 8/10, con un peso de 3102 gramos (sobre el percentil 99) y un embarazo estimado de 37.3 semanas, el cual se encuentra en correlación con el cuadro diabético caracterizado por macrosomía fetal.

Por negatividad de complementarios se descarta compromiso fetal o ruptura prematura de membranas y se confirma estado hiperglicémico, y se instaura tratamiento para vaginosis y DMG, atribuyéndose su cuadro de base inicial a una sobreposición de factores mecánicos (importante panículo adiposo en cara interna de muslos), microbiológicos (mal aseo de zona genital) y hormonales (cambios tróficos) para el desarrollo de una vaginosis de importancia y de difícil control con fármacos.

A las 38 SDG reingresa y por encontrarse evidencia de posible compromiso de bienestar fetal se decide terminación de embarazo, con diagnóstico de: Embarazo de 38.2 SGD + compromiso de bienestar fetal + labor de parto en fase

latente + obesidad mórbida + diabetes mellitus gestacional. Por las importantes condiciones físicas el paciente el procedimiento antes descrito es dificultoso.

Durante su estancia hospitalaria es valorada en múltiples ocasiones por unidad de terapia intensiva, endocrinología y psiquiatría debido a las múltiples comorbilidades previas y complicaciones esperables en esta paciente.

Es sometida a 5 procedimientos más por dehiscencia de herida abdominal de la incisión de Pfannestiel, donde se corrigen por múltiples abdominoplastia a repetición, siendo esto nuevamente precipitado por el pobre control dietético y metabólico que la paciente refiere, además del difícil factor correctivo que implica la modificación de hábitos alimentarios tan tardíamente en su vida. El tratamiento endocrinológico final se realiza con insulina a dosis bajas.

## **CONCLUSIONES**

En el caso particular llama la atención una paciente la obesidad supermórbida es la patología precipitante de todas las complicaciones presentada, siendo además una patología que tendrá una casuística común en el futuro, con tendencia al incremento en años venideros tanto por factores socioeconómicos como culturales. Múltiples factores asociados son el bajo nivel socioeconómico, pobre apego al tratamiento y la dificultad de la modificación de hábitos tardíamente en la vida del paciente. Por esto es confiable asumir se asociará este tipo de obesidad a edades más tempranas y en especial, en mujeres de edad fértil, los cuales terminarán invariablemente en complicaciones tanto en el desarrollo adecuado del embarazo, del crecimiento embrionario y fetal además de aquellas aparecerán al momento del parto y puerperio.

Además nos encontramos dificultad con el abordaje diagnóstico y terapéutico de la paciente por factores mecánicos, psicológicos y culturales de la misma. Desde la toma de una muestra correcta de cristalografía, la decisión de la paciente de aceptar tener una enfermedad crónica hasta la instauración de un tratamiento farmacológico y dietético intensivo son de difícil realización. La Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) usada en la paciente se considera el método

diagnóstico de elección para DMG. El manejo antibiótico empírico fue limitado por la poca cantidad de literatura en estas pacientes, además que el uso guiado del mismo por cultivo es un método subóptimo de corrección siendo tardío.

Las complicaciones más comúnmente asociadas suelen ser la Diabetes Mellitus gestacional, preclamsia y las complicaciones posteriores al parto asociados al acceso dificultoso del canal de parto, la incapacidad de realizar un cierre adecuado de herida quirúrgica relacionada necesidad de cesárea y el aumento de los casos de sobreinfección de la misma, producida tanto por factores microcirculatorios reducidos, el componente de tejido adiposo aumentado, la facilidad de colonización producida por humedad y el tamaño y retiro de tejido a los que normalmente se debe someter a la paciente.

Lamentablemente la cantidad esporádica de casos relacionados a un embarazo complicado con obesidad supermórbida y lo complejo del manejo de múltiples patologías crónicas metabólicas llevadas a extremos conllevan que el manejo de nuestra paciente haya sido complejo y de extenso seguimiento posterior.

## MARCO TEÓRICO

### 1. OBESIDAD MORBIDA Y SUS COMPLICACIONES EN RELACION AL EMBARAZO Y SU PROGRESION

La obesidad se puede definir como una patología de base multifactorial y poligénica en la que se produce una acumulación de grasa corporal en cantidades en las cuales puede tener un efecto negativo en la salud. Las personas generalmente se consideran obesas cuando su índice de masa corporal (IMC), supera los 30 kg/m<sup>2</sup>; El rango de 25 a 30 kg/m<sup>2</sup> se define como sobrepeso.

Debido a alto porcentaje de mujeres de edad fértil con IMC elevado, la obesidad materna ahora se considera uno de los factores de riesgo más comunes dentro de la práctica obstétrica y en países desarrollados se trata de la patología de base que más comúnmente complica un embarazo. En comparación con las mujeres con un peso saludable antes del embarazo, las mujeres con obesidad tienen un mayor riesgo de aborto espontáneo, diabetes gestacional, preclamsia, trombo embolismo venoso, parto que requiere de inducción, cesárea, complicaciones anestésicas e infecciones de la herida de sitio quirúrgico, y tienen menos probabilidades de iniciar o mantener el amamantamiento. Debido a que las mujeres que empiezan su gestación con obesidad suelen tener un aumento excesivo del peso en el periodo preparto, también influye en la posibilidad de desarrollar síndrome metabólico posteriormente en su vida. (1)

Los bebés de madres obesas tienen un mayor riesgo de muerte fetal, anomalías congénitas, prematuridad, macrosomía y muerte neonatal. La exposición intrauterina a la obesidad también se asocia con un mayor riesgo de desarrollar obesidad en la niñez, infancia, adolescencia y adultez y otros trastornos metabólicos en la infancia. Cabe resaltar que tanto el riesgo de morbilidad y morbilidad obstétrica y neonatal se encuentran aumentados de manera significativa en esta población, y consistentemente se asocian al riesgo para el neonato de presentar comorbilidades posteriores a lo largo de su desarrollo. (2)



## **2. PREVALENCIA EN ECUADOR**

Actualmente no hay datos a nivel nacional en el Ecuador sobre la prevalencia de la obesidad en el embarazo; sin embargo, la información aportada por ENSANUT 2018 (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición) muestra que un 57.7% de la población femenina en edad reproductiva se encuentra en sobrepeso, y un 12.5% de esta población se puede clasificar como obesidad mórbida y supermórbida.

## **3. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA OBESIDAD MATERNA**

### **3.1 DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**

La DMG se define como la intolerancia de grado variable a la glucosa con su detección durante el embarazo.

Existe una diferenciación propuesta por el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG) en la cual se puede definir dos clases de DMG; aquella que se controla adecuadamente sin medicamentos se suele denominar DMG controlada con dieta o clase A1GDM; y aquella requiere apoyo farmacológico para lograr la euglucemia a menudo se denomina clase A2GDM.

Debido a que un porcentaje importante de mujeres no se ha realizado un tamizaje para la diabetes mellitus antes del embarazo, generalmente suele ser difícil distinguir la DMG de la diabetes preexistente.

Cabe resaltar que según varios estudios epidemiológicos estadounidenses se ha definido que la prevalencia de DMG varía en proporción directa a la prevalencia de diabetes tipo 2 en una población determinada o grupo racial o étnico; las mujeres de raza blanca generalmente tienen las tasas más bajas de incidencia de DMG. Existe a su vez una mayor prevalencia de DMG entre mujeres de origen hispano, afroamericanos e indígenas americanos.

### 3.1.1 FISIOPATOLOGIA

En el contexto de un embarazo normal, la resistencia a la insulina aumenta a fines del segundo trimestre hasta niveles que se aproximan a los observados en la DMT2. La mayoría de las mujeres siguen siendo normoglicémicas debido a una adecuada compensación de las células beta con una mayor secreción de insulina. Sin embargo, la DMG se desarrolla si la compensación de las células beta es inadecuada para el nivel de resistencia a la insulina y la producción de glucosa hepática. (3)

El aumento de la resistencia a la insulina en el embarazo tiene como agente causante a las hormonas liberadas por la unidad fetal-placentaria y la acumulación de grasa materna en forma de tejido adiposo; también se atañe al exceso de lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres por los adipocitos y la secreción de factores inflamatorios y adipocinas de este tejido, desencadenando inflamación crónica de bajo grado los cuales tendrán como punto final el daño irreversible de los receptores para la señalización unión a la insulina, lo cual a su vez estimula aún más la expresión de genes que codifican proteínas implicadas en la intolerancia a la glucosa. (4)

Los adipocitos además producen sustancias con propiedades quimiotácticas y adhesivas como MCP-1 y moléculas de adhesión vascular e intracelular (VCAM, ICAM), que aumentan la aglomeración de linfocitos y monocitos en el tejido adiposo. Los macrófagos una vez activados interactúan con los adipocitos para iniciar un ciclo perpetuo de reclutamiento de una cantidad mayor de monocitos con producción de citoquinas inflamatorias y deterioro de la función de los adipocitos antes descrita, desencadenando en resistencia a la insulina y disfunción endotelial. (5)

Dentro de este contexto fisiopatológico podemos concluir que las mujeres obesas previo a su embarazo presentaran factores de inflamación de bajo grado, manifestadas por el aumento de niveles séricos y circulantes de Factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) interleucina -12 (IL-12), y proteína C reactiva de alta sensibilidad aumentada (hsCRP). Además, se puede

caracterizar dentro de la obesidad a una resistencia a la insulina aumentada, y una regulación negativa de adiponectina y sobreexpresión de leptina, resistina y proteína de unión al retinol tipo – 4, manifestaciones que contribuyen al cuadro fisiopatológico inicial. Aquellos embarazos ocurridos en mujeres obesas además expresan mayor inflamación y una respuesta inmune mediada predominantemente por Th-2. Todos estos factores podrían contribuir a complicaciones dentro de la gestación que se mencionaran posteriormente. (6)

Las hormonas fetales y la producción de factores de crecimiento además de la remodelación tisular adipositaria podrían además contribuir al proceso inflamatorio y aumentar aún más la resistencia a la insulina.

Se han identificado dos posibles causas atribuibles de ser las causantes de la patología de base:

1. Rol de la unidad feto-placentaria hormonal
2. Tejido adiposo

### **3.1.2 ROL DE LA UNIDAD FETO PLACENTARIA HORMONAL**

Durante el embarazo a medida que progresa la edad gestacional, el tamaño de la placenta aumenta en correlación directa, así como la elevación de estrógeno, progesterona, cortisol y lactógeno placentario, repercutiendo en resistencia a la insulina. Usualmente esto inicia en la 20-24 semana de gestación. En casos de pacientes obesas sin diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, debido a que en el momento del parto existe un corte brusco en la producción de estas hormonas, puede desencadenar en la finalización de alteraciones glicémicas relacionadas con los factores inflamatorios y proadipositarios, lo cual podría terminar en una aparente remisión de la DMG. (7)

Dentro de las principales hormonas implicadas, el lactógeno placentario humano se eleva aproximadamente 10 veces su valor inicial en el embarazo versus a los niveles séricos en el segundo trimestre de embarazo. Una de las funciones de esta hormona es estimular la lipólisis lo cual lleva a un aumento en la cantidad de ácidos grasos libres plasmáticos, en caso de que se necesite un combustible

distinto a la glucosa y aminoácidos, para el crecimiento y manutención adecuada del binomio materno-fetal. Debido a esto produce interferencia a la entrada mediada por insulina de glucosa hacia las células finalmente causando la resistencia insulínica clásica de la DMG. Por lo tanto, esta hormona es considerada como un potente antagonista de la acción de la insulina durante la gestación. (8)

Se considera que la resistencia a la glucosa puede llegar a aumentar de un 40 a 50% durante el embarazo, con un pico inicial en el segundo trimestre del embarazo y disminuyendo significativamente en días previos al parto. Este estrés puede conllevar a una importante disfunción mitocondrial similar a la observada dentro de la fisiopatología de la DMT2. Un factor asociado a la alteración mitocondrial debido al daño oxidativo se ha definido como un factor importante en la patogénesis de las enfermedades metabólicas crónicas caracterizadas por la resistencia a la insulina, como el síndrome metabólico y la DMT2. Sin embargo, esta alteración no ha sido descrita como un agente causante de manera única en la DMG; aunque la evidencia ha apoyado la hipótesis de que la funcionalidad de las especies reactivas del oxígeno en la patogénesis de la insuficiencia placentaria, el debut diabético de la DMG y otras complicaciones del embarazo como preclamsia y eclampsia relacionadas a la obesidad como enfermedad de base pueden tener su origen en la unidad mitocondrial celular además que en la disfunción del tejido adipositario. (9)

Cabe resaltar que, en los embarazos patológicos (DMG, Obesidad mórbida, DMT2 previa al embarazo, se asocian niveles séricos elevados de estrés oxidativo debido a la sobreproducción de radicales libres (que conducen a una función mitocondrial anormal) y defectos en las defensas antioxidantes. (10)

Varios autores han descrito el incremento del TNF- $\alpha$  en la DMG, sin embargo, aún es controvertido el hecho que este aumento tenga un origen previo al embarazo o si es una consecuencia de los factores placentarios y del tejido adiposo disfuncional. Se ha demostrado que los niveles circulantes de TNF- $\alpha$  circulantes aumentan en el segundo y tercer trimestre de embarazo de las gestantes independientemente de su IMC, pero el aumento se relaciona proporcionalmente con el valor del mismo previo al embarazo, razón por la cual

se le ha propuesto como un potente predictor del nivel de resistencia de insulina en el contexto de DMG en relación a un IMC inicial elevado. (11)

### **3.1.3 TEJIDO ADIPOSEO**

El tejido adiposo genera adipocitocinas (leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 además de resistina, visfatina y apelina. (12)

El rol de estas adipocitocinas y de las concentraciones elevadas de lípidos que generalmente coexisten durante el embarazo se ha asociado con los posibles cambios requeridos para la compensación de ganancia de peso y en la sensibilidad de la insulina en mujeres no embarazadas y embarazadas en las cuales es un factor fisiopatológico que se correlaciona a la presencia de una o varias de estas hormonas alteradas durante el embarazo lleva a una posible interrupción y entorpecimiento de la señalización para la función de insulina y por este mecanismo generan resistencia a la insulina. De manera muy específica, el TNF- $\alpha$  tiene un rol potencial en el decremento de la sensibilidad de la insulina. (13)

Existen varios estudios comparativos que han indagado en los niveles séricos de triglicéridos y colesterol HDL, LDL y VLDL en pacientes que no presentan obesidad versus aquellas con obesidad con un IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>, particularmente en el último trimestre del embarazo concluyen que la elevación de dichos lípidos es similar en ambos casos antes descritos. Por lo tanto, es posible definir que los cambios que ocurren en el embarazo en relación a los lípidos circulantes y sus fracciones son uniformes tanto para mujeres con un índice de masa corporal inicial conservado y en aquellas con un IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> y si se encuentran diferencias en sus concentraciones en una gestante obesa se debe probablemente al estado metabólico preconcepcional materno alterado previo a la gestación antes que a un efecto específico o puntual durante el embarazo. (14)

La proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) y la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) se han estudiado como posibles marcadores

diagnósticos para la DMG. Varios estudios prospectivos han mostrado que la hsCRP estaba asociada con niveles elevados de glucosa materna, IMC y péptido C; que la hsCRP medida a las 11 a 14 semanas de gestación fue predictiva de GDM (OR) 3.9 para el desarrollo de DMG) con una especificidad diagnóstica de 87.2% y se han evaluado conjuntamente con la medición de la SHBG sérica dentro del primer trimestre como un marcador sérico confiable para el riesgo futuro de DMG (12). La combinación de SHBG baja y hsCRP alta tuvo un buen valor predictivo para la detección de GDM con una sensibilidad del 74% y especificidad 76% en un estudio de 269 mujeres cuando se midió previo de las 15 semanas de gestación (15).

Además, la sobreexpresión del mRNA del TNF- $\alpha$  y la presencia de este en el tejido adiposo se correlaciona positivamente con la proliferación de nuevos adipositos y la disfunción de los presentes, y por lo general disminuye en individuos obesos posterior a la pérdida de peso, lo cual también ha sido un fenómeno observado en mujeres en su periodo postparto. (16)

### **3.2 DIAGNOSTICO**

Varias pautas de diagnóstico para la DMG se han propuesto, pero no existe un consenso general sobre la misma, ni el proceder para la detección temprana de esta o DMT2 durante las primeras semanas de embarazo a manera de tamizaje. El procedimiento utilizado para diagnosticar DMT2 en personas no embarazadas (es decir, una glucemia en ayunas seguida de una carga de 75 gramos de glucosa y una medición de glucosa plasmática de 2 horas) podría ser un método válido usado para la detección temprana de en el embarazo si la paciente no tiene un historial previo de resistencia a la insulina o condiciones que la propicien (17).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) ha determinado que la medición de la hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) también es una opción válida a usar para el diagnóstico temprano antes a las 12 semanas de embarazo, pero es posible que este método no sea adecuado debido a una pobre sensibilidad en comparación

con los enfoques de la prueba de tolerancia oral a la glucosa, especialmente desde el segundo trimestre de embarazo (18).

Incluso si los resultados de las pruebas de tolerancia realizadas al inicio de la gestación son negativas, se recomienda la realización de otra prueba de detección para DMG a las 24 a 28 semanas de gestación debido a la gran proporción de mujeres que tuvieron una prueba de detección de embarazo temprana negativa, pero que eventualmente desarrollaran DMG, especialmente en aquellas con comorbilidades previas o historial familiar positivo (19).

El enfoque de dos pasos para evaluar el diagnóstico de DMG es el que mayor evidencia tiene y ha demostrado una adecuada sensibilidad y especificidad. Se basa en la administración de una solución de glucosa por vía oral con contenido de 50 gramos, y a continuación se realiza una determinación de glucosa venosa a 1 hora posterior a la administración en los cuales debe reportarse un valor inferior a 140 mg/dL; en aquellas gestantes cuyos niveles de glucosa alcanzan o superan el umbral de detección deben ser sometidas a la administración de 100 gramos de glucosa por vía oral en dos ocasiones separadas como mínimo y a una medición de glucosa venosa 3 horas posterior a la misma para determinar la conducta diagnóstica.

Los puntos de corte se pueden definir según el estudio de Carpenter y Coustan; Dentro de la primera hora posterior al ayuno el valor debe ser inferior a 180 mg/dL, después de dos horas inferior a 155 mg/dL y en tres horas inferior a 140 mg/dL.

Es recomendable usar estos puntos de corte debido a que se han examinado los resultados clínicos de varios metanálisis y se confirmó que aquellas mujeres en las cuales la DMG habría sido diagnosticada según los criterios de Carpenter y Coustan tuvieron tasas más altas de complicaciones perinatales que las mujeres con valores por debajo de estos umbrales de diagnóstico (19). Las mujeres que tienen incluso un valor anormal en la prueba de tolerancia oral a la glucosa de dos pasos descrita previamente tienen un riesgo significativamente mayor de resultados perinatales adversos en comparación con las mujeres sin DMG, especialmente en el contexto de pacientes obesas (20).

### 3.3 TRATAMIENTO DE LA DMG EN GESTANTES CON OBESIDAD

La DMG tiene como tratamiento inicial su enfoque no farmacológico mediante modificaciones dietarias, ejercicio y automonitoreo de la glucosa capilar. Un metanálisis reciente ha demostrado la reducción tanto en la cantidad de neonatos con macrosomía (definido como el peso sobre 4000 gramos) y masa grasa neonatal de aquellos nacidos de mujeres con DMG en las cuales se aleatorizó la instauración de intervenciones para cambios dietarios y ejercicio. (21)

Adicionalmente las mujeres dentro de este grupo de tratamiento tenían mayor probabilidad de lograr metas de reducción postparto un año posterior a su embarazo versus aquellas que no participaron en estos cambios. Pese a estos prometedores descubrimientos los abordajes dietéticos específicos y de ejercicio no han sido estudiados de manera óptima. El objetivo de la terapia nutricional en la DMG es de mantener niveles basales de glucosa, prevenir la cetosis, proveer adecuada ganancia de peso y contribuir con los nutrientes adecuados para el crecimiento y desarrollo fetal, por lo cual todas las pacientes con esta enfermedad deberían recibir consejo personalizado dietario según el IMC de cada paciente. (22)

La mejor distribución calórica dietética para pacientes con un IMC en rango de obesidad tiene una composición de 33-40% en origen de carbohidratos durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, debido a que una dieta preparada con alrededor de 50-60% de hidratos de carbono resulta por lo general en aumento de peso excesivo e hiperglicemia postprandial. El resto de las calorías dietarias pueden dividirse en porcentajes de 20% para proteínas y 40% de ácidos grasos. (23)

Sin embargo, la composición dietaria óptima para obtener resultados perinatales adecuados es aún desconocida. Debido a la escasa evidencia y los ensayos aleatorizados con poca cantidad de pacientes se mantienen las mismas indicaciones usadas para pacientes con obesidad que no son gestantes. Dentro de estas destaca la administración de dietas con contenido de carbohidratos



complejos los cuales logran valores más bajos de glucosa en ayunas que aquellas puérperas con DMG que siguieron una dieta convencional. (24)

Debido a esto y a otros resultados similares en varios ensayos clínicos la recomendación inicial debe ser enfocada a recomendar el consumo de carbohidratos complejos sobre los simples debido a su capacidad de ser digeridos más lentamente, causando menores niveles de hiperglicemia postprandial, potencialmente reduciendo la resistencia a la insulina y contribuyendo a la saciedad por periodos mayormente prolongados de tiempo. (25)

Pese a que existen múltiples estudios aleatorizados que examinan el ejercicio y las intervenciones dentro del contexto del ejercicio en mujeres en edad fértil no embarazadas, existe una carencia de los mismos en el contexto de DMG. Incluso si estos estudios escasos han tenido pequeño tamaño de muestra de pacientes, aparentan mostrar mejoría en los niveles de glucosa postprandial y en ayunas. Podemos concluir que el plan de manejo de la DMG debe ser similar a aquel usado en DMT2, con enfoque en la ganancia de peso adecuada y el consumo de carbohidratos complejos en menor proporción, con implementación de ejercicio moderado durante 30 minutos al menos 5 días a la semana o un mínimo de 150 minutos por semana. Ejercicios simples como caminar por 10-15 minutos después de cada comida puede llevar a un control glicémico óptimo en asociación a la dieta planificada según el nivel de IMC de la paciente. Sin embargo, si estos métodos fallan en su implementación en al menos dos semanas continuas, se debe optar por medios farmacológicos. (26)

### **3.3.1 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO INYECTABLE**

El tratamiento farmacológico se recomienda cuando los niveles de glicemia no pueden ser alcanzados mediante nutrición y ejercicio. Sin embargo, no existe un consenso ni evidencia desde que valor de glicemia se debe iniciar la terapia farmacológica. (27)

El estándar de oro para la terapia farmacológica en caso de que las terapias previas fallen en la DMG es la insulina y esto ha sido aceptado por la ADA en su última revisión. Esta no cruza la placenta, logra alcanzar un control metabólico estricto y tradicionalmente se ha añadido a la terapéutica nutricional si la glicemia en ayunas se encuentra inferior a 95 mg/dL, si los niveles en 1 hora son superiores a 140 mg/dL o si los niveles a 2 horas son superiores a 120 mg/dL. Estos niveles han sido extrapolados como recomendaciones usadas también en mujeres embarazadas con diabetes preexistente. Si la insulina se usa a lo largo del día debe ser administrada al evidenciarse hiperglicemia postprandial se encuentra en la mayoría de las comidas, la dosis típica de inicio es 0.7 -1.0 UI/día, que se divide en un régimen de múltiples dosis administradas, sea de acción intermedia o prolongada, y de insulina rápida posterior a las comidas. La premisa principal debe ser corregir las hiperglicemias. (28)

Por ejemplo, en el caso de gestantes con valores elevados únicamente al momento del ayuno, una dosis de insulina NPH podría ser adecuada. De manera similar en mujeres cuyos valores elevados sean exclusivamente postprandiales, la insulina de acción corta antes de dicha comida debería ser la de elección.

Independientemente de la dosis de inicio, ajustes posteriores individualizados deben ser realizados según el monitoreo propio de la glucosa de la gestante a horas particulares del día. Dentro de las insulinas de acción intermedia y prolongada, NPH ha sido el estándar de tratamiento, pero recientemente el uso de insulina glargina y detemir han descrito como aceptable dentro de la DMG para alcanzar niveles glicémicos adecuados. (29)

Para aquellas de corta acción, los análogos de insulina de acción corta, lispro y aspart, se han usado satisfactoriamente en el embarazo, además de que no cruzan la barrera placentaria. De preferencia estas insulinas se deberían usar mayormente que la insulina cristalina debido a que tienen un inicio de acción más rápido, logrando que la paciente obtenga un control glicémico más estricto y ayuda a evitar episodios hipoglucémicos por error en el tiempo de administración. (30)

### 3.3.2 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO ORAL

Los antidiabéticos orales son usados cada vez más frecuentemente en gestantes con DMG, a pesar del hecho de que no han sido aprobadas por la administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA) incluso cuando la terapéutica de primera línea para esta es la insulina.

La metformina cruza la barrera placentaria y puede llegar a acumularse dentro del feto en niveles comparables a los maternos. La influencia a largo plazo de esta repercusión en el producto es desconocida. Sin embargo, un estudio reciente similar encontró que el desarrollo hasta los dos años de edad es comparable con el de aquellos que no fueron expuestos a metformina. (31)

La exposición fetal a esta se encuentra correlacionado con los altos niveles séricos fetales y la ausencia de estudios a largo plazo que evalúen las posibles repercusiones de este factor es la razón más fuerte para que la ADA continúe recomendando que cuando se considere un tratamiento farmacológico para DMG, la insulina sea considerada como el tratamiento preferido para esta patología. (32)

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico la metformina se suele usar hasta el final del primer trimestre, inclusive sin evidencia que apoye esta práctica. En varios metanálisis comparativos entre metformina e insulina han arrojado resultados conflictivos, dependientes primordialmente de la inclusión de mujeres con DMG2 previa. En un metanálisis inicial que incluyó únicamente información ya publicada, se demostró que las diferencias neonatales de productos de embarazos con mujeres con DMG que fueron aleatorizados para recibir metformina versus insulina fueron mínimas. (33)

Como se ha mencionado previamente, en el caso de que una gestante en particular se niegue a recibir insulina o si el médico considera que no se tienen condiciones seguras de administración de la misma, debido a costo o condiciones sociales o personales, el uso de metformina es una alternativa costo efectiva razonable, teniendo en cuenta el contexto de que de momento la información es limitada en la seguridad de su administración a largo plazo; pero cabe resaltar que el alto índice relacionado con el fracaso de cumplimiento de

las metas glicémicas establecidas mediante la utilización de antidiabéticos orales terminará requiriendo la administración de insulina complementaria en la mayoría de casos.

#### **4. CONCLUSIONES SOBRE LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL CON OBESIDAD COMO ENFERMEDAD DE BASE EN GESTANTES**

Existe una gran cantidad de bibliografía disponible sobre los agentes inflamatorios y otros biomarcadores que podrían relacionarse con la DMG y que podrían proveer nueva información sobre su fisiopatología.

Se ha propuesto que el desbalance en la expresión de agentes proinflamatorios y antiinflamatorios contribuye directamente en la homeostasis alterada de la glucosa en las gestantes. Pese a esto, la evidencia actual en este tema en particular aún persiste con importantes vacíos relacionados con los variados criterios diagnósticos de DMG y su interpretación, además del uso de los biomarcadores antes descritos.

Cabe resaltar que la mayoría de los estudios realizados en este campo son de corte transversal, que miran más a la relación de estos marcadores y el estatus instaurado de DMG, mientras que existen pocos estudios prospectivos que confirmen aquellos marcadores que puedan ser usados independientemente para el diagnóstico de esta patología, además que no se han identificado intervenciones posibles para la modulación o reducción de estos o si su posterior efecto en el riesgo de desarrollar DMG depende directamente de su concentración o modulación. Claramente se requiere mayor cantidad de investigación sobre este tema a futuro.

## **5. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA OBESIDAD DURANTE EL DESARROLLO DEL EMBARAZO**

### **5.1 PARTO PRE TÉRMINO Y PREMATUREZ**

Un IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> se ha mencionado como un factor importante para complicaciones relacionadas con partos prematuros y poco desarrollados, pero también presentan un riesgo aumentado de nacimientos pre términos espontáneos. (34)

Pese a que la fisiopatología del nacimiento pre término no se encuentra completamente esclarecida, uno de los factores de mayor importancia es la inflamación, la cual también es una componente común tanto para la obesidad materna y el inicio de labor pre término como a procesos infecciosos vaginales causados por la dificultad de aseo adecuado y la colonización de bacterias en los pliegues cutáneos redundantes frecuentes a la obesidad mórbida. En un estudio sistemático y meta análisis retrospectivo realizado en 350 pacientes se concluye que para una mujer obesa con IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>, cada aumento de cinco puntos en este índice produce un aumento lineal en mortalidad fetal de 1.3%, de nacimiento pre término de 1.24%, de mortalidad perinatal de 1.16% y de muerte neonatal de 1.15%. (35)

### **5.2 RIESGOS INTRAPARTO**

En el grupo mujeres con un IMC mayor a 35 kg/m<sup>2</sup> se ha filiado un riesgo aumentado de labor de parto fallida, necesidad de realización de cesárea y endometritis. También se ha descrito un aumento del doble de morbilidad materna en relación a infecciones mediatas a procedimientos invasivos y cinco veces la posibilidad de injurias neonatales. Un hallazgo curioso es que en pacientes nulíparas el tiempo de labor es inversamente proporcional al IMC materno, además que una inducción exitosa de parto presenta la misma relación. (36)

Otra de las complicaciones comunes asociadas al parto en gestantes con IMC elevado fue la distocia de hombro, en alrededor del 10% de todos estos partos. Este valor se elevaba si además la mujer recibía manejo expectante hasta las 40 SDG versus la inducción de labor entre las 38-39 SDG. Cabe resaltar que además existe una disminución de la cantidad de cesáreas realizadas en pacientes obesas si se realiza inducción de labor de parto previo a las 40 semanas. Igualmente se demostró que los partos de mujeres con DMG a las 38-39 SDG reducían la mortalidad perinatal sin incrementar el índice de cesáreas realizadas. (37)

El monitoreo de las contracciones y la evaluación de la adecuada progresión de la labor de parto en mujeres obesas suele ser una tarea dificultosa. La palpación manual o la tococardiometría son dos métodos comúnmente usados, pero en un análisis reciente se ha demostrado que la distancia entre la piel y el útero haría que esta técnica sea poco certera. Dentro del mismo estudio, en todas las mujeres con un IMC mayor a 35 kg/m<sup>2</sup>, se encontró que el 30% de los monitoreos realizados se encontraban errados. Se han descrito técnicas nuevas que permitirían un mejor manejo, como la electrohisterografía, que ha demostrado ser superior que la tococardiometría y la evaluación de presión intrauterina en esta población. El monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal se vuelve también dificultoso por la distancia entre el transductor y el corazón fetal, debido al pannus materno abundante. Si bien la obesidad en si no es un factor que requiera un monitoreo continuo previo o intraparto en un embarazo no complicado, muchas mujeres obesas presentarán indicaciones de realización del mismo, como hipertensión, DMG o inducción de labor de parto, las cuales serán de difícil realización por el motivo previamente expuesto. (37)

### **5.3 RIESGOS ANESTÉSICOS**

Existen claras complicaciones relacionadas a la administración de anestesia en mujeres con obesidad. En una revisión reciente el RCOG recomienda que todas las pregrávidas con un IMC mayor a 40 kg/m<sup>2</sup> deben tener al menos una consulta antenatal con un anestesiólogo especializado en obstetricia. El riesgo de falla al

inducir anestesia epidural en mujeres con obesidad es tres veces más probable que al compararlas con una cohorte de peso normal. Aquellas mujeres con obesidad mórbida sobre clase III presentan episodios de hipotensión más agravados y prolongados, además de desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal que mujeres con peso normal, debido a que la combinación de anestesia espinal y obesidad puede afectar a la función respiratorio incluso dos horas después de la administración de la misma, añadiendo que la anestesia general también representa un riesgo potencial para pacientes obesas embarazadas debido a la gran dificultad para lograr una correcta intubación orotraqueal y la prevalencia aumentada de apnea del sueño en esta población.

(38)

#### **5.4 CESÁREA EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA**

La cantidad aumentada de pacientes que deben ser sometidas a cesárea en paciente parturientas obesas se encuentra aumentada. En un estudio comparativo que involucraba el IMC preparto se encontró que el riesgo absoluto de realización de cesárea para mujeres no obesas ( $IMC < 19.8 \text{ kg/m}^2$ ) fue de 14.3% y de 42.6% en mujeres muy obesas ( $IMC 35 \text{ kg/m}^2$ ). Además, la cantidad total de cesáreas continúa aumentando a medida que aumenta el IMC preconcepcional. Este aumento en la tasa de intervenciones es independiente de la diabetes mellitus gestacional. La realización de cesárea emergente fue del doble para el grupo de IMC alto comparado con la población con IMC ideal, sin embargo, dicho aumento no se presentó en el grupo de cesárea electiva ni el de pacientes que tenían DMG. Esto se debe al hecho de que las mujeres obesas y nulíparas progresan de manera más lenta a través de la primera fase del parto.

(39)

Al enfrentarse a una falta de descenso en la segunda fase del parto, algunos ginecoobstetras pueden optar por realizar una cesárea antes que continuar con el parto debido a la asociación común de macrosomía, distocia de hombro y posibles complicaciones ante la progresión del mismo, además que el uso de cesárea para terminación del embarazo en pacientes obesas aumenta de

manera importante la morbilidad. En el caso del requerimiento de un procedimiento emergente la obesidad de la paciente también se asocia a un enlentecimiento para el transporte de la gestante, la preparación in situ, el establecimiento de anestesia y un tiempo operatorio alargado, incluyendo desde el tiempo de incisión hasta el parto. (40)

La pérdida sanguínea en mujeres obesas también es mayor que si la comparamos con mujeres gestantes en normopeso. La pérdida de sangre superior a los 1000 ml en pacientes obesas fue de 34.9% versus 9.3% en pacientes no obesas. La incidencia de hemorragia postparto se puede llegar a presentar hasta en un 70% de las pacientes obesas con DMG. Si bien es difícil cuantificar la pérdida sanguínea, es más útil clínicamente el evaluar la cantidad de paquetes globulares administrados. Sin embargo, un IMC elevado se correlaciona fuertemente con anemia postparto, siendo el riesgo 2.8 veces superior que en la población gestante general. (41)

El índice de infecciones postoperatorias también es mayor en pacientes obesas. Este aumento también se presenta en cesárea electiva, incluidos aquellos casos en donde se administra antibióticos peri operatorios siendo el mismo entre dos a tres veces el riesgo de la población general no obesa. En aquellas mujeres en las cuales su IMC es superior a 40 kg/m<sup>2</sup> ocurre de tres a cuatro veces más frecuentemente que en el grupo de normopeso y en aquellas con IMC mayor de 50 kg/m<sup>2</sup> la infección de sitio quirúrgico sucederá en el 66% de todas las pacientes, un riesgo 10 veces aumentado versus el de pacientes con IMC normal, además que el índice de dehiscencia es del 14%. (42)

Si bien se recomienda profilaxis antibiótica para todas las cesáreas, no existe un consenso para dosaje correcto según el IMC. Comparada con pacientes de peso normal hay un riesgo aumentado en pacientes con sobrepeso (OR 1.6, 1.2 a 2.2), obesidad grado I (2.4, 1.7 a 3.4), y obesidad grado II y III. (3.7, 2.6 a 5.2). Distintos tipos de técnicas de sutura en piel, suplementación de oxígeno a los tejidos y preparación de piel previo a la intervención se han probado, sin embargo, ninguna ha disminuido el índice de infección de herida post cesárea. (43)



El índice de admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos ocurre de manera más frecuente en pacientes con un IMC mayor de 50 kg/m<sup>2</sup> versus pacientes con OR de (3.86; 95% CI 1.41e10.6) [68]. La obesidad y sus complicaciones se han asociado también con mayor tiempo de estancia hospitalaria y costes económicos elevados. En la ausencia de contraindicaciones, aquellas gestantes que han terminado su primera gesta por cesárea deberían ser aconsejadas para considerar un parto cefalovaginal normal. Se debe tener en consideración que las mujeres obesas también presentan un mayor índice de fracaso al intentar un parto cefalovaginal posterior a cesárea que aquel presente en mujeres con un IMC preparto normal en embarazos subsecuentes, si el IMC es mayor a 29 kg/m<sup>2</sup>, el índice de fracaso es de 32-46%; Si el mismo es superior a 50 kg/m<sup>2</sup> el porcentaje de fracaso bordea el 87%. (44)

Las mujeres con obesidad tienen riesgos adicionales que necesitan consideraciones especiales, y en aquellas mujeres con obesidad mórbida el riesgo de ruptura uterina durante la labor de parto es mayor, aunque no existe bibliografía de calidad para evaluar la cantidad de aumento del riesgo de la misma.

## **5.5 LACTANCIA MATERNA**

Dentro del paradigma de la lactancia materna en la obesidad existen múltiples barreras que previenen que la misma sea exitosa. Aquellos que se describen más comúnmente son el gran tamaño de las mamas, el riesgo incrementado de realización de cesárea y el hecho de que comúnmente los neonatos deban ser evaluados en unidades especializadas por su antecedente intrauterino de exposición a un embarazo probablemente toxémico. De manera general las mujeres con obesidad suelen tener una disminución importante en la primera fase de producción de leche. A pesar de estos obstáculos, la lactancia materna debe ser encarecidamente recomendada, no solamente por los potenciales efectos beneficiosos a nivel neonatal, sino también por los efectos maternos potenciales relacionados a la pérdida de peso postparto y el riesgo disminuido a terminar desarrollando DM2 posterior a su debut con DMG. Un acápite en

particular son aquellas mujeres que dan lactancia materna que además se han sometido a cirugía bariátrica tienen una consideración particular para la administración de vitaminas y minerales. Debido a que la necesidad materna de consumo de algunos nutrientes, como la vitamina B12, afecta directamente la calidad y composición de la leche materna, es necesario aconsejar una revisión dietética para evaluar la administración adecuada de nutrientes claves para el desarrollo neonatal y necesidades basales maternas. (45)

## **6. IMPLICACIONES NEONATALES**

Los neonatos nacidos de mujeres obesas tienen un riesgo incrementado de macrosomía, definido como un peso al nacimiento superior a 4000 gramos o superior a 4500 gramos independientemente de la edad gestacional. Grande para la edad gestacional se define como un peso superior al percentil 90 esperado para edad gestacional. Cabe resaltar que un elevado porcentaje de la población estudiada falla al incluir estudios en los cuales se hayan realizado ajustes para los factores que podrían afectar al crecimiento fetal como sexo, raza y etnia. Una medida usada comúnmente en los neonatos de madres con IMC elevado es el índice ponderal, una medida más cercana a la realidad es el uso del estimado corporal para grasa y masa muscular neonatal. Pese a que ponderalmente la grasa solo compromete el 12-14% del total del peso al nacimiento, su variación implica el 50% del total al momento del nacimiento, cabe resaltar que es difícil estimar de forma confiable los compartimentos adiposos en neonatos.

Los niños productos de madres obesas suelen ser más pesados al nacimiento debido a que poseen una mayor cantidad de tejido adiposo que aquellos nacidos de mujeres no obesas. Se ha encontrado que una ganancia de peso mayor a la estimada tanto en pacientes obesas como en aquellas de normopeso se asocia a una adiposidad aumentada en el neonato y marcadores de cordón umbilical elevados que incluyen niveles de ácidos grasos libres, insulina y colesterol. 92 además, aquellos nacidos de madres catalogadas como obesas al inicio de la gestación tienen niveles más elevados de interleucina 6 (IL-6) que aquellos

nacidos de madres con normopeso y presentan valores más altos de resistencia a la insulina y grasa neonatal. (46)

Tanto en hombres y mujeres, el peso placentario tiene la correlación más fuerte con el peso neonatal, pero en productos masculino el IMC y la ganancia de peso fueron los predictores más significativos, pero en productos femeninos los marcadores inflamatorios (PCR y IL-6) se asociaron independientemente con porcentaje de grasa corporal y peso total. El aumento en la resistencia a la insulina en mujeres obesas lleva a un desequilibrio en la respuesta de la misma, a su vez alterando también el crecimiento placentario y los genes expresados; esto resulta en la liberación de factores placentarios que provocan que los tejidos maternos se vean con niveles aún mayores de resistencia a la insulina, especialmente en músculo, hígado y tejido adiposo. El resultado neto de estas alteraciones desemboca en un aumento de los nutrientes disponibles al feto, lo cual contribuye con el aumento de la grasa fetal, lo cual se vuelve manifiesto al final de la gestación. Existe amplia evidencia que hay un nexo fuerte entre el estatus metabólico materno preparto y los factores cardiometabólicos a largo plazo en el neonato. Aquellos fetos nacidos catalogados como grandes para la edad gestacional tienen un riesgo aumentado para desarrollar obesidad en la adolescencia y adultez; en adición a esto, los neonatos de madres obesas que nacen con la misma denominación que desarrollan obesidad en la infancia tienen el doble de riesgo de desarrollar DM2. Estos hallazgos han sido confirmados independientemente por el estudio de Resultados Adversos en el Embarazo Relacionados con la hiperglicemia (HAPO), el cual demostró que independientemente del nivel de glicemia, el IMC materno se asocia con crecimiento fetal excesivo y adiposidad neonatal. (47)

Debido a estos estudios, podemos concluir que la obesidad materna afecta de manera permanente el desarrollo fetal y sus múltiples desarrollos posteriores, tanto en el nacimiento, durante la infancia, adolescencia y adultez<sup>101</sup> y se correlacionan tanto con los factores de sobre nutrición y ganancia de peso durante la gestación y el IMC preconcepcional.

## **7. RESULTADOS DE LAS INTERVENCIONES REALIZADAS EN EL ESTILO DE VIDA**

Las modificaciones realizadas en el estilo de vida, tanto al mejorar la ingesta nutricional como la actividad física en el embarazo ayuda de manera modesta a la reducción de la ganancia de peso materno en mujeres obesas y con sobrepeso, pero no disminuyen de manera los riesgos de la disfunción metabólica y sobrecrecimiento fetal.

Esto se puede explicar en relación a que el ambiente metabólico en el cual se halla el feto se encuentra alterado desde un espacio preconcepcional importante. Hasta el momento todas las intervenciones para mejorar los resultados perinatales en mujeres obesas se han iniciado posterior al segundo trimestre, cuando la unidad feto placentaria ya ha sido expuesta a un ambiente metabólico adverso. Datos preliminares reportan cambios en la expresión genética y funcional mucho antes de que existan modificaciones apreciables a nivel fenotípico, por lo tanto, un control óptimo de los niveles glicémicos es estrictamente necesario para evitar las anomalías congénitas relacionadas con madres con diabetes preconcepcional, y en mujeres obesas, el ambiente metabólico relacionado con inflamación, resistencia a la insulina, lipotoxicidad o hiperinsulinemia, lo cual requiere que exista una reducción en los efectos obesogénicos que suceden durante la gestación. Cabe resaltar que una mejoría importante en el estado metabólico no requiere de una corrección extensa en el IMC, ya que se ha reportado que tan solo una disminución del 5% del peso ya ejerce efectos metabólicos positivos en mujeres no obesas. (48)

De manera ideal esta reducción debería iniciarse previo a un embarazo planeado, en el cual también se podría limitar la ganancia excesiva de peso y tratar de mejorar las condiciones postparto. De momento la única forma de mejorar las condiciones de salud personal de las pacientes y la comunidad, así como el ambiente de salud ofrecido a las gestantes afectadas por la obesidad es promover una cultura de alimentación y ejercicio saludable, además de controles preconceptionales adecuados si existen comorbilidades y factores de riesgo en estas pacientes. (49)

## **8. PUNTOS CRITICOS**

Las alteraciones provocadas por la obesidad son respuestas sobreexpresadas similares a aquellas encontradas en el embarazo normal, las mismas que teniendo el caso anterior, se potencian de manera manifiesta en el embarazo.

Las mujeres diagnosticadas con DMG deben recibir consejos nutricionales y ejercicio físico dirigido, y cuando esto fracase al lograr un control adecuado de glicemias, se debería usar medicación tanto para el beneficio fetal como materno. Cuando estas modificaciones fracasen se debe considerar el uso de medicación tanto para beneficio materno como fetal. La insulina sigue siendo la opción preferida de tratamiento en la DMG.

Todas las mujeres deberían recibir un tamizaje para DMG mediante complementarios usando niveles de glucosa en sangre, especialmente aquellas obesas previo a su gestación.

En las mujeres que se nieguen al tratamiento con insulina o en las cuales la administración de insulina sea considerada insegura, la metformina es una opción aceptable de segunda línea. Se debería informar a las mujeres de las complicaciones y de la información limitada ante el tratamiento con antidiabéticos orales

## BIBLIOGRAFÍA

1. Catalano, P. M., & Shankar, K. (2017). Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *Bmj*, 356, j1.
2. Brunner, S., Stecher, L., Ziebarth, S., Nehring, I., Rifas-Shiman, S. L., Sommer, C., ... & von Kries, R. (2015). Excessive gestational weight gain prior to glucose screening and the risk of gestational diabetes: a meta-analysis.
3. Fasshauer, M., Blüher, M., & Stumvoll, M. (2014). Adipokines in gestational diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(6), 488-499.
4. Abell, S., De Courten, B., Boyle, J., & Teede, H. (2015). Inflammatory and other biomarkers: role in pathophysiology and prediction of gestational diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 16(6), 13442-13473.
5. Vannuccini, S., Clifton, V. L., Fraser, I. S., Taylor, H. S., Critchley, H., Giudice, L. C., & Petraglia, F. (2015). Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Human reproduction update*, 22(1), 104-115.
6. Bao, W., Baecker, A., Song, Y., Kiely, M., Liu, S., & Zhang, C. (2015). Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy

- and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Metabolism*, 64(6), 756-764.
7. Ye, H. H., Yang, S. H., & Zhang, Y. (2018). MEG3 damages fetal endothelial function induced by gestational diabetes mellitus via AKT pathway. *European review for medical and pharmacological sciences*, 22(24), 8553-8560.
  8. Kamana, K. C., Shakya, S., & Zhang, H. (2015). Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 66(Suppl. 2), 14-20.
  9. Torres-Cuevas, I., Parra-Llorca, A., Sánchez-Illana, A., Nuñez-Ramiro, A., Kuligowski, J., Cháfer-Pericás, C., ... & Vento, M. (2017). Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox biology*, 12, 674-681.
  10. Lekva, T., Norwitz, E. R., Aukrust, P., & Ueland, T. (2016). Impact of systemic inflammation on the progression of gestational diabetes mellitus. *Current diabetes reports*, 16(4), 26.
  11. Malamitsi-Puchner, A., & Briana, D. D. (2016). Visfatin as an Adipokine. *Adipokines*, 144.
  12. Unamuno, X., Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., Becerril, S., Frühbeck, G., & Catalán, V. (2018). Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *European journal of clinical investigation*, 48(9), e12997.

13. Poston, L., Caleyachetty, R., Cnattingius, S., Corvalán, C., Uauy, R., Herring, S., & Gillman, M. W. (2016). Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 4(12), 1025-1036.
14. Syngelaki, A., Visser, G. H., Krithinakis, K., Wright, A., & Nicolaides, K. H. (2016). First trimester screening for gestational diabetes mellitus by maternal factors and markers of inflammation. *Metabolism*, 65(3), 131-137.
15. Maged, A.M.; Moety, G.A.; Mostafa, W.A.; Hamed, D.A. Comparative study between different biomarkers for early prediction of gestational diabetes mellitus. *J. Mater. Fetal Neonatal Med.* 2014, 27, 1108–1112.
16. Pantham, P., Aye, I. L. H., & Powell, T. L. (2015). Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta*, 36(7), 709-715.
17. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, Neuman A. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med* 2016;164:542–52.
18. Classification and diagnosis of diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:S11–24.
19. Amylidi S, Mosimann B, Stettler C, Fiedler GM, Surbek D, Raio L. First-trimester glycosylated hemoglobin in women at high risk for gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:93–7.



20. Kang, S., Kim, M. H., Kim, M. Y., Hong, J. S., Kwak, S. H., Choi, S. H., ... & Jang, H. C. (2019). Progression to Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women with One Abnormal Value in Repeated Oral Glucose Tolerance Tests. *Diabetes & metabolism journal*, 43.
  
21. Farrar D, Duley L, Medley N, Lawlor DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.: CD007122.
  
22. Brown J, Alwan NA, West J, Brown S, McKinlay CJ, Farrar D, et al. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD011970.
  
23. Management of diabetes in pregnancy. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:S114–9.
  
24. Mack, L. R., & Tomich, P. G. (2017). Gestational diabetes: diagnosis, classification, and clinical care. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 44(2), 207-217.
  
25. Hernandez TL, Van Pelt RE, Anderson MA, Reece MS, Reynolds RM, de la Houssaye BA, et al. Women with gestational diabetes mellitus randomized to a higher complex carbohydrate/low-fat diet manifest lower adipose tissue insulin resistance, inflammation, glucose, and free fatty acids: a pilot study. *Diabetes Care* 2016;39:39– 42

26. Markovic, T. P., Muirhead, R., Overs, S., Ross, G. P., Louie, J. C. Y., Kizirian, N., ... & Brand-Miller, J. C. (2016). Randomized controlled trial investigating the effects of a low-glycemic index diet on pregnancy outcomes in women at high risk of gestational diabetes mellitus: the GI Baby 3 Study. *Diabetes care*, 39(1), 31-38.
27. Anjana RM, Sudha V, Lakshmi Priya N, Anitha C, Unnikrishnan R, Bhavadharini B, et al. Physical activity patterns and gestational diabetes outcomes - the wings project. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;116:253–62
28. Tieu, J., McPhee, A. J., Crowther, C. A., Middleton, P., & Shepherd, E. (2017). Screening for gestational diabetes mellitus based on different risk profiles and settings for improving maternal and infant health. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).
29. Management of diabetes in pregnancy. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:S114–9.
30. Herrera KM, Rosenn BM, Foroutan J, Bimson BE, Al Ibraheemi Z, Moshier EL, et al. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:426.e1–7. (Level I)
31. Deepaklal, M. C., Joseph, K., Rekha, K., & Nandita, T. (2015). Insulin aspart in patients with gestational diabetes mellitus and pregestational diabetes mellitus. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 19(5), 658.

32. Wouldes TA, Battin M, Coat S, Rush EC, Hague WM, Rowan JA. Neurodevelopmental outcome at 2 years in offspring of women randomised to metformin or insulin treatment for gestational diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:F488–F493.
33. Classification and diagnosis of diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:S11–24.
34. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h102.
35. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA* 2013;309:2362-70. doi:10.1001/jama.2013.6295 pmid:23757084
36. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;311:1536-46. doi:10.1001/jama.2014.2269 pmid:24737366.
37. Lee, V. R., Darney, B. G., Snowden, J. M., Main, E. K., Gilbert, W., Chung, J., & Caughey, A. B. (2016). Term elective induction of labour and perinatal outcomes in obese women: retrospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 123(2), 271-278.

38. Zhang, C., Wu, Y., Li, S., & Zhang, D. (2018). Maternal prepregnancy obesity and the risk of shoulder dystocia: a meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 125(4), 407-413.
39. Uyl, N., de Jonge, E., Uyl-de Groot, C., van der Marel, C., & Duvekot, J. (2019). Difficult epidural placement in obese and non-obese pregnant women—A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obstetric Anesthesia*.
40. Alberico S, Erenbourg A, Hod M, Yogev Y, Hadar E, Neri F, et al. Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term: the GINEXMAL randomised controlled trial. GINEXMAL Group. *BJOG* 2017;124:669–77.
41. Worda, K., Bancher-Todesca, D., Husslein, P., Worda, C., & Leipold, H. (2017). Randomized controlled trial of induction at 38 weeks versus 40 weeks gestation on maternal and infant outcomes in women with insulin-controlled gestational diabetes. *Wiener klinische Wochenschrift*, 129(17-18), 618-624.
42. Butwick, A. J., Abreo, A., Bateman, B. T., Lee, H. C., El-Sayed, Y. Y., Stephansson, O., & Flood, P. (2018). Effect of maternal body mass index on postpartum hemorrhage. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 128(4), 774-783.
43. Mitchell, C., Siegel, A., Adkins, L., Brown, H., & Dotters-Katz, S. (2019). Impact of excess weight gain on risk of postpartum infection in class III obesity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 220(1).

44. Wloch C, Wilson J, Lamagni T, Harrington P, Charlett A, Sheridan E. Risk factors for surgical site infection following caesarean section in England: results from a multicentre cohort study. *BJOG* 2012;119:1324-33. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03452.x pmid:22857605.
45. Little, J., Nugent, R., & Vangaveti, V. (2019). Influence of maternal obesity on Bishop Score and failed induction of labour: A retrospective cohort study in a regional tertiary centre. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 59(2), 243-250.
46. Gunderson EP, Hurston SR, Ning X, et al. Study of Women, Infant Feeding and Type 2 Diabetes After GDM Pregnancy Investigators. Study of Women, Infant Feeding and Type 2 Diabetes after GDM Pregnancy Investigators. Lactation and progression to type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2015;163:889-98. doi:10.7326/M15-0807 pmid:26595611
47. We, J. S., Han, K., Kwon, H. S., & Kil, K. (2016). Effect of maternal age at childbirth on obesity in postmenopausal women: a Nationwide population-based study in Korea. *Medicine*, 95(19).
48. Grotenfelt, N. E., Rönö, K., Eriksson, J. G., Valkama, A., Meinilä, J., Kautiainen, H., ... & Koivusalo, S. B. (2018). Neonatal outcomes among offspring of obese women diagnosed with gestational diabetes mellitus in early versus late pregnancy. *Journal of Public Health*.
49. Lindsay, K. L., Brennan, L., Kennelly, M. A., Curran, S., Coffey, M., Smith, T. P., ... & McAuliffe, F. M. (2018). Maternal metabolic response to dietary treatment for impaired glucose tolerance and gestational

diabetes mellitus. Irish Journal of Medical Science (1971-), 187(3), 701-708.

