

112424

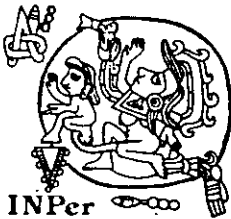


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL
EN RELACION CON
MORBIMORTALIDAD
PERINATAL

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:
MEDICINA MATERNO - FETAL
P R E S E N T A :
DR. VICTOR HUGO MEDINA REYES



TITULAR: DR. MARIO E. GUZMAN HUERTA
TUTOR: DRA. BERENICE VELAZQUEZ

MEXICO, D.F. INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA 2001

Handwritten signature



DIRECCION DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

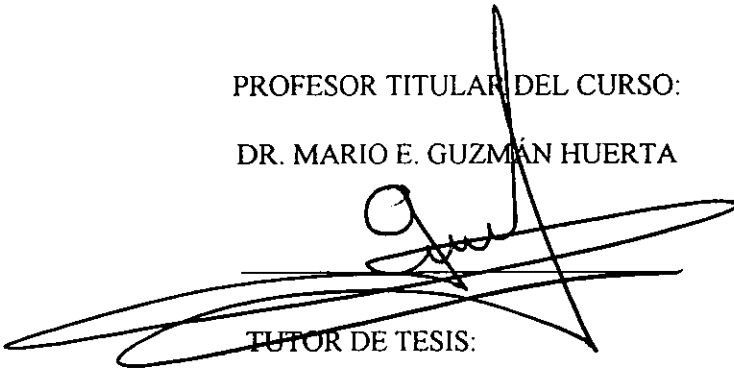
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNOFETAL

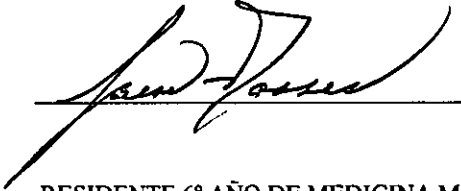
PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. MARIO E. GUZMAN HUERTA



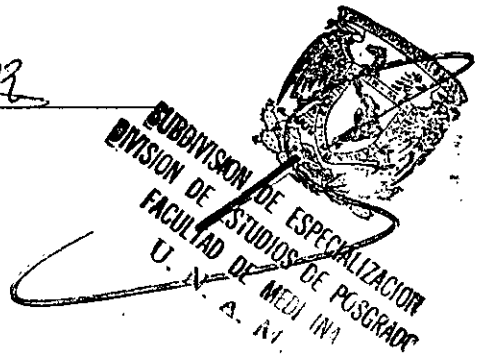
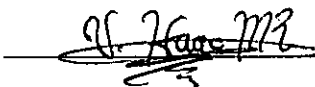
TUTOR DE TESIS:

DRA. BERENICE VELAZQUEZ



RESIDENTE 6° AÑO DE MEDICINA MATERNO FETAL:

DR. VÍCTOR HUGO MEDINA REYES



AGRADECIMIENTOS

A mis padres con amor, por que de ellos aprendi la gratitud..

A mis hermanos, por estar conmigo siempre...

A mis maestros, por que es su tiempo y conocimiento compartidos, lo que hace posible cristalizar el presente proyecto...

INDICE

1. INTRODUCCION	1
2 2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS	3
2 3. JUSTIFICACIÓN	13
3 4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
4 5. HIPÓTESIS	15
4 6 OBJETIVOS	15
4 7. CRITERIOS DE SELECCIÓN	15
5 8. VARIABLES DE ESTUDIO	17
5 9. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	17
6 10. DISEÑO DEL ESTUDIO	19
7 11. TAMAÑO DE LA MUESTRA	20
7 12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
7 13. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	20
8 14. RESULTADOS	22
9 15. DISCUSIÓN	26
16. CONCLUSIONES	30
17. BIBLIOGRAFÍA	

INTRODUCCIÓN:

La diabetes mellitus gestacional (DG) es sin duda una de las patologías más frecuentes que afectan a la población obstétrica, en especial en grupos raciales considerados de mayor riesgo para la misma, como la población mexicana.

A diferencia de la diabetes pregestacional (tipos 1 y 2), en ésta entidad existe una gran controversia con respecto a su morbimortalidad concomitante, reportándose en la literatura resultados en todos los sentidos. No obstante la tendencia actual es a tratar éstas pacientes de forma similar a los casos pregestacionales, teniendo como objetivo primordial mantener niveles de glucemia dentro de parámetros considerados como normales y la aplicación de pruebas de vigilancia fetal en edades gestacionales apropiadas.

Si la DG conlleva mayor riesgo de morbimortalidad perinatal, conviene canalizar recursos y cuidados médicos especiales, en un intento por abatir los resultados perinatales adversos. De lo contrario la relación costo-beneficio en éste sentido sería desfavorable; siendo necesario entonces justificar en uno u otro sentido, las conductas terapéuticas actuales.

Aunado a lo anterior, cabe mencionar que la DG es el tipo de diabetes más frecuentemente observado, constituyendo hasta el 80% de los casos en nuestra

institución, lo que hace aún más relevante aclarar los resultados en ocasiones contradictorios de estudios realizados en otros grupos poblacionales.

Por lo previamente referido, es de gran interés conocer la relación real que existe entre la DG y los resultados perinatales adversos, en un intento por definir la situación que ésta entidad tiene en la población eminentemente obstétrica que acude a nuestra institución, la cual funge como centro de referencia de tercer nivel, para embarazos considerados en forma general, de riesgo elevado.

ANTECEDENTES :

La diabetes mellitus es un síndrome que se caracteriza por diferentes alteraciones en el metabolismo, en donde uno de los hallazgos más característicos es la hiperglucemia, debida ésta a deficiencia absoluta o relativa de insulina. Esta se clasifica desde el punto de vista clínico (casos pregestacionales) de la siguiente forma: diabetes insulino dependiente o tipo 1 (10-20% de todos los pacientes), diabetes no insulino dependiente o tipo 2 (80-90% de todos los pacientes), de éste último grupo el 15% son no obesos y el 85% son obesos; y en el último grupo se encuentra la diabetes secundaria; en donde se encuentran los casos relacionados con enfermedad pancreática, toxicidad por medicamentos, enfermedad genética entre otros, y desde luego la diabetes gestacional (DG), que si bien desde un punto de vista estricto es secundaria al proceso gestacional, es considerada por algunos autores como una entidad clínica independiente.

En términos generales las complicaciones de la diabetes se dividen en agudas y crónicas; en el primer grupo se encuentran: hipoglucemia, coma hiperglucémico, coma hipoglucémico y cetoacidosis diabética; y en el segundo grupo se encuentra toda una gama de afecciones multisistémicas cuyo substrato fisiopatológico es la enfermedad microvascular y macrovascular (1). Un abordaje más detallado de dichas complicaciones escapa al propósito de éste trabajo.

Es de particular interés para nuestro servicio la diabetes que acompaña a la gestación, así como el abordar algunos aspectos de morbimortalidad fetal y/o neonatal; lo anterior debido a que, si bien existe abundante literatura al respecto, la gran mayoría de ella es, por un lado en ocasiones controversial, y por otro lado las publicaciones son eminentemente anglosajonas, de grupos poblacionales con características sociodemográficas distintas y con prevalencias de la enfermedad diferentes a nuestra población. Por ejemplo, mientras que a los países anglosajones se les considera con prevalencia baja (1-2%) y por ende de bajo riesgo para la enfermedad, existen otros grupos étnicos con una prevalencia elevada, como el caso de los indios Pima (16%) en los Estados Unidos de Norteamérica.

En general consideramos importante conocer el comportamiento de las pacientes diabéticas en nuestra población, y en particular en nuestro Instituto, en donde la diabetes que acompaña al embarazo es, como ya se ha mencionado, una de las entidades patológicas de mayor prevalencia.

Sin embargo, dado el amplio espectro de la enfermedad y los diferentes subtipos de la misma, consideramos más conveniente abordar la patología de acuerdo a los diferentes subgrupos: pregestacional (1 y 2, con los diferentes subgrupos de acuerdo a la clasificación de White), y gestacional, esto en un intento por simplificar y especificar en forma más clara nuestros hallazgos.

La morbilidad fetal y neonatal parece ser frecuente tanto en diabetes pregestacional como en la gestacional, siendo al parecer más frecuente en la primera; la etiología exacta de las diferentes alteraciones no se ha esclarecido a satisfacción, pero algunos datos sugieren que la hiperglucemia durante el embarazo pudiera estar relacionada, y que el control estricto de dicho parámetro podría prevenir algunas formas de morbilidad (2). Otros investigadores no han podido demostrar una relación entre el grado de control glucémico y morbilidad perinatal (3).

La diabetes gestacional se define en un sentido estricto como el mayor grado de intolerancia a la glucosa que aparece primero durante el embarazo, ésta simple definición se contrapone a la gran complejidad de una condición que comprende un espectro amplio de cifras de glucemia, fisiopatología y efectos clínicos y para la cual existe una amplia diversidad de opiniones con respecto a su detección y manejo clínico, y es a éste subgrupo de pacientes a donde centraremos nuestra atención.

Si bien existe alguna evidencia de que la hiperglucemia materna es un factor de riesgo para morbilidad fetal, es notorio el hecho de que dicha morbilidad ocurre sólo en una minoría de los casos (4), y podría ser éste fenómeno el que explicara en gran parte la controversia actual, esto aunado al hecho de que con frecuencia los datos de pacientes con diabetes pregestacional (DPG) son extrapolados a los casos con DG en la práctica clínica. Lo anterior debido en parte al hecho de que

muchas mujeres con DPG, la cual puede ser clínicamente indistinguible de los casos gestacionales, son primero diagnosticadas durante el embarazo, agregando más confusión al problema. La evidencia más obvia de la relación hiperglucemia-morbimortalidad, viene de pacientes con DPG, cuyos infantes tienen un mayor riesgo de anomalías congénitas en proporción a la glucemia materna durante el primer trimestre, y un mayor riesgo de complicaciones perinatales en proporción a la glucemia durante el embarazo tardío. Estos problemas al parecer no se limitan a los casos con DPG. Al menos un estudio de pacientes con DG, cuya glucosa de ayuno inicial era mayor de 120mg/dl, se asoció con un riesgo doble de anomalías congénitas en los recién nacidos (14). No parece haber un umbral de glucemia para las complicaciones en relación al exceso de nutrición fetal y sobrecrecimiento en el embarazo tardío, de tal forma que la glucemia materna no puede usarse para discriminar en forma clara un riesgo bajo o alto para complicaciones del embarazo tardío, las cuales se consideran las más importantes en la DG.

No obstante algunos autores intentan establecer subgrupos de riesgo en base a la glucosa de ayuno inicial. Sacks y cols., encuentran que una glucosa sérica de ayuno igual o menor de 85mg/dl, está en relación con un riesgo bajo para complicaciones perinatales, encontrando mayor índice de macrosomía en pacientes con valores de glucosa de ayuno igual o mayor de 105mg/dl. sugiriendo que éstas pacientes requerirían de un manejo intensivo, incluyendo insulina exógena, para disminuir el riesgo. La gran mayoría de pacientes: 50-60% tienen

concentraciones de glucosa sérica de ayuno entre 85-105mg/dl, considerándose con un riesgo intermedio de complicaciones perinatales.

La complicación más clara (materna), de la DG es el desarrollo de diabetes fuera de la gestación en algún momento de su vida, la cual se reporta tan alta como en el 50% de los casos según algunos autores (5). No obstante nuestro interés se encuentra en las complicaciones perinatales a corto plazo, que es donde se encuentran las interrogantes. Los perinatólogos están interesados con muchos aspectos de la diabetes mellitus, entre éstos, los aspectos genéticos de la enfermedad y la ocurrencia de anomalías en la descendencia de madres diabéticas. En la medida en que los aspectos genéticos no están claros, es también difícil el consejo genético. La descendencia de madres diabéticas parece tener más probabilidades de desarrollar anomalías congénitas que la descendencia de madres no diabéticas; sin embargo la magnitud del riesgo es incierta y no hay un patrón de anomalías consistente reconocido (7). Schaefer y cols., encuentran que las mujeres con DG, tiene mayor riesgo de infantes con malformaciones congénitas, proporcional a la glucemia de ayuno al momento del diagnóstico: 2% con glucemia igual o menor de 120mg/dl, 5% más de 120 y menos de 260mg/dl, y 30% con más de 260mg/dl (15). Esto podría representar a un grupo de mujeres con DPG diagnosticadas durante el embarazo, como lo sugieren miembros de la Cuarta Conferencia-seminario sobre Diabetes Mellitus Gestacional de 1998 (13). Sin embargo hasta el 27% de madres de hijos con dichas anomalías tuvieron una prueba de tolerancia oral a la glucosa normal en la

etapa postnatal. Dentro de los defectos más frecuentemente encontrados en las pacientes con diabetes en general se mencionan: defectos cardíacos (8.5 a 37.6% según los autores), en segundo término los defectos en el sistema nervioso central (5.3 a 9.8%) o musculoesqueléticos (14.7%), aunque otros autores encuentran una mayor incidencia de anomalías genitourinarias y en las extremidades (11, 14).

El resultado perinatal más importante es, al parecer, el crecimiento fetal excesivo. La incidencia de macrosomía fetal (definida como un peso al nacimiento mayor de 4Kg) varía del 10 al 20%, y de fetos grandes para la edad gestacional (arriba del 90 percentil para la edad gestacional) es del 15 al 35%. Algunos autores encuentran que el desarrollo de macrosomía parece estar más ligado a los valores de la glucemia postprandial. Khan y cols., encuentran una incidencia de 1.2%, si el valor de glucosa a las 2 hrs, posterior a una carga de glucosa de 75gr. era menor o igual a 80mg/dl, la cual aumentaba a 9.5% si el valor era igual o mayor de 140mg/dl. esto en pacientes sin DG. Hod y cols. encuentran que a pesar de tener un promedio de glucosa de ayuno menor o igual a 105mg/dl, el índice de macrosomía (9.5%) permanece mayor que el de los controles (5.2%). La mayoría de los infantes macrosómicos nacen de madres no diabéticas. Las mujeres con DG bien controlada pueden tener infantes macrosómicos, mientras que pacientes con mal control glucémico pueden tener infantes de talla normal. La hiperglucemia materna conduce a hiperglucemia fetal y contribuye a hiperinsulinemia y crecimiento fetal excesivo, sin embargo otros nutrientes tales como aminoácidos,

lípidos, y factores de crecimiento específicos, pueden ser también factores determinantes en mujeres normales y con DG; existe también variabilidad en la respuesta fetal a un determinado nutriente en un microambiente (y matroambiente) particular, lo anterior sugiere que es la interacción de múltiples factores los que regulan el crecimiento fetal (6,13).

Así, existen gran cantidad de estudios en la literatura que tratan de establecer la relación entre la DG y los resultados maternos y perinatales; tal es el caso del trabajo de Jacobson y cols. llevado a cabo en 1984, y obviamente con otros criterios de diagnóstico (del Grupo Nacional de Datos sobre Diabetes, con los siguientes valores en la curva de tolerancia oral a la glucosa: ayuno: 105mg/dl, 1hr: 190mg/dl, 2hr: 165mg/dl, y 3 hr: 145mg/dl). Se compararon un total de 97 pacientes con DG y 2107 pacientes no diabéticas para comparar la morbilidad materna: en donde no se encuentran diferencias significativas excepto en complicaciones infecciosas ($p < 0.05$), pero éstas a su vez en relación a un mayor índice de cesáreas iterativas ($p < 0.001$), una vez eliminada ésta variable no se encontraron diferencias significativas. Para valorar las diferencias en los resultados neonatales se compararon a 97 hijos de madres con DG (HMDG), y a 281 de madres sin DG; dentro de las variables de interés, no hubo diferencias significativas en las valoraciones apgar a 1 y 5 minutos, así como tampoco en el porcentaje de óbitos y/o muertes neonatales. Las únicas diferencias estadísticamente significativas fueron: neonatos grandes para la edad gestacional (> del 90 percentil) con 32% vs. 17.9% ($p < 0.01$), hipoglucemia con 11.3% vs 0.7%

($p < 0.001$), hiperbilirrubinemia con 10.3 % vs. 1.8% ($p < 0.001$). Cabe señalar que en éste estudio la glucemia no fue determinada en todos los neonatos de madres no diabéticas. No hubo diferencias significativas en la incidencia de malformaciones congénitas mayores ($p = 0.127$); en éste estudio no se especifica en qué semanas de gestación se hicieron los diagnósticos (8).

Como es lógico suponer, cuando existe debate en los criterios diagnósticos de una enfermedad, es de esperar que dicha controversia también se vea reflejada en el manejo y tratamiento de la misma. Si bien es cierto que la DG se ha asociado con resultados adversos en el embarazo, la magnitud del problema es tema de debate desde 1960s. Aún en la actualidad se vierten resultados de estudios en ambas direcciones, y es indudable que en gran parte esto sea explicado por los diferentes criterios de diagnóstico y tratamiento referidos, éstos a su vez adecuados a la prevalencia de la enfermedad, la cual mantiene diferencias importantes en determinadas áreas geográficas y/o etnias. Algunos autores sugieren un continuo entre el riesgo perinatal y el espectro de intolerancia a la glucosa, sin establecer un umbral para el riesgo. En un estudio reciente realizado en Suecia, en donde se incluyeron 3 grupos de estudio después de realizar una prueba de tolerancia a la glucosa a 12,382 mujeres, los grupos incluyeron: 4526 mujeres, con resultado a las 2 hrs. posterior a una carga de glucosa de 75gr. $< 140\text{mg/dl.}$, 131 mujeres con resultados entre 140mg/dl y 162mg/dl , y un tercer grupo con DG ($> 162\text{mg/dl}$). Algunas de las variables de interés fueron: porcentaje de infantes con pesos igual o $>$ de 4,500grs: 4.5%, 9.9% y 10.3% respectivamente

($p < 0.001$). Las muertes perinatales fueron: 3,1 y 2 respectivamente, sin diferencias importantes; tampoco hubo diferencia en la determinación del pH de la arteria umbilical al nacimiento, ni en las valoraciones apgar a los 5 minutos. La razón de momios (odds ratio) para cesárea electiva fue de 1.77 (95% IC : 1-3.2) en el subgrupo 2 (glucosa a 2 hrs. de 140 a 162mg/dl) con 13.8% de nacimientos por cesárea; y un OR de 4.15 en el 3er grupo (95% IC: 2.3-7.3); en el primer grupo sólo se menciona un 7.7% de nacimientos por cesárea. El porcentaje de partos antes de las 37 semanas fue: 5.7%, 8.4% y 13.8% en los tres grupos respectivamente ($p < 0.001$). La prevalencia de DG en ésta población fue de 1.2%. En el anterior estudio se concluye que aún en el subgrupo dos (glucosa a 2 hrs: entre 140-162mg/dl), el cual representa a un grupo de pacientes con un grado menor de intolerancia a los carbohidratos sin DG manifiesta, hay un riesgo de tener resultados perinatales subóptimos (9).

En el grupo de pacientes con DG se estima que puede haber un 20 a 30% de pacientes con DPG no diagnosticada; dado que en el caso de diabetes tipo 2 se acepta más claramente un incremento en la morbimortalidad perinatal, es de esperar que en los diferentes estudios de pacientes con DG se encuentren hallazgos similares (10), explicando esto en parte la confusión. No obstante desde un punto de vista práctico, no es posible discernir éstas dos entidades en un paciente en particular que es abordado por primera vez en el embarazo.

Dependiendo de la población estudiada, las anomalías en la regulación de la glucosa materna oscilan entre 3-10% de los embarazos; y hasta el 80% de éstos casos se originan únicamente durante el embarazo (DG), con períodos relativamente cortos de hiperglucemia, que al parecer contrastan con una morbilidad fetal y neonatal desproporcionada. Estudios recientes indican que la magnitud de tal riesgo es proporcional al grado de hiperglucemia materna, por lo que teóricamente, tal morbilidad sería susceptible de prevención mediante cuidados perinatales apropiados (11).

Aunque ya se ha mencionado que algunos estudios relacionan el grado de glucemia de ayuno en el momento del diagnóstico con la morbimortalidad perinatal, en particular creemos que un solo valor de glucosa de ayuno de ninguna forma puede considerarse representativo del estado glucémico durante el embarazo.

No hay datos de estudios controlados que establezcan un nivel de glucemia ideal, sin embargo actualmente se aceptan los siguientes valores como reflejo de un buen control durante el embarazo: valor de ayuno ≤ 95 mg/dl, valor a 1hr: ≤ 140 mg/dl, a 2hr: ≤ 120 mg/dl, dado que al mantener dichos valores el riesgo de crecimiento fetal excesivo podría reducirse al de la población general. La glucosa postprandial parece estar más relacionada con el riesgo fetal, aunque la glucosa de ayuno también ha sido implicada, por lo que éste punto sigue siendo controversial (13).

Conocer la historia natural de la enfermedad, y con ello el riesgo real para determinados resultados perinatales, se dificulta por las implicaciones éticas obvias, consecuentemente también es difícil conocer hasta qué punto un control adecuado de las cifras de glucemia podría requerirse, para mejorar el pronóstico fetal y neonatal. No obstante, y a la luz de la evidencia actual, se cree que un manejo óptimo potencialmente disminuye la morbilidad global en los hijos de madres con DG, en particular si se logra mantener una glucosa sanguínea en niveles clínicamente aceptables de acuerdo a lo ya referido.

Como ya se mencionó, existe una gran diferencia en la prevalencia de la diabetes en las diferentes poblaciones. La prevalencia en la población mexicana es de 6.9% (11).

JUSTIFICACION

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más frecuente (12), y la DG es el tipo de diabetes que más afecta durante la gestación, con toda una gama de aspectos fisiopatológicos y morbimortalidad concomitante, aunque la magnitud de éste último aspecto no está bien definida en la población afectada.

Consideramos que los siguientes aspectos justifican plenamente el presente trabajo:

- 1) La prevalencia de la enfermedad es diferente en nuestra población, en general mayor a la de otros grupos raciales estudiados. Lo anterior conlleva en forma lógica, cifras diferentes de población afectada .
- 2) Los criterios de diagnóstico de la DG han cambiado en años recientes, por lo que es de esperarse cambios concomitantes en la incidencia tanto de pacientes afectadas, como de resultados perinatales adversos.
- 3) La gran mayoría de estudios tratan de relacionar un valor individual de glucosa (de ayuno) al momento del diagnóstico con la morbimortalidad perinatal, esto en forma lógica no reflejaría el verdadero estado glucémico durante el embarazo.

Por lo anterior, creemos que es de gran trascendencia tratar de establecer los aspectos más importantes con respecto a la morbimortalidad perinatal en nuestra población, primero, desde una perspectiva observacional, que nos den una idea general de nuestra problemática, para posteriormente abordar aspectos más específicos con estudios de mayor magnitud y trascendencia.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Las pacientes con diabetes gestacional tienen mayor riesgo de morbimortalidad perinatal (neonatos grandes para la edad gestacional, mortalidad perinatal , malformaciones mayores) que las pacientes embarazadas sin la enfermedad?

HIPÓTESIS

Las pacientes con diabetes gestacional tienen mayor riesgo de morbimortalidad perinatal que las pacientes embarazadas sin la enfermedad con una diferencia de proporciones mayor del 15% en neonatos grandes para la edad gestacional, mortalidad perinatal y malformaciones congénitas mayores.

OBJETIVOS

- 1.- Establecer la diferencia de proporciones para cada una de las variables de desenlace, entre las pacientes con DG y las pacientes sin la enfermedad.
- 2.- Establecer la fuerza de asociación en términos de riesgo relativo (RR) para cada una de las variables de desenlace entre los grupos de pacientes referidos con DG y sin ella.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

Para pacientes con diabetes gestacional:

- 1.- Pacientes que de acuerdo al resultado del tamiz de glucosa y/o el resultado de la curva de tolerancia a la glucosa de 180 minutos, el diagnóstico se haya establecido en el Instituto entre las semanas 19 a 29 de la gestación, con embarazo resuelto después de la semana 20 de gestación.

2.- Presencia de los expedientes clínicos en el archivo tanto de las pacientes como de los neonatos, con la información completa en base a las variables de estudio.

Para pacientes sin la enfermedad:

1.- Pacientes que ingresen al Instituto antes de la semana 29 de gestación para control prenatal y durante el cual se descarto diabetes gestacional, de acuerdo a los criterios ya referidos para las pacientes con DG. Se requiere así mismo de la presencia de los expedientes clínicos en el archivo con la información completa.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Para pacientes con DG y pacientes sin la enfermedad:

1.- Pacientes con diagnóstico de embarazo gemelar y/o presencia de enfermedades agregadas tales como: hipertensión arterial sistémica, isoimmunización al factor Rh, colagenopatías.

2.- Pacientes cuyos expedientes estén incompletos de acuerdo a las variables de estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Ninguno.

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE INDEPENDIENTE

Diabetes mellitus gestacional.

Glucosa de ayuno al momento del diagnóstico (de DG)

VARIABLES DEPENDIENTES

- 1.- Peso fetal
- 2.- Mortalidad perinatal
- 3.- Malformaciones congénitas

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Diabetes gestacional:

Definición conceptual: es el mayor grado de intolerancia a los carbohidratos que inicia primero durante el embarazo.

Definición operacional: es el mayor grado de intolerancia a los carbohidratos que se detecta primero durante el embarazo de acuerdo a los criterios diagnósticos actualmente establecidos en el Instituto (y recomendados por la 4ª Conferencia-seminario Internacional sobre Diabetes Mellitus 1998) (13).

Tipo de variable: dicotómica

Nivel de medición: presente o ausente.

VARIABLES DEPENDIENTES

1.- Peso fetal: Hipertrofia: peso para la edad gestacional mayor del 90%.

Eutrofia: peso para la edad gestacional entre el 10 y el 90 percentil

Hipotrofia: peso para la edad gestacional menor del 10 percentil.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Nivel de medición: se captara en kilogramos, y se dicotomizará para el análisis: presente o ausente (hipertrofia).

2.- Mortalidad perinatal:

- a) Muerte fetal: muerte ocurrida in útero con nacimiento después de la semana 20 de gestación.

b) Muerte neonatal: muerte ocurrida entre el nacimiento y hasta los 28 días de vida.

Tipo de variable: dicotómica.

Nivel de medición: presente o ausente..

3.- Malformaciones congénitas: presencia de algún tipo de defecto congénito estructural , éste puede ser detectado prenatalmente por ultrasonido, y/o al nacimiento, por el neonatólogo o genetista.

Nivel de medición: dicotómica: presente o ausente.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Cohorte comparativa

INTENCIÓN CLINICA: Curso clínico y pronóstico.

TIPO DE MUESTREO: No probabilístico de casos consecutivos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANALISIS ESTADÍSTICO:

Se estimó el tamaño de la muestra requerido utilizando el estadígrafo Z para comparar proporciones de variables dicotómicas. Se tomó un alfa de 0.05 (bilateral), un beta de 0.20 con una potencia de 0.80.

En base a la diferencia de proporciones esperada para neonatos hipertróficos, el tamaño de la muestra fue de 108 pacientes en cada grupo.

El análisis se hizo para diferencias de proporciones de cada variable de desenlace utilizando la prueba de Ji- cuadrada. Así mismo se estableció el riesgo relativo para la variable de desenlace: neonatos grandes para la edad gestacional, como medida de fuerza de asociación.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

El estudio se llevo a cabo en el Instituto Nacional de Perinatología el cual es un centro de referencia de 3er nivel para población principalmente obstétrica; se revisaron los expedientes de pacientes con y sin el diagnóstico de diabetes gestacional que cumplieron con los criterios de selección, y se buscaron las variables de desenlace referidas previamente.

Se establecieron las proporciones de las diferentes variables en las pacientes con la patología y sin ella como se describe en el apartado previo, esto para hacer un análisis global entre los 2 grupos de pacientes (con la patología y sin ella).

Posteriormente se realizó un análisis en el grupo de pacientes con DG, tomando en consideración el control glucémico durante el embarazo, definido éste de acuerdo al promedio de todos los valores de glucosa postprandial a las 2 hrs. determinados durante el control prenatal. Estableciendo así dos grupos definidos por el valor estipulado como punto de corte: 120mg/dl.. Arriba de éste valor se consideraron como grupo de mal control glucémico, y debajo de dicho valor como grupo de buen control glucémico. Se buscó en ambos subgrupos la diferencia de proporciones de la variable de desenlace: neonatos hipertróficos. Y adicionalmente se establecieron dos grupos a partir de otro valor promedio: glucosa de ayuno determinada durante el control prenatal en pacientes con la enfermedad (DG). Dicho valor se determina en forma rutinaria concomitantemente con el valor de glucosa PP 120min. En éste valor promedio de ayuno se utilizó como punto de corte 95mg/dl, se buscaron así mismo la diferencia de proporciones para neonatos grandes para la edad gestacional.

Para tratar de establecer si es el "promedio" de varias determinaciones de glucosa durante el embarazo (postprandial de 120 minutos) es un mejor predictor para resultados perinatales adversos, o si es la glucosa de ayuno al momento del diagnóstico la que mejor se relaciona con los mismos; se definieron nuevamente dos grupos de acuerdo a dicho valor único de ayuno, utilizando como punto de corte: 95mg/dl. Así mismo se buscaron las proporciones y la diferencia de las mismas en ambos subgrupos, para la misma variable referida previamente.

RESULTADOS:

Se revisaron un total de 122 expedientes clínicos con el diagnóstico de diabetes gestacional , y 122 expedientes sin la enfermedad. En la tabla 1 se encuentran las características clínicas más importantes encontradas en ambos grupos.

TABLA1

	DG N: 122	SIN DG N: 122
Edad materna (años)	mediana= 33 Q+-4.5	mediana= 28.6 Q+-4.7
Gestas	mediana= 3 Q+-1.3	mediana= 2.17 Q+-1.12
IMC al ingreso	mediana= 29 Q+-2.87	mediana= 24.8 Q+-2.33
Edad gestacional al ingreso (semanas).	media= 17.8 DS+-5.96	media= 17.5 DS+-6
Edad gestacional al diagnóstico (DG)	Media= 24.8 DS+-3.55	
Vía de nacimiento:		
Vaginal	47 (38.5%)	55 (45%)
Cesárea	75 (61.5%)	67 (55%)
Edad gestacional al nacimiento (semanas)	media= 38.5 DS+-1.23	media= 38.4 DS+-2.1
Sexo	M: 67 (54.9%) F: 55 (45.1%)	M: 55 (45%) F: 67 (55%)
Peso al nacimiento	media= 3.22 DS+- .476	media= 3.03 DS+- .581

DG: diabetes gestacional. IMC: índice de masa corporal . N: total de pacientes.

De los datos anteriormente presentados, el IMC al ingreso al control prenatal es tal vez el hallazgo más notorio, y el cual será importante analizar en forma independiente. También se puede observar una elevación, aunque discreta, en el índice de cesáreas en el grupo de DG, no obstante dada la gran incidencia de cirugías electivas, éste rubro no merece mayor mención.

En la tabla 2, se presentan los resultados de las proporciones encontradas en las variables de estudio.

TABLA 2

	DG N=122	SIN DG N= 122
Nacidos vivos	121 (99.2%)	119 (96.8%)
Defectos congénitos	2 (1.6%)	2 (1.6%)
Muerte neonatal	0	1 (0.8%)
Obitos	1 (0.8%)	3 (2.4%)
Hipertróficos	20 (16.3%)	7 (6%)
Eutróficos	99 (81.2%)	102 (84%)
Hipotróficos	3 (2.5%)	10 (8%)

DG: diabetes gestacional. N: total de pacientes.

En el análisis de las tres variables de desenlace encontramos sólo 1 óbito en el grupo de DG, el cual fue de causa desconocida con diagnóstico a las 40 semanas de gestación. En el grupo sin DG, 2 de los óbitos tenían defectos congénitos: uno con probable asociación VACTER, y otro con agenesia renal bilateral, el tercero

presentó muerte intrauterina sin causa aparente. La diferencia de proporciones para óbito en ambos grupos (DG: 0.8% vs sin DG: 2.4%) no fue estadísticamente significativa ($p=0.61$). La muerte neonatal en el grupo sin DG fue secundaria a complicaciones de prematuridad y peso bajo para la edad gestacional.

Se observó el mismo número de neonatos con defectos congénitos en ambos grupos: 1.6% vs 1.6%, no encontrando diferencia ($p=0.61$). Los casos con DG fueron: uno con síndrome dismórfico craneofacial inespecífico; otro con insuficiencia tricuspídea pura, diagnosticado prenatalmente por ecocardiografía.

Los dos casos con defectos congénitos en las pacientes sin DG, ya fueron descritos al hablar de los óbitos (asociación VACTER y agenesia renal bilateral).

El aspecto más interesante, encontrado en el estudio, es en relación con los neonatos grandes para la edad gestacional (hipertróficos); con una diferencia de proporciones (6% vs. 16.3%) estadísticamente significativa ($p=0.007$).

Considerando la diferencia en éste último hallazgo, tratamos de explorar el posible rol que podrían tener diferentes cifras de glucemia en relación a éste desenlace. Utilizando la prueba de independencia de Ji cuadrada, aplicada a subgrupos en las pacientes con DG, con los siguientes hallazgos. Analizando nuestro parámetro principal que define el buen o mal control glucémico, esto es, el valor promedio durante la gestación de glucosa postprandial (120min), encontramos que de los

122 pacientes, 98 (80.4%) tenían valores promedio $< 120\text{mg/dl.}$, y 24 (19.6%), tenían valores $> 120\text{mg/dl.}$, con 16 hipertróficos (80%) en el primer grupo y 4 hipertróficos (20%) en el segundo ($p=0.78$).

En forma adicional, quisimos valorar el posible papel del valor promedio durante la gestación, de la glucosa de ayuno que se determina concomitantemente con el valor anterior (glucosa PP 120min), esto, claro está, en relación a la misma variable (hipertróficos). Del total de los casos (122), 86 (70.4%) tuvieron valores promedio durante la gestación $< 95\text{mg/dl.}$, y 36 (29.6%), tuvieron valores $> 95\text{mg/dl.}$; con 11 (55%) hipertróficos en el primer grupo y 9 (45%) en el segundo. No encontrando dependencia (al igual que con el primer parámetro valorado) entre éstos valores y el desenlace referido ($p=0.09$).

Dentro de las cifras de glucemia de interés, se analizó también la cifra de glucosa de ayuno (valor único) al momento del diagnóstico (en la curva de tolerancia oral a la glucosa 180 minutos), encontrando los siguientes resultados: valores de glucosa $< 95\text{mg/dl}$, 54 pacientes (44.2%), y con valores $>95\text{mg/dl}$, 68 pacientes (55.8%); y el número de pacientes con hipertrofia neonatal fue: 5 (25%) y 15 (75%) respectivamente, con un valor de p limítrofe, que tiende a no ser significativo ($p= 0.057$).

Finalmente, dado que sólo se encontró una diferencia de proporciones estadísticamente significativa en la variable de hipertróficos al nacimiento

($p=0.007$), se procedió a determinar la probabilidad de ocurrencia de éste desenlace en éstas pacientes con diagnóstico de DG. Utilizamos como fuerza de asociación (medida del efecto), el riesgo relativo (RR). El RR fue de: 2.86 ; IC 95%= 1.25-6.51. $P < 0.01$.

DISCUSIÓN:

Las características clínicas de los grupos de estudio son, en términos generales homogéneas en los grupos de estudio, como se muestra en la tabla 1.

Los hallazgos en el presente estudio muestran cierta consistencia con algunos estudios previos, en los cuales sólo se encuentra una diferencia importante en el desarrollo de neonatos grandes para la edad gestacional. Estos neonatos, se sabe que son portadores de una mayor incidencia de morbimortalidad, la cual está relacionada con factores inherentes al nacimiento (por ejemplo: vía de parto y/o trauma obstétrico), así como a otros factores neonatales (hipoglicemia, etc.). El riesgo real para éste desenlace, se acepta que es difícil de estimar; y entendemos las limitantes inherentes a ciertas características del diseño (estudio retrospectivo), no obstante nuestros resultados nos llevan a pensar en una probabilidad significativa (de 2.86 veces mayor), de que una paciente con el diagnóstico en estudio, presente neonatos hipertróficos. En forma global, los riesgos de gran magnitud, asociados con efectos que se producen rápidamente después de la exposición son fáciles de identificar (en éste caso: neonatos hipertróficos). Sin embargo la mayor parte de la morbilidad, está causada por

factores de riesgo más duraderos y en ocasiones más sutiles, en donde es menos evidente la relación entre la exposición y la enfermedad. Sin embargo la mayoría de las enfermedades y/o factores de riesgo, tienen una incidencia realmente baja. Siendo pues difícil extraer conclusiones sobre casos tan poco frecuentes o menos frecuentes (en éste caso: malformaciones congénitas u óbitos). Aunque en el presente estudio no se calculó muestra para variables de desenlace menos consistentes en la literatura, dado que la diferencia reportada era ínfima, o no se reportaban diferencias, lo mismo sucedió para calcular apropiadamente el RR; en ambos casos se contempla la posibilidad de utilizar nuestros hallazgos como punto de partida para otros estudios afines, utilizando las diferencias para el cálculo de nuevos tamaños muestrales.

Otro dato de interés es el hecho de que los diferentes puntos de corte utilizados para valorar subgrupos en los casos con DG: a) valor promedio de glucosa postprandial de 120 minutos durante la gestación ($>0 < 120\text{mg/dl}$), b) valor promedio de la glucosa de ayuno durante la gestación, determinada en forma concomitante con el valor anterior ($> 0 < 95\text{mg/dl}$), y c) valor de glucosa de ayuno al momento del diagnóstico en la curva de tolerancia oral a la glucosa de 180 minutos ($< 0 > 95\text{mg/dl}$), no mostraron dependencia o relación con el desenlace: neonatos hipertróficos. Tal vez de ellos el que más se acercó en algo fue el último valor referido (c), mostrando un valor limitrofe ($p= 0.057$), que aunque discutible, sigue siendo no concluyente. Se optó por utilizar valores de glucemia promedio durante la gestación como parámetro a explorar, por el hecho de otros posibles

indicadores del control glucémico, como podrían ser: número de ingresos hospitalarios para "control", y el uso o no de insulina (ambos datos no reportados), los consideramos generalmente más susceptibles del criterio médico, en especial cuando el paciente tiene valores en los límites para considerar ambas indicaciones, quedando por lo tanto sujetos a una mayor variación potencial, sin que éste necesariamente se traduzca en cifras diferentes de glucemia (al menos no en todos los casos).

En éste apartado cabe mencionar aspectos importantes que pueden explicar los resultados encontrados en el presente estudio; primero, el promedio de determinaciones de valores de glucosa de ayuno y postprandial 120 minutos (PP 120min), durante el embarazo fue de 3, por lo que dichos valores siguen siendo no representativos del verdadero estado glucémico, contrario a lo que originalmente se planteaba, esto explicado en parte por el nivel sociocultural generalmente bajo de nuestras pacientes obstétricas, con un grado de inasistencia al control prenatal en ocasiones irregular. Una solución a éste problema sería realizar determinaciones prospectivas de dichos valores, hasta obtener un número promedio de las mismas que sea más representativo de cada embarazo, y más uniforme en todos los pacientes. Otra posibilidad se plantea en forma tentativa, es captar todas las determinaciones de glucosa durante los embarazos: de ayuno, PP120min, preprandiales, y aleatorias (incluyendo también las del momento del diagnóstico), esto con la finalidad de obtener un promedio más óptimo, que finalmente cumpla con el objetivo principal de ser más representativo de todo el proceso gestacional. Lo anterior se plantea por el hecho

de que siendo la glucosa el factor de riesgo más generalmente aceptado para el desarrollo de sobrecrecimiento fetal, es también un factor que muestra cierta irregularidad en su relación en las diferentes publicaciones inicialmente citadas. Esto puede deberse a mecanismos fisiológicos o fisiopatológicos complejos que van más allá de una simple cifra de glucemia (lípidos, proteínas, factores de crecimiento, etc.), esto es, una perspectiva multicausal, en donde la hiperglucemia sería una causa suficiente, pero no necesaria para el desarrollo de macrosomía. Del mismo modo, si la hiperglucemia fuera un factor que confiere un riesgo pequeño de enfermedad (defectos congénitos u óbitos por ejemplo), sería necesario un número más elevado de individuos para observar una diferencia en las tasas de enfermedad entre los expuestos y no expuestos a ella. Así mismo, el término hiperglucemia sigue siendo algo ambiguo y confuso, toda vez que no se ha definido en forma clara y consistente, un "umbral" por arriba y por abajo del cual haya una diferencia importante de desenlaces perinatales adversos. Persiste pues la interrogante de: ¿hasta qué punto el embarazo puede explicar per se, cierto grado de intolerancia a los carbohidratos sin morbimortalidad concomitante?, ¿a partir de qué umbral se agrega un componente fisiopatológico?, ¿existe realmente un valor de glucemia con cualidad predictiva para el desarrollo de macrosomía u otros desenlaces perinatales?

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

CONCLUSIONES:

1.- Existe una diferencia de proporciones estadísticamente significativa en el desarrollo de productos grandes para la edad gestacional, en pacientes con DG y sin ella (16.3% vs. 7%. $p = 0,007$).

2.- La probabilidad de ocurrencia de productos grandes para la edad gestacional, expresada en términos de riesgo relativo, es de 2.8 veces mayor en el grupo de pacientes con DG que en el grupo de pacientes sin la enfermedad. Este resultado es tomado con reserva, dado el hecho de que se carece de un tamaño muestral adecuado para ello.

3.- Se requiere de un número mayor de observaciones (individuos), para encontrar una diferencia significativa, si es que hay alguna, en las proporciones de desenlaces perinatales adversos: defectos congénitos u óbitos, en los grupos de pacientes estudiados.

4.- No encontramos un valor de glucosa (de ayuno al momento del diagnóstico, valor promedio: de ayuno o PP 120min), que muestre ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de neonatos hipertróficos en el grupo de pacientes con DG. Aunque el resultado no es del todo concluyente, y por ello sería interesante valorar adecuadamente dichos parámetros, a partir de nuestros hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Kistmiller JL. **Diabetes Sacarina y Embarazo**. Greenspan F.S., Strweler G.J. Endocrinología Básica y Clínica 5ª edición. Editorial Manual Moderno 1999. Pags: 644-653.
- 2.- Kitzmiller JL, Junger MD, Tabatabaai, et al. **Diabetic Pregnancy and Perinatal Morbidity**. Am J Obstet Gynecol 1978; 131:560-9.
- 3.- Roversi GD, Gargiulo M, Nicolini U, et al. **A New Approach to the Treatment of Diabetic Pregnant Women**. Am J Obstet. Gynecol 1979; 135: 567-574.
- 4.- Kjos SL, Buchanan TA. **Diabetes Mellitus Gestational**. Current Concepts 1999; 341 (23):1749 – 1758.
- 5.- Buchanan TA, Kjos SL. **Gestational Diabetes: Risk or Myth?**. The J Clin Endocrinol Metab 1999; 84 (6): 1854 - 7.
- 6.- Khandelwal M, Homko C, Reece EA. **Gestational Diabetes Mellitus Controversies and Current Opinions**. Curr Opin Obstet Gynecol 1999; 11: 157-165.

7.- Simpson JL. **Genetics of Diabetes Mellitus and Anomalies in Offspring of Diabetics Mothers**. Seminars in Perinatology 1978; 2 (4): 383- 394.

8.- Jacobson JD, Cousin L. **A Population-Based Study of Maternal and Perinatal Outcome in Patient With Gestational Diabetes**. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 981 – 9.

9.- Aberg A., Rydstroem H, Frid A. **Impaired Glucosa Tolerance Associated With Adverse Pregnancy Outcome. A Population-Based Study in Southern Sweden**. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 77 – 83.

10.- Maresh, Michael. **Diabetes in Pregnancy**. Curr Opin Obstet Gynecol 2001; 13 (2): 103 – 112.

11.- Thomas RM. **Diabetes in Pregnancy** Creasy-Resnik. Maternal-Fetal Medicine 4th edition. Edit. Saunders 1999. Pag: 1970-1990.

12.- Daniel WF. **Diabetes Mellitus**. Harrison. Principios de Medicina Interna 14a edición. Editorial Mc Graw Hill 1998. Pag: 2341-2364.

13.- Metzger BE, Coustan DR. Comité Organizador. **Summary and recommendations of the fourth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus.** Diabetes Care 1998; 21 (2): B161 – 7.

14.- Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, et al. **Patterns of Congenital Anomalies and Relationship to Initial Maternal Fasting Glucose Levels in Pregnancies Complicated by Type 2 and Gestational Diabetes.** Am J Obstet Gynecol 2000; 182:313 – 321.

15.- Schaefer UM, Songster G, Xiang A, et al. **Congenital Malformations in Offspring of Women With Hyperglycemia First Detected During Pregnancy.** Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 1165-71.