



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

GLUCOSA DE AYUNO COMO FACTOR DE
RIESGO Y PREDICTIVO PARA EL
DESARROLLO DE DIABETES GESTACIONAL.

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
ESPECIALIDAD EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

Dr. RODRIGO ANGEL VÁSQUEZ GARCÍA.

DIRECTOR DE TESIS:

MÉXICO, D.F. Dr. en C. Gabriel Arteaga Troncoso. Enero, 2006





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



Dr. RICARDO GARCIA CAVAZOS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Dr. VALENTIN IBARRA CHAVARRÍA.
DIRECTOR MEDICO Y JEFE DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICA

Dr. en C. GABRIEL ARTEAGA TRONCOSO.
TUTOR



DEDICATORIA

A DIOS, POR SIEMPRE PRESENTE EN CADA UNO DE MIS ACTOS.

A MIS PADRES, GESTORES Y MENTORES DE MI PERSONA, Y MI PRINCIPAL RAZÓN DE SER Y ESTAR.

A MI MADRE MEXICANA, MARIA ELENA GUTIERREZ.

A VERO, POR SER SIEMPRE VERO. GRACIAS POR SIEMPRE.

AL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA Y SU PERSONAL POR TODAS SU ENSEÑANZAS.

A MIS MAESTROS CON PROFUNDA ADMIRACION Y RESPETO. GRACIAS

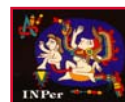
A MIS ASESORES DE TESIS, POR DARME EL APOYO, LA CONFIANZA Y TRANQUILIDAD NECESARIA PARA LLEVARLO A CABO Y ENSEÑARME VALORES MAS ALLA DEL TRABAJO ACADEMICO.

A TODAS Y CADA UNA DE LAS PERSONAS QUE HAN HECHO DE MI ESTANCIA EN ESTE HERMOSO PAIS ALGO QUE NUNCA OLVIDARÉ.

A LOS PACIENTES, PORQUE SIN ELLOS NADA SERIAMOS, UNA DISCULPA POR LO QUE SE PUDO HABER HECHO Y NO SE HIZO.

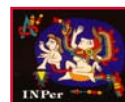
A TODOS, MUCHAS GRACIAS.

RODRIGO.



CONTENIDO

INDICE GENERAL	3
RESUMEN	5
INTRODUCCION	6
I. MARCO DE REFERENCIA	9
A) HISTORIA DE LA DIABETES GESTACIONAL	11
B) DEFINICION DE DIABETES Y D. GESTACIONAL	15
C) CAMBIOS METABOLICOS MATERNOS	18
D) EMBARAZO DIABETICO	20
E) DIAGNOSTICO	23
F) FACTORES DE RIESGO	24
G) CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA	25
H) INSTRUCCIONES PARA LA REALIZACION DE LA CURVA	26
I) TAMIZ DE GLUCOSA	28
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
III. PREGUNTA DE INVESTIGACION	31
IV. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	31
V. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	34
A) CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO	34
B) ANALISIS ESTADÍSTICO	35
VI. RESULTADOS	37



VII. DISCUSION	42
VIII. CONCLUSIONES	44
IX. REFERENCIAS	45



RESUMEN

Nosotros evaluamos la aplicación práctica de la curva ROC (receiver-operating characteristic) para el diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional (DMG). El análisis ROC puede ser usado para evaluar la prueba de glucosa de ayuno en pacientes con DMG, con resultados confiables, siempre y cuando sean reducidos los potenciales factores confusores. La dependencia de la sensibilidad y especificidad diagnóstica en un punto de corte seleccionado deberá ser considerado para la evaluación de la prueba y para la comparación con los procedimientos metodológicos que putativamente son utilizados en el diagnóstico de DMG. Todas las posibles combinaciones de sensibilidad (Se) y especificidad (Sp) que pueden ser logradas debido a los cambios en los puntos de corte y que fueron resumidas en el valor del área bajo la curva (0.709 [IC_{95%} 0.624-0.794; P<0.001]) en las pacientes con DMG. Candidatos para optimizar los parámetros de glucosa-oxidasa son las combinaciones probabilísticas de Se y Sp en pacientes con 24 a 28 semanas de gestación (Área bajo la curva, 0.944 [IC_{95%} 0.788-1; P<0.039]). El análisis ROC puede ser aplicado en la evaluación de las mujeres con DMG a partir de la prueba de glucosa de ayuno, sin embargo la modificación del umbral en la carga de glucosa a 50g basado en la estratificación de las edades gestacionales amerita posteriores estudios para determinar si los inconvenientes perinatales de la DMG pueden ser prevenidos.



INTRODUCCIÓN

Las estimaciones de la prevalencia de diabetes mellitus (DM) en todos los grupos etáneos del mundo para el año 2000 fue del 2.8%, y del 4.4% para el 2030. Estos resultados sugieren un incremento substancial en el número de casos de 171 a 366 millones.¹ En México, la frecuencia de DM tipo 2 y la frecuencia de diabetes mellitus gestacional (DMG) son altas, y el riesgo de morbilidad perinatal observado durante el embarazo por estas pacientes también va en aumento. Durante las etapas tempranas en el desarrollo de la diabetes mellitus (DM), la glucosa de ayuno puede permanecer dentro de límites normales (80-100 mg/dl), aún cuando la glucosa postprandial ya comience a presentar elevaciones fuera de los rangos considerados como normales o, más bien, fuera de los rangos considerados de bajo riesgo para presentar las complicaciones secundarias a la diabetes.² De esta manera, el que una persona presente hiperglucemia de ayuno, en términos generales, sólo nos sugiere un mayor riesgo de alteración en el metabolismo de los carbohidratos.

La incidencia de DMG ha alcanzado proporciones epidémicas en los Estados Unidos afectando a 200 000 embarazos anualmente. Existen controversias acerca de considerar los valores de glucosa obtenidos en una prueba de ayuno para ser utilizados como marcadores pronósticos de la DMG. Dado que similares complicaciones fetales se han observado en pacientes con DMG y mujeres no diabéticas. A pesar de que la DMG ha sido extensamente



estudiada, los efectos de la aparición temprana de la intolerancia a la glucosa no ésta bien entendida.

Inclusive, la estimación de la prevalencia de DMG a partir de las pruebas de tamizaje (carga de glucosa de 50 g con un control sérico medido a una hora de la ingesta) difiere a lo largo de las poblaciones asiáticas, latinas, afro-americanas y caucásicas. A principios de los años 90's, los estudios demostraron que las pacientes asiáticas, latinas, hindúes, y afro-americanas estuvieron en mayor riesgo de desarrollar DMG en comparación con las caucásicas.^{3,4} Sin embargo, la variación en los puntos de corte de la glucosa para estimar la prevalencia en esas poblaciones puede no ser el mejor balance entre sensibilidad y especificidad de cada grupo étnico.³

El diagnóstico clínico de la DMG es establecida mediante la curva oral de tolerancia a la glucosa de 3 h (CTOG-3) con base a los criterios propuestos originalmente por O'Sullivan y Mahan (1964),⁵ y modificados por Carpenter y Constan (1982),⁶ y validados por el Grupo Nacional de Información en Diabetes (GNDD) y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG), o también un resultado de tamizaje positivo igual o mayor a 180 mg/dl no permite completamente discernir entre las pacientes con DMG y las no enfermas. Cuando los resultados crudos de estas pruebas diagnósticas son incrementados y están asociados con la enfermedad, la sensibilidad (Se) de la prueba disminuye y la especificidad (Sp) aumenta. De igual manera, se deberán considerar las posibilidades de incrementar la tasa de pacientes falsos positivos y negativos con sus respectivos valores de corte.⁷ Estas relaciones tienen dos importantes implicaciones. Primero, es necesario establecer un valor de corte tal que las características operacionales deseadas (Se, Sp) sean



alcanzadas, y segundo, estos parámetros con un simple valor de corte no describen la eficacia de la prueba diagnóstica en otros valores potenciales. Durante el embarazo una glucemia de ayuno elevada se ha asociado con una mayor frecuencia de complicaciones. Nuestro estudio permitirá examinar el valor de la glucosa sérica de ayuno como un predictor de DMG en población abierta con diversos factores de riesgo pre-gestacionales, tales como: obesidad, antecedentes familiares de diabetes, intolerancia a la glucosa, productos macrosómicos u óbitos, y/o glucosuria, y de mayor importancia comparar la glucosa sérica de ayuno con otros marcadores serológicos y putativamente históricos para DMG.



MARCO DE REFERENCIA

El término de DIABETES (que significa = pasar a través) se acuñó en el siglo II A.C. por el médico turco Arataeos de Capadocia “La diabetes es una delicada afección en la que las carnes se funden por la orina. Los pacientes nunca paran de beber agua; su vida es corta y penosa, padecen náusea, inquietud, una sed ardiente y no tardan mucho tiempo en morir.”

En la medicina romana, Celsius (30-50 AC.), traductor romano de la medicina Griega, comprendió los progresos médicos y quirúrgicos de los periodos hipocrático y de Alejandría. Celsius describió a los diabéticos como: Pacientes con mayor descarga de líquidos a la ingerida por su propia boca, similar a la definición de Arataeos.⁸

En la medicina arábica, Avicenna (980-1027 A.C.) describió algunas observaciones importantes, como el que la diabetes puede ser primaria o secundaria a otras enfermedades. También describió que estos pacientes tenían disminuido el apetito sexual, así como sed, fatiga mental, inhabilidad para el trabajo, y disminución en la función sexual. Estas observaciones sugirieron que el órgano afectado era el hígado y que probablemente este estaba aumentado de tamaño.

En la medicina hindú, en los textos de Charaka, se refiere la orina de los diabéticos como miel “Es un padecimiento de ricos, personas glotonas, con ingesta importante de azúcar. Tienen la piel, las manos, los pies quemantes. Los diferentes tipos de esta enfermedad tienen relación con los diferentes síntomas y signos así como el color de la orina”.



Los chinos y los japoneses reconocieron los síntomas de la diabetes más tardíamente, en el año de 982 A.C. Describieron a la orina del diabético dulce y que además atraía a los perros.⁹

Galeno, en el siglo II, interpretó que la diabetes era producida por la incapacidad del riñón para retener el agua y esta idea, en cierto modo errónea, persistió durante 15 siglos, ya que hasta el siglo XVI puede decirse que la medicina, mezcla por aquel entonces entre filosofía y algunas observaciones clínicas, progresó muy poco. Mathew Dobson (1775) descubrió que el sabor dulce de la orina era debido a la presencia de azúcar, comprobándolo igualmente en la sangre de los pacientes diabéticos. Dobson concluyó que la pérdida de peso y fuerza de los diabéticos era la consecuencia de la pérdida de materia nutritiva por la orina.

Morton en 1689, hizo notar el carácter hereditario de la enfermedad. Los grandes avances en la fisiología que se producen en el siglo XIX remueven una cantidad de conceptos en medicina que se mantienen aun desde la época romana. Se pone rápidamente en entredicho el riñón como principal responsable de la diabetes. Los experimentos de Claude Bernard demuestran en 1848 que el azúcar puede ser formado en el hígado y secretado a la circulación, y que este fenómeno (denominado gluconeogénesis) se produce incluso cuando la dieta esta exenta de azúcar. Estas observaciones le llevan a suponer que el hígado tiene un papel fundamental en la fisiopatología de la diabetes, concepto totalmente cierto, pero que sus contemporáneos clínicos negaron con ardor.



HISTORIA DE LA DIABETES GESTACIONAL

En la era previa al uso de la insulina, era raro el embarazo en pacientes diabéticas y su evolución tormentosa. La acidosis, el coma y las infecciones provocaban un muy alto porcentaje de mortalidad materna. La presencia de un hijo vivo era una rareza y hay varias series publicadas durante la era preinsulínica con resultados semejantes.

En 1856 Blott escribió que la diabetes era incompatible con el embarazo,⁹ y fue hasta 1882 que Duncan describió 22 pacientes en la literatura. Posteriormente en 1909 Peel reporta 66 casos, de las cuales el 27% de las madres murieron durante el trabajo de parto y en los siguientes 2 años murieron otras 22 pacientes, de las 66 estudiadas. Un octavo de los embarazos culminaban en abortos, y en un 33% de los nacidos de término, nacían muertos. Esto continuó de la misma manera, hasta la llegada de la insulina, que disminuyó de manera significativa la morbi-mortalidad materna y fetal en estos casos.

El uso de la inulina en estas pacientes cambió definitivamente el pronóstico de las pacientes diabéticas que se embarazaban, así como el de sus productos. Aumenta la posibilidad de embarazarse mientras la mortalidad materna disminuye hasta que en pocos años tiende a desaparecer. Persiste, sin embargo, el alto número de abortos espontáneos.

La mortalidad perinatal sigue siendo muy alta y hay un gran número de productos macrosómicos hijos de madre diabética, con una fisonomía muy particular y alta morbilidad, por lo que se le da el nombre de “Gigante con pies de barro”.¹⁰



Uno de los primeros reportes de diabetes gestacional fue el de Beunewitz quien cita una serie de 19 casos de diabetes y embarazo, de las cuales 10 pacientes murieron durante el trabajo de parto.

También describió que en un 33% de los casos el embarazo terminaba en aborto. De llegar a término el embarazo se observaban problemas en el sistema nervioso; además, un 30% de las madres morían por cetoacidosis.¹¹

A partir de la década de 1930 y hasta fines de 1950 se extiende un periodo que merece llamarse la “era de Priscilla White”. A ella se debe la constitución del primer grupo interdisciplinario, formado por diabetólogo, obstetra y pediatra (posteriormente neonatólogo), que dieron origen al trabajo en equipo, vigente hasta la fecha. En esa época se comienza a adelantar el nacimiento, generalmente efectuando una operación cesárea, cuatro semanas antes de la fecha probable de parto.

El periodo de 1960-1975 merece llamarse “la era de Pedersen”. Este brillante diabetólogo dinamarqués fue autor de un libro clásico de diabetes y embarazo, *The Pregnant diabetic and her new born*. Pedersen estableció los signos de mal pronóstico del embarazo en una diabética, insistió en el control metabólico de la madre especialmente durante el internamiento.¹²

Estudió en profundidad las malformaciones congénitas de los hijos de las diabéticas y enunció la teoría vigente hasta hoy de la macrosomía fetal derivada del aumento de grasa y glucógeno producida por la reacción de las células beta del páncreas fetal que al ser estimulada, por la hiperglucemia materna que pasa al feto, produce un hiperinsulinismo y determina una acción anabólica exagerada en el producto.



Aunque desde hace varios años se venía propugnando la tendencia a mantener la glucemia normal en las madres con diabetes, se debe a Karlson y Kjelmeri la comprobación de que la mortalidad perinatal era tanto mayor, cuanto mas alta era la glucemia en la madre. Posiblemente la diabética embarazada es la paciente en la que se ensayó más precozmente y en la forma más rigurosa el auto monitoreo de la madre, complementando con la hemoglobina glucosilada.¹¹

Manejadas las pacientes en forma intensiva, los resultados mejoraron sustancialmente las cifras de mortalidad perinatal; a tal punto que en 1975, esta normo glucemia materna, junto con los adelantos obstétricos respecto de la edad y maduración fetal y la salud de la unidad feto placentaria permitió llevar el embarazo a término y efectuar parto por vía baja en un alto porcentaje de casos con muy buenos resultados, como lo destacan, entre otros Beard y colaboradores ().¹¹

En la Argentina en 1944, con la dirección de Escudero, se efectúa con éxito la primera cesárea en una mujer con 8 hijos muertos en embarazos anteriores. En 1945, se inicia el primer equipo en el Instituto Nacional de la Nutrición y en la maternidad Sardá, con la dirección de Landabure y la participación de los diabetólogos Alvariñas, Camerini, Dávalos, Martínez, y Serantes, que continúa funcionando hasta la actualidad.

No puede escribirse un libro latinoamericano de diabetes sin mencionar el mérito de P. Nemesio y el equipo CLAP, de Montevideo (Uruguay). Durante la reunión del grupo de diabetólogos Rioplatenses, celebrada en Colonia en 1979, se consideró conveniente dividir la diabetes gestacional en dos grupos la que es descubierta durante el embarazo y tiene hiperglucemia en ayunas, y otra



con normo glucemia en ayunas y alteración de prueba oral de tolerancia a la glucosa.^{8.9.10}

Desde que O Van Beck señalara la existencia de patología obstétrica antes de la aparición de la diabetes, durante la década de 1940 y especialmente la de 1950, varios autores señalan una mayor cantidad de abortos, mortinatos, y muertos en los primeros días después del nacimiento, macrosomía fetal y anomalías congénitas en pacientes embarazadas con normo glucemia en ayunas y alteración de diversas pruebas de tolerancia oral o endovenosa de la glucosa con o sin estímulo de glucocorticoides.

En 1951 Landabure, Camerini Dávalos, Martínez y Serantes, señalaron la existencia de una mayor cantidad de abortos espontáneos, toxemia gravídica, mortalidad perinatal y macrosomía fetal en las pacientes de su serie producidos antes de que se diagnosticaran como diabéticas.

En la década de 1950 se multiplicarían las series que reportaban alteraciones obstétricas coincidiendo con normo glucemia en ayunas, aunque con alteraciones de las pruebas de tolerancia oral o endovenosa a la glucosa.⁹⁻¹¹

Sobre la base de su observación clínica, corroborada posteriormente por series estadísticas, Landabure crea el "síndrome de prediabetes", posteriormente rebautizado como síndrome obstétrico en la prediabetes y en la diabetes química que tuvo gran repercusión, por la difusión que alcanzó en las maternidades de la capital federal y del interior del país.^{9.12}

De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1965 persistió este concepto de prediabetes y diabetes química hasta 1979, en que el Nacional Diabetes Data Group y al año siguiente la OMS reclasifican la



diabetes aunque difieren al estudiar lo que se denominaba anteriormente prediabetes y diabetes química.

Introduce un nuevo concepto, el de la **diabetes gestacional**, que es toda alteración del metabolismo de la glucosa que se descubre en el transcurso del embarazo.¹³

Definición de diabetes

La Diabetes Mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizada por elevación de la glucemia, que es el resultado de defectos en la secreción o acción de insulina, o ambos.

La hiperglucemia crónica esta asociada a largo plazo con daño y disfunción de varios órganos especialmente ojos, riñones, nervios, corazón, y vasos sanguíneos¹⁴.

Diabetes gestacional

La frecuencia de DMG en diferentes estudios es de 1.6 a 3.0%, aunque se considera muy probable que la frecuencia este subestimada, ya que ni las pruebas de escrutinio, ni las comprobatorias (CTOG), se efectúan en todas las embarazadas ni se repiten a lo largo de la gestación, se ha sugerido que la frecuencia puede ser del 12% en nuestra población. La diabetes Gestacional incluye exclusivamente las mujeres embarazadas en quienes aparece o se reconoce la diabetes o la intolerancia a los carbohidratos durante el embarazo.

En nuestro instituto actualmente hacemos el diagnóstico de DMG apegándonos a los criterios de la ADA y de acuerdo con ellos la posibilidad de que la prueba de tamizaje de una hora (Th1) sea positiva es



del 37.2% y posteriormente la posibilidad de que estas pacientes presenten DMG es del 43 %, haciendo énfasis en el hecho de que actualmente no se hace tamizaje universal a las pacientes embarazadas, sino que se restringe a aquellas pacientes consideradas de mayor riesgo por tener antecedentes adversos, bien sea maternos del tipo de enfermedad hipertensiva aguda del embarazo o de problemas en embarazos anteriores, tipo de abortos, productos macrosómicos o muerte neonatal.¹⁵

Cabe señalar que la población mexicana es ya considerada de riesgo promedio sólo por el origen étnico y que en estricto sentido, debería de tamizarse a todas las pacientes embarazadas.⁷ El trastorno metabólico generalmente desaparece después del parto, pero existe mayor riesgo de desarrollar alguno de los otros tipos de diabetes en el futuro. Es necesaria reclasificarlo al término del puerperio.

La importancia de identificar a las mujeres con diabetes gestacional es obvia, no solamente por el mayor riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus en el futuro, sino también por la elevada frecuencia de mortalidad perinatal, macrosomía fetal y malformaciones cuando no se identifica y trata oportunamente. Conforme conceptos actuales de la enfermedad, se tiende a eliminar los términos de diabetes química, trastornos del metabolismo temprano, y substituirlos por intolerancia a los carbohidratos.

Las frecuencia del padecimiento es distinta, dependiendo del tipo de diabetes de que se trate, pero en términos generales, se acepta que la frecuencia de diabetes gestacional es alrededor del 1,5 al 4% en tanto que



los otros tipo de diabetes es de alrededor del 0.2% las que se asocian al embarazo.¹⁶

Para determinar la prevalencia de alteraciones a la curva de tolerancia a la glucosa, en pacientes post parto con antecedentes de diabetes gestacional, se realiza curva de tolerancia a la glucosa entre la semana 5 a la 8 post parto. Según Kjos, Buchanan¹⁷ en un estudio de 246 pacientes, con antecedente de diabetes gestacional, las dividió en tres grupos dependiendo su glucemia de ayuno durante el embarazo en:

1. A1

2. A2

3. B1

Dentro de las cuales el 19% de las pacientes tuvieron alteraciones en la curva de tolerancia a la glucosa, el 10% presento intolerancia a los carbohidratos y el 9% presento diabetes Mellitus.^{16.17}

Otro factor de riesgo importante para el desarrollo de diabetes después de la gestación es el que se haya diagnosticado diabetes gestacional antes de la semana 24 de gestación.¹⁷



Cambios metabólicos maternos en el embarazo normal y en el diabético

Embarazo normal

El feto ejerce un importante impacto sobre los ajustes metabólicos maternos durante el embarazo, mediante la dependencia continua y total de la energía materna para mantener su crecimiento. La glucosa atraviesa con facilidad la placenta por difusión facilitada y es el combustible primario requerido por el feto.

Los aminoácidos son transportados en forma activa y se utilizan para la síntesis de proteínas y en cierta medida son catabolizados para la producción de energía. Los ácidos grasos son transferidos en cantidades limitadas para la síntesis de tejidos, pero los cuerpos cetónicos atraviesan libremente la placenta por difusión.³³

Las hormonas maternas como la insulina, el glucagón y la hormona de crecimiento, no atraviesan la placenta, por lo tanto en el feto estas hormonas son propias.³⁴ La primera mitad del embarazo se caracteriza por la disminución de los niveles plasmáticos de glucosa y aminoácidos en suero en forma constante hasta la semana 12 de la gestación, para mantener glucemias de ayuno menores a los de las pacientes no embarazadas el resto del embarazo. Estos cambios metabólicos fueron denominados por Freinkel y Cols.¹⁸ como inanición acelerada.



Los niveles de insulina den ayuno disminuyen al comienzo de la gestación, pero a medida que esta avanza se produce hiperinsulinemia basal en relación con los valores plasmáticos basal en relación con los valores plasmáticos de glucosa. La mayor necesidad de producción de insulina se demuestra por hiperplasia e hipertrofia de las células beta pancreática en todas las especies. Los niveles de estrógenos y progesterona, durante el comienzo del embarazo, contribuyen a la hiperplasia de estas células.

Las adaptaciones metabólicas maternas después de la ingestión de alimentación incluyen hiperinsulinemia, tendencia a la hipoglucemia, mayor supresión de glucagon, disminución de la sensibilidad a la insulina e hipertrigliceridemia. Estos hallazgos condujeron al concepto de anabolismo facilitado.

La hiperinsulinemia consecutiva a la administración de glucosa es más marcada en la segunda mitad del embarazo y se observa aún en la presencia de valores normales de glucosa. La resistencia de la insulina persiste incluso después de la muerte fetal y se ha sugerido que la placenta desempeña un papel importante en la extracción y degradación de la insulina o en la producción de hormonas contrarreguladoras al efecto de la insulina. El último proceso es el más probable y se manifiesta como niveles elevados de somatomamotrofina coriónica humana, cortisol libre, estrógenos, progesterona y prolactina.

Otros factores implicados en la resistencia a la insulina son los niveles séricos bajos de cromo, que se une a la insulina para transformarla en sustancia metabólicamente activa y el aumento del nivel sérico de ácido



xanturónico, que se une a la insulina disminuyendo así su actividad biológica.

La resistencia a la insulina no está causada por disminución de la depuración, ni por aumento de la pro insulina ni por aumento de la proteína fijadora circulante. El glucagón y la hormona de crecimiento no contribuyen a la resistencia y no ocurre alteración de la afinidad fijadora de la insulina a los receptores como se estudiaron en monocitos, adipocitos o hepatocitos. Se produce regulación a la baja normal de los receptores de insulina en presencia de hiperinsulinemia en las mujeres obesas y diabéticas embarazadas. Estos hallazgos permitieron formular la hipótesis de la acción localizada de la insulina en un sitio distal al receptor de insulina, siendo así un defecto posterior al receptor.¹⁰

Embarazo diabético

Como resultado de la resistencia periférica a la insulina, los valores de glucosa plasmática después de la administración exógena de la glucosa o de nutrientes mixtos están aumentados significativamente, lo que representa un estrés diabetogénico severo que puede precipitar diabetes gestacional en la mujer susceptible o aumentar en forma desproporcionada la cantidad de insulina exógena requerida por pacientes con función deficiente de células beta, o sea, las pacientes diagnosticadas como diabéticas antes del embarazo.³⁵

Se producen alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos, incluso en diabéticas gestacionales leves. Las



pacientes con diabetes gestacional fueron divididas además de acuerdo con los valores de glucemia en ayuno.

Las que desarrollan hiperglucemia en ayunas demuestra un respuesta temprana lenta de insulina ante los estímulos exógenos y niveles elevados de glucosa una hora después de la alimentación, lo que persiste por periodos mas prolongados que en la diabética gestacional con euglucemia en ayunas. Por lo tanto, existe una utilización insuficiente de la energía exógena con anomalías en todos los combustibles dependientes de la insulina.

También pueden observarse diferencias marcadas en los ajustes metabólicos entre las diabéticas de los tipo 1 y 2

La evolución de la diabetes materna durante el embarazo varia según el periodo de gestación que depende de esta hormona, en realidad, pueden disminuir durante el comienzo de la gestación y la hipoglucemia puede ser común por flujo secundario de sustrato hacia el feto y por reducción de la ingesta a causa de las náuseas y vómitos provocados por los niveles elevados de gonadotropina coriónica humana.

Sin embargo el efecto antiinsulinico de las hormonas placentarias, durante la segunda mitad de la gestación, supera el transporte de nutrientes al feto y la dosis de insulina aumenta sustancialmente.¹⁰

La diabetes Mellitus y embarazo puede ocurrir hasta en tres formas que son:

1. Tipo I, que se conoce la presencia en la madre, desde el momento de la concepción.



2. Tipo 2 que es conocida la presencia de la entidad en la madre, desde el momento de la concepción.
3. Diabetes Gestacional. Definiéndose esta cuando se diagnostica durante el embarazo, no conociéndose previa a la concepción portadora de la alteración al metabolismo de los carbohidratos. Pudiéndose presentar hasta en un 4% o mas de la población.¹⁹

O'Sullivan y colaboradores (1991)²⁰ reportaron una incidencia del 2.5% en 752 pacientes caucásicas embarazadas, Metzger y Constan (1998),² con un tamiz de 75 g de glucosa oral, entre la semana 20 y 32 de gestación, observaron una incidencia del 3.3% de entre 1352 pacientes blancas, y 2.9% de 899 pacientes negras. A-priori, la diabetes gestacional puede considerarse una mezcla entre tipo I y tipo 2, ocurriendo en edad reproductiva, y ambas pueden ser diagnosticadas con el estrés del embarazo con efecto adicional de las hormonas diabetogénicas, que son secretadas durante el embarazo. La presencia de DM tipo I conocida en embarazo, no es mayor a los 30 años, solo el 1% de las mujeres, igual la prevalencia de la tipo 2, en el 80% de los casos se presenta hasta después de los 40 años. Más del 75% de las pacientes que posterior al embarazo, desarrollan diabetes Mellitus, es del tipo 2.¹⁷

Los estudios llevados a cabo por O'Sullivan y cols. (1991)^{20,22} documentaron una incidencia acumulativa del 20.6% para pacientes que requirieron tratamiento a 20 años después del embarazo, y el 54% de las pacientes no requirieron ningún tipo de tratamiento.



Mestman demostró que un 40% de las pacientes con diabetes gestacional tienen una alteración en la curva de tolerancia a la glucosa posterior al embarazo.

Diagnóstico

Actualmente los criterios para el diagnóstico de la DMG son:

1. Hiperglucemia sérica inequívoca, definida como una glucemia > 200 mg/dl, independientemente de la hora en que haya sido tomada la muestra.
2. Glucemia sérica > 126 mg/dl, en dos muestras repetidas, o
3. Diagnóstico de DMG en uno o dos pasos: El NDDG sigue un protocolo de dos pasos, haciendo un tamizaje universal con una prueba T1h entre las semanas 24 - 28 de la gestación, utilizando una carga de 50 g de glucosa (paso 1) y, en aquellas mujeres en las cuales la T1h es positiva, las pacientes son sometidas a una CTOG de 100g y 3 horas (paso 2).

La mecánica de este protocolo es molesto para las pacientes (muchas mujeres no toleran la carga de glucosa) y costoso. En contraste, la recomendación de la OMS es un protocolo de un sólo paso para el tamizaje y el diagnóstico mediante una CTOG de 120 minutos y carga de 75 g.

Cuando se trata de una paciente con años de evolución con su padecimiento, la misma paciente nos dice el diagnóstico, y en estos casos, no ofrece ningún problema. El problema se presenta cuando no existe este



antecedente. El método más confiable para poder etiquetar a una mujer diabética gestacional, es la curva de tolerancia a la glucosa oral, practicada a partir de la semana 24 de gestación.^{13,21}

Sin embargo, en forma típica, la DMG se desarrolla en la segunda mitad de la gestación, en forma paralela al desarrollo de resistencia a la insulina, común al embarazo, y que sin embargo no es la única causa del problema, ya que solo aproximadamente el 5% de las embarazadas en promedio mundial, la presentan. Es por lo tanto el resultado de un defecto en la capacidad para secretar insulina, así como de la resistencia a la insulina²³. Sin embargo, es poco práctico realizar este estudio a todas las pacientes embarazadas, por lo que tenemos que recurrir a tratar de identificar aquellas que estén en riesgo de presentarla y por ello se cuenta con indicadores que tradicionalmente son aceptados para DMG.

Factores de riesgo

- Familiares directos con Diabetes Mellitus (padres, hermanos)
- Antecedentes personales como multiparidad, macrosómicos, abortos repetidos espontáneos, óbitos, productos malformados, etc.
- Polihidramnios
- Obesidad
- Ganancia excesiva de peso durante la gestacion

Los indicadores clínicos solos o asociados son muy adecuados para identificar a las pacientes afectadas por esta entidad.

La determinación de glucemia a la hora de haber ingerido 50 g de glucosa, entre la semana 24 a 28 de gestación, a cualquier hora del día tiene un



79% de sensibilidad y un 87% de especificidad para predecir DMG, cuando se encuentra en valores de 130 mg/dl, o mayores.²⁴

Este porcentaje se ha visto incrementado en mujeres embarazadas de más de 25 años de edad con alto riesgo para el desarrollo de DMG a 88% de sensibilidad y 82% de especificidad con el descenso de nuestro punto de corte hasta 130 mg/dl, difiriendo del anterior punto de corte que era de 140 mg/dl.

Esta es una prueba de detección y no hace diagnóstico de DMG, a menos que el resultado sea igual o mayor a 180 mg-dl, en cuyo caso no se someterá a la paciente a CTOG. En mujeres mayores de 30 años o con uno o más factores de riesgo para DM se debe de efectuar la prueba de tamiz entre las semanas 12 o 13 de gestación.

Curva de tolerancia a la glucosa

En cualquier forma, bien sea por indicadores clínicos o de laboratorio ya señalados, como se menciono, el diagnóstico exacto, debe corroborarse por medio de la curva de tolerancia a la glucosa oral, la cual para su realización se ha propuesto un plan de estandarización, que se basa según la Asociación de Diabetes de Estados Unidos,³⁰ durante 3 días antes de la prueba, deberán consumirse 150 gr. de hidratos de carbono por día.

Se tomara sangre venosa en ayunas y posteriormente se administraran 100 grs. de glucosa en solución al 50% en un tiempo no mayor de 5 min.



La paciente debe estar sentada y sin fumar. Se toma muestra a la hora, dos y tres horas después de la ingesta.

Instrucciones para la realización de curva de tolerancia a la glucosa

Deben evitarse las siguientes circunstancias: Rápida hiperglucemia, en padecimientos agudos que requieran hospitalización, en pacientes inactivos. Se puede alterar por medicamentos ya descritos. Otros autores mencionan que deben restringirse las pacientes por 3 días con una dieta de 100 gr. de glucosa fijos, la prueba debe realizarse en ayunas posterior a 10hrs de la última comida, administrándose 100gr de glucosa, la paciente debe permanecer sentada y no fumar.^{14.25}

Se toman muestras de sangre venosa para la determinación de glucosa sérica se toman en ayuno y a los 60, 120 y 180 minutos después de la ingesta de glucosa.

Para realizar el diagnóstico de Diabetes, es importante realizar desde la historia clínica, que ayuda a establecer todos los factores y los antecedentes que pueda tener la paciente, detectar la presencia de complicaciones agudas o crónicas de la enfermedad, así como un futuro plan de manejo.³⁶

Hay cuatro categorías de esta prueba, según los niveles de glucosa en sangre.

- Tolerancia normal a la glucosa



- Tolerancia anormal a la glucosa
- Diabetes establecida
- Diabetes gestacional

Aunque existen diversos criterios de interpretación, los aceptados tradicionalmente son los de Carpenter y Coustan,⁶ y utilizados en el instituto, quienes establecen el diagnóstico, cuando existen por lo menos, dos valores anormales en el plasma, que son

95, 180, 155, 140 mg/dl.

Existe una lista de drogas o medicamentos que pueden alterar la curva de tolerancia a la glucosa y que tenemos que tener presente:

- Los medicamentos que alteran los valores de la glucosa sérica determinados a través del método de la glucosa oxidasa son: Dextrán y tolbutamida, y disminuyen el ácido ascórbico, hidralazina, isoniazida y nitrazepam.²⁷

Otras pruebas que se pueden realizar son la prueba con fructosamina, pero aun no ha sido aceptada, debido a los estándares de medición. La comparación de la sensibilidad de la prueba de glucosa durante el diagnóstico de DMG es del 81% en contra de un 50% de fructosamina en el embarazo del tercer trimestre.^{28,29}

Existen otros medicamentos que afectan la curva de tolerancia a la glucosa, con otros métodos de laboratorio como sería el método de



Boeringer, SMA, o el método alcalino con Fericyanide, estos medicamentos son: Acetoaminofén, ácido aminosalicílico, clorpropamida, epinefrina, isoproterenol, levodopa, mercaptopurina, metildopa, ácido nalidixico, propil tiuracilo, tetraciclinas.^{26.30}

Tamiz de glucosa para identificación de la alteración en el metabolismo de los carbohidratos como método de pesquisa de diabetes y embarazo

La recomendación de la realización de un tamiz de glucosa a las pacientes embarazadas, a partir de la semana 24-28 de gestación, como método de pesquisa para detectar diabetes mellitus durante el embarazo, se realiza como un programa de costo beneficio. Con esta pesquisa se reduce la mortalidad perinatal un manejo oportuno a las pacientes que se les detecta la patología.

El tamiz consiste en la obtención de una muestra sanguínea antes de la ingestión de una carga de glucosa de 50 g y una segunda muestra a los 60 min. Este estudio no requiere dieta previa y se considera positivo cuando el resultado de la segunda muestra es mayor o igual a 130 mg/dl. Con este método se pueden identificar hasta un 88% de las diabéticas gestacionales.

Se disminuye así la macrosomía y las operaciones cesáreas, beneficiándose así potencialmente a las pacientes.³¹⁻³³

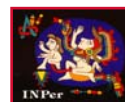


PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Debido al incremento en la prevalencia de la diabetes mellitus (DM) a nivel mundial, hay en curso diferentes programas encaminados a retrasar o evitar el inicio del padecimiento. La DMG está ya reconocida como una entidad que aumenta el riesgo para la mujer embarazada que la presenta para presentar Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) después de la gestación y, asimismo, para su producto, un mayor riesgo para padecer en el futuro obesidad, intolerancia a la glucosa y DM2 al final de la adolescencia o durante la edad adulta inicial.³⁰ Por tal motivo se ha estimulado el que en los países con alta prevalencia de estos padecimientos, como son los países en desarrollo en general, América Latina y México en particular, establezcan los mecanismos necesarios para la detección y manejo oportuno de esta entidad e, igualmente, se ha sugerido que cada país en particular defina la mejor forma de hacer esta detección.

Por definición, el diagnóstico de la DMG está basado en una prueba que se hace durante la gestación. En la actualidad no hay un consenso internacional con relación a las pruebas de diagnóstico o los valores numéricos de la glucosa en las pruebas seleccionadas para realizar el diagnóstico. De tal forma que en algunos centros se utilizan cargas de glucosa de 50 a 100g, seguidos por pruebas de hasta tres horas de duración, con la finalidad de identificar la enfermedad.^{30,34}

En muchos centros en donde se atienden pacientes obstétricas, se hace además una prueba preliminar o de tamizaje, con el propósito de restringir el examen de la prueba de tolerancia a la glucosa a sola aquellas mujeres



que presentan el riesgo más alto. Las diferencias en la cantidad de glucosa para la carga oral hacen que las comparaciones entre los resultados de los diversos grupos sean difíciles y, por otro lado, la progresión en la resistencia a la insulina que caracteriza a la gestación normal, las concentraciones de glucosa en las madres, después de una carga de carbohidratos, aumentan normalmente conforme avanza la gestación, por lo que, la frecuencia de mujeres identificadas con DMG aumentará proporcionalmente conforme la prueba se haga a mayores edades de embarazo.²¹

Los criterios para el diagnóstico están fundamentados en el estudio original de O'Sullivan y Mahan y que han sido modificados posteriormente, o en forma alternativa, el diagnóstico puede establecerse mediante una CTOG 2h, sin embargo, esta segunda prueba no está validada como la CTOG 3h.

Tiempo de medición	Concentración de glucosa (mg/dl)	
	Diabetes mellitus tipos 1 y 2	Diabetes mellitus gestacional
Aleatorio	≥200	-
Después de una noche de ayuno	≥126	95
Una hora después	95	180
Dos horas después	180	155
Tres horas después	155	140

Debido a que se ha demostrado ser la mejor prueba para la determinación de glucosa en sangre se utilizará la prueba de la glucosa oxidasa en el plasma de las pacientes.³⁵ El hacer la prueba en plasma elimina la variabilidad determinada por las diferencias en las concentraciones de eritrocitos.^{36,37}



PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los valores de glucosa sérica de ayuno durante el embarazo podrán ser utilizados como un indicador o predictor para el desarrollo de diabetes gestacional?

OBJETIVOS:

- ❖ Encontrar un método de tamizaje sencillo, reproducible, económico y aplicable a toda la población en general para el pesquisaje de diabetes gestacional.
- ❖ Determinar un valor de glucosa sérica de ayuno predictor o como factor de riesgo para el desarrollo a posterior de diabetes gestacional

Hipótesis:

- ❖ La glucosa sérica de ayuno con un valor de corte de mayor de 90 mg/dl durante el embarazo es un adecuado método de tamizaje para el diagnóstico posterior de diabetes gestacional.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal retrospectivo

Anidado en estudio de casos y controles



CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO

ESTUDIO RETROSPECTIVO

TIPO DE MUESTREO

Aleatorio

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Considerando la proporción de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (1 mujer/día/año), se calculó un tamaño de muestra basado en el 95% de las probabilidades de captación en el total de pacientes que asisten al Departamento de Endocrinología del INPer ($\alpha=0.05$, $\beta=0.2$). Basados en estas aseveraciones 75 pacientes fueron requeridas para cada grupo de experimentación.

DESCRIPCIÓN Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES EN ESTUDIO.

DIABETES GESTACIONAL.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Grupo heterogéneo de padecimientos que tienen en común la alteración del metabolismo energético, causado por la deficiencia absoluta o relativa de la acción de la insulina a nivel celular lo que altera la homeostasis de los carbohidratos, las grasas y las proteínas en la mujer gestante.

DEFINICION OPERACIONAL. Pacientes las cuales durante el control del embarazo se diagnostique Diabetes Gestacional, de acuerdo a las normas y procedimientos que marca el Instituto: Por CTGO de 180 minutos (100g) alterada en 2 o más valores: Ayuno: $<95\text{mg/dl}$, $60' <180\text{mg/dl}$, $120' <155\text{mg/dl}$, $180' <140\text{mg/dl}$, o tamiz para glucosa (50gr) alterado (mayor o igual a 180mg/dl).



CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

- ❖ Mujeres embarazadas en control prenatal del Instituto Nacional de Perinatología
- ❖ Sin grupo de edad definido
- ❖ Expediente clínico completo y disponible
- ❖ Que se les haya realizado una determinación de glucosa sérica de ayuno al momento de ingreso al instituto
- ❖ Que se les haya realizado Tamiz y CTGO 180 minutos y exámenes de laboratorio que confirmen o descarten el diagnóstico de Diabetes Gestacional.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- ❖ Pacientes que no se encuentre expediente clínico disponible o completo para la recolección de los datos.
- ❖ Pacientes que no se encuentran embarazadas que acuden a consulta al instituto nacional de Perinatología
- ❖ Que no cuenten con una determinación de glucosa de ayuno al ingreso al instituto y que NO se hayan realizado tamiz y curva de tolerancia a la glucosa de 3 horas para el diagnóstico o no de diabetes gestacional.

Implicaciones éticas: Riesgo menor al mínimo



DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

A. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo de todas las pacientes con embarazo único que acudieron a la consulta externa de obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo 2000 al 2004. La población femenina que es atendida generalmente es no caucásica, y es representativa de la ciudad de México y de los estados circunvecinos. Se realizó la historia clínica de cada una de ellas con sus antecedentes ginecológicos y obstétricos. Se realizó un estudio de glucosa sérica de ayuno al momento de su ingreso y la evaluación de la concentración fue establecida por el método de glucosa oxidasa. La historia clínica incluyó además la edad gestacional, número de embarazos, partos, abortos, cesáreas. La prueba se realizó durante la mañana en el laboratorio central del propio instituto, no contemplando ninguna indicación de dieta u otra medida física previo al estudio.

Los expedientes de cada una de ellas fueron concentrados en una base de datos y los resultados fueron evaluados de acuerdo al propósito del estudio. Las pacientes fueron asignadas a dos grupos de experimentación por medio de un generador computacional de números aleatorios (Epistat service 1987, 1989, E.U.). Se realizó una prueba de tamiz con la carga de 50-gr de glucosa y aquellas que resultaron con valores alterados (130mg/dl-179mg-dl), se les solicitó un CTOG de 3 horas con una carga de glucosa de 100-grs, salvo que por tamiz se diagnosticara DMG (180mg/dl o más). Estas pacientes fueron reclutadas para el grupo de DMG, y las pacientes asignadas al grupo control



fueron aquellas que no observaron ninguna alteración en los valores de glucosa.

Se reclutaron 75 pacientes, que fueron denominados como casos, con diagnóstico de DMG según los criterios de Carpenter y Constan (1982), que son los utilizados por nuestro Instituto, por CTOG alterada en dos o más valores. Además, se reclutaron 73 pacientes, que fueron asignadas al grupo control, que por tamiz no presentaron ninguna alteración en el metabolismo de los carbohidratos y no se sometieron a más estudios de detección de DMG.

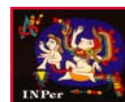
La sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos y tasa de falsos negativos de varios puntos de corte de la prueba de glucosa sérica de ayuno, fueron comparados entre ambos grupos. Variables potenciales de confusión incluyendo edad materna, porcentaje de sobrepeso, semanas de gestación y partos previos fueron incluidos en el análisis para examinar el valor predictivo de los valores de glucosa sérica de ayuno en el diagnóstico de DMG

B. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue llevado a cabo usando el paquete computacional SPSS for Windows (versión 12.0, SPSS Inc., Chicago, E.U.). La prueba de Chi-cuadrada para tendencias fue usada en la comparación de las variables dicotómicas y la prueba de t de student para grupos independientes en las variables con distribución normal con un nivel de significancia estadística $p \leq 0.05$. La sensibilidad y especificidad fueron comparadas entre los grupos utilizando una curva ROC (receiver-operator characteristic). Las áreas bajo la curva de los resultados de la glucosa sérica de ayuno, tamizaje y CTOG fueron comparados por la prueba de log-rank ($p < 0.05$). Los riesgos probabilísticos



fueron establecidos por razones de momios (OR) con intervalos de confianza al 95%.



RESULTADOS

Se incluyeron 148 pacientes quienes cumplieron los criterios de inclusión para el estudio, de las cuales, 75 fueron asignadas al grupo de DMG y 73 las que no desarrollaron DMG. Los grupos fueron ajustados por edad, edad gestacional, gestaciones, partos, abortos, y cesáreas previas (Cuadro1).

Cuadro1. Detalles clínicos de las mujeres que participaron en el estudio. La información basal está dada como media [DS] o n (%).

Variables	Grupos experimentales	
	DMG	No-DMG
Edad (años)	33.7[6.3]	29.5 [6.9]
Edad gestacional (semanas)	16.3 [7.2]	17.2 [5.9]
Gestaciones previas* (No.)		
1	15 (10.4)	22 (15.3)
2	14 (9.7)	21 (14.6)
3	17 (11.8)	16 (11.1)
4	13 (9)	11 (7.6)
5	6 (4.2)	1 (0.7)
6	3 (2.1)	0 (0)
8	3 (2.1)	1 (0.7)
11	1 (0.7)	0 (0)
Partos previos* (No.)		
Ninguno	37 (25.7)	48 (33.3)
1	16 (11.1)	17 (11.8)
2	8 (5.6)	4 (2.8)
3	5 (3.5)	2 (1.4)
4	3 (2.1)	1 (0.7)
5	2 (1.4)	0 (0)
9	1 (0.7)	0 (0)
Abortos previos (No.)		
0	42 (29.2)	51 (35.4)
1	14 (9.7)	13 (9)
2	12 (8.3)	5 (3.5)
3	1 (0.7)	2 (1.4)
4	3 (2.1)	1 (0.7)
Continuación		
Cesáreas previas (No.)		
0	54 (37.5)	52 (36.1)



1	12 (8.3)	12 (8.3)
2	4 (2.8)	6 (4.2)
3	2 (1.4)	2 (1.4)

* Valor de P calculado por Chi- cuadrado de tendencia ($P < 0.05$)

La prevalencia aparente de DMG en nuestro estudio poblacional fue del 6% (300/5000 pacientes que asistieron al Departamento de Endocrinología en el periodo 2000-2004). La curva ROC que ilustra el resultado de la glucosa sérica de ayuno > 90 mg/dl observa una sensibilidad del 45.8% con una alta tasa de falsos positivos (1-especificidad= 0.81; Área bajo la curva, 0.709 [IC_{95%} 0.624-0.794; $P < 0.001$]) (Figura 1).

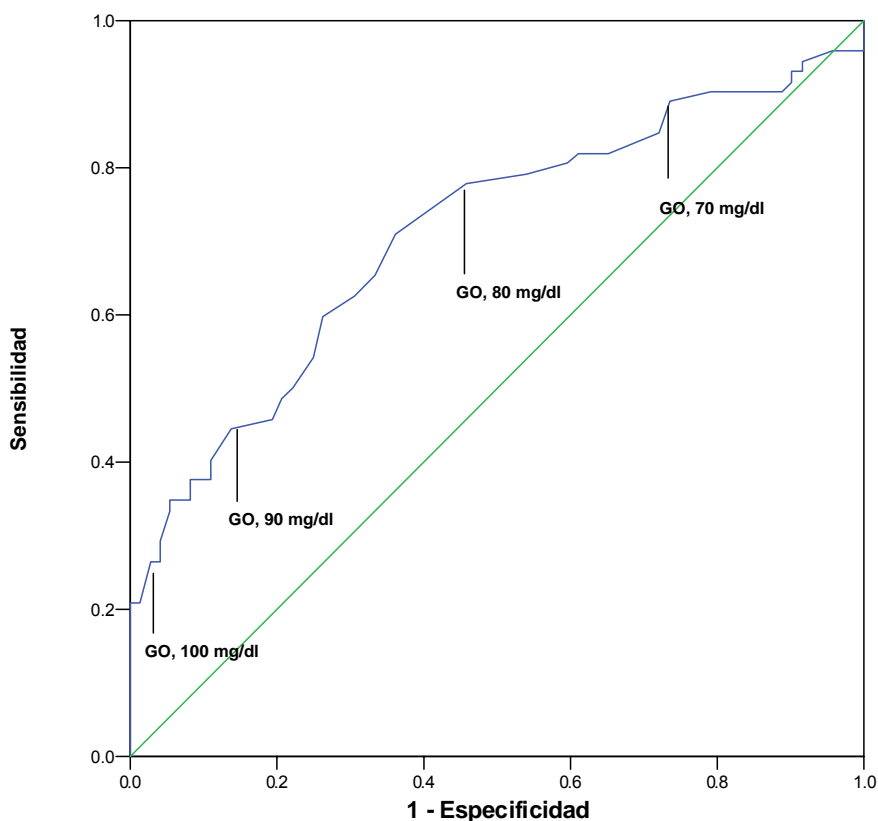
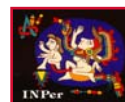


Figura 1. Curva ROC para la glucosa sérica de ayuno en la detección de DMG. Los segmentos señalan los niveles de glucosa, y la sensibilidad y la tasa de falsos positivos (1-especificidad). GO, glucosa-oxidasa. Se identificaron 35 pacientes con diagnóstico de DMG y con un valor mayor a 90 mg/dl en la prueba de glucosa en ayuno y 15 fueron pacientes sin DMG ($P < 0.001$). El riesgo probabilístico de identificar a una paciente con DMG con



este valor de corte fue de 3.6 (OR= 3.595, IC_{95%} 1.73-7.48; P<0.001). La tasa de falsos positivos fue de 30% (15/50 con observaciones mayores de 90 mg/dl de glucosa sérica) y la tasa de falsos negativos fue de 39.4% (37/94), respectivamente.

Con respecto a la valoración establecida por la prueba de tamizaje los resultados establecen que un valor de 118 mg/dl de glucosa a la hora, se observó una sensibilidad del 98.3% y de especificidad de 44.3% (Figura 2).

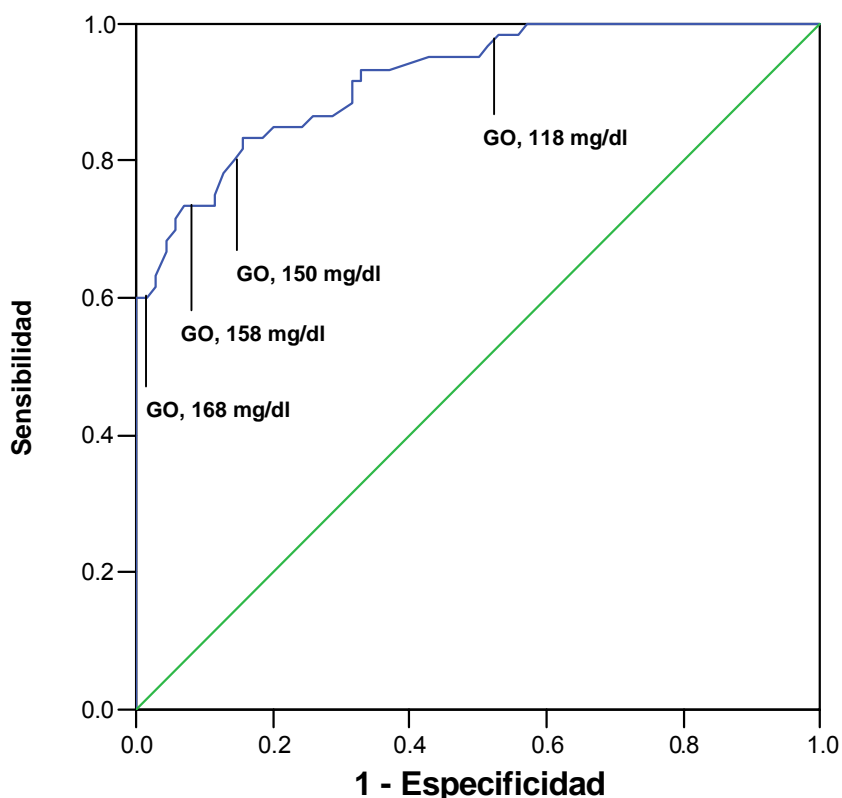
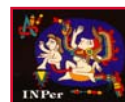


Figura 2. Curva ROC para la glucosa sérica determinada por la prueba de tamizaje en la detección de DMG. Los segmentos señalan los niveles de glucosa, y la sensibilidad y la tasa de falsos positivos (1-especificidad).

Con un valor de corte de 118 mg/dl de glucosa se observó que 59 pacientes manifestaron DMG, pero 39 pacientes no resultaron con el padecimiento (P<0.001). La probabilidad de identificar a una paciente con DMG a este valor



de corte fue de 46.9 veces mayor que para las pacientes no diabéticas (OR= 46.9, IC_{95%} 6.15-357.8). Cuando examinamos la tasa de falsos positivos el valor fue de 39.8% del total de pacientes que tuvieron una concentración sérica de glucosa ≥ 118 mg/dl y una tasa de falsos negativos de 3.1%.

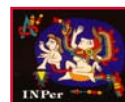
Al explorar los posibles factores de confusión tales como peso, talla y porcentaje de sobrepeso los resultados sugieren que las mujeres con un peso mayor de 78.3 kg la probabilidad de desarrollar DMG fue cuatro veces mayor que las no diabéticas (OR= 3.98, IC_{95%} 1.25-13.5) (Cuadro 2).

Cuadro 2. Riesgos de desarrollar DMG debido al incremento de peso corporal. La información está dada en n (%).

Variables:	Grupos experimentales		Total	Razón de momios	Intervalo de confianza al 95%
	DMG	No-DMG			
Peso (kg)					
<55.3	8 (5.6)	12 (8.3)	20	1	-
55.3 a 78.3	47 (32.6)	55 (38.2)	102	1.28	0.44-3.79
>78.3	17 (11.8)	5 (3.5)	22	3.98	1.25-13.45
Total	72	72	144		

El valor P fue calculado por chi-cuadrado de tendencia, $P < 0.014$

Asimismo, con el porcentaje de sobrepeso se determinó que las mujeres que tienen de 7.5% a 32.9%, la probabilidad de detectar a una paciente con DMG fue 6 veces mayor que las mujeres que no desarrollaron la enfermedad (OR= 5.91, IC_{95%} 2.02-18.12). Inclusive aquellas mujeres que observaron un porcentaje superior de sobrepeso la probabilidad fue de 14.4 veces mayor (OR= 14.44, IC_{95%} 2.09-9.49) (Cuadro 3). Con respecto a la talla no se demostraron asociaciones estadísticas.



Cuadro 3. Riesgos de desarrollar DMG debido al porcentaje de sobre peso. La información está dada en n (%).

Variables: Sobrepeso (%)	Grupos experimentales		Total	Razón de momios	Intervalo de confianza al 95%
	DMG	No-DMG			
<7.5	6 (4.2)	30 (21)	36	1	-
7.5 a 32.9	39 (27.3)	33 (23.1)	72	5.91	2.02-18.12
>33	26 (18.2)	9 (6.3)	35	14.44	2.09-9.49
Total	72	72	143		

El valor P fue calculado por chi-cuadrado de tendencia, $P < 0.001$

Al estratificar a las pacientes por semanas de gestación (SDG), los resultados muestran un incremento en el área bajo la curva en las pacientes con 24 a 28 semanas de gestación establecida por el análisis ROC para la prueba de glucosa de ayuno (Área bajo la curva= 0.944, IC95% 0.788-1, $P < 0.039$). Considerando el mejor valor de corte (84 mg/dl de glucosa), la sensibilidad es del 99.9% y la tasa de falsos positivos es del 2%. Cabe señalar que el análisis ROC para la determinación de la glucosa de ayuno establecido en las pacientes con < de 24 semanas de gestación sugiere que el mejor punto de corte (92.5 mg/dl), la sensibilidad fue de 41.4% con una tasa de falsos positivos de 8.8% (Datos no mostrados).



DISCUSIÓN

Para el profesional de la salud es importante establecer una estrategia para realizar un diagnóstico temprano de diabetes gestacional, tomando en cuenta sobre todo los factores de riesgo que presenta la paciente y el mejor valor de corte en las concentraciones de la glucosa sérica obtenida en la prueba de tamizaje, en el sentido de ofrecer un tratamiento oportuno. Los resultados de nuestro estudio comparan los resultados de dos pruebas diagnósticas. La evaluación de una nueva prueba como la glucosa sérica de ayuno contra la prueba de referencia establecida, es un caso especial de comparación. Con frecuencia el interés de comparación radical en el hecho de establecer los parámetros de sensibilidad y especificidad, y las tasas de falsos positivos y negativos.^{50,51} Sin embargo, tales comparaciones deberían cuantificar el efecto de los valores de corte como los establecidos en este estudio.

Especialmente, en el contexto de múltiples pruebas estadísticas a la vez. La aproximación del análisis ROC puede ser aplicado combinando múltiples estimaciones de sensibilidad y especificidad para la evaluación de una prueba diagnóstica estableciendo el área bajo la curva que corresponde a la suma de todas las probabilidades en un análisis.⁵² Opciones para resumir que valor de corte se debe considerar en una curva ROC han sido descritas por Moses y colaboradores (1983),⁵³ sin embargo de manera tradicional aquel punto más cercano al eje de las ordenadas en la gráfica ROC que contemple la menor tasa de falsos positivos deberá ser considerada. Además, independiente del tamaño de la muestra, los estimadores obtenidos con este análisis tienen el poder discriminatorio entre las pacientes con el padecimiento.



Por otro lado, la incidencia de DMG reportada en nuestro estudio se encuentra entre lo informado por la literatura médica (3 al 12%), variando según la población estudiada. Inclusive, la identificación de los factores de riesgo inherentes a la presentación de pacientes con DMG. Al estratificar las variables peso (kg) de las pacientes y el porcentaje de sobre peso, la posibilidad de detectar posibles mujeres con DMG es considerable. Existe un consenso general de que la relación peso-talla de las pacientes es predictivo de la enfermedad. Nuestros resultados confirman con exactitud ésta aseveración, sin embargo, puede existir la posibilidad de los efectos confusores tales como el número de gestaciones y partos previos, que en nuestro estudio no pudieron ser evitados.

La información obtenida expone la inconsistencia de un tamizaje universal para la DMG y sugiere nuevas aproximaciones. Por ejemplo, si la finalidad es establecer una sensibilidad de 98% y una tasa de falsos positivos de 44%, el óptimo valor de corte será de 118 mg/dl de glucosa determinada por la prueba de tamizaje. Ésta aproximación identifica el hallazgo del mejor balance de sensibilidad y especificidad a cerca de un valor de corte basada en la curva de análisis ROC. Por otro lado, si el objetivo es detectar a las pacientes con DMG durante las semanas 24 a la 28 de gestación a través de la prueba de glucosa sérica de ayuno con una capacidad de 7 de cada 10, el punto de corte será de 88.5 mg/dl.



CONCLUSIONES

Basados en nuestros resultados, el análisis ROC visualiza la dependencia del valor de corte en las pruebas serológicas para la detección de la DMG y provee un estimado de la certeza diagnóstica, independiente de los valores de corte específico y de la prevalencia de la enfermedad. Las curvas ROC en el análisis de la glucosa de ayuno permitieron la comparación de los resultados cuando las pacientes mostraron 24 a 28 semanas de gestación. Además, la curva provee la información que estará disponible para el médico en la optimización de los recursos económicos a partir de la selección de los valores de corte en una particular estrategia diagnóstica.



Referencias

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
2. Metzger BE, Coustan DM, Organizing Committee. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl 2): B 161-B167
3. Esakoff TF, Cheng IW, Caughey AB. Screening for gestational diabetes: Different cut-offs for different ethnicities? *Am J Obstetrics and Gynecology* 2005; 193: 1040-4.
4. Dooley SL, Metzger BE, Cho NH. Gestational diabetes mellitus. Influence of race on disease prevalence and perinatal outcome in a U.S. population. *Diabetes* 1991; 40 (suppl 2): 25-9.
5. Jovanovic I, Peterson CM. Screening for gestational diabetes: optimum timing and criteria for retesting. *Diabetes* 1985; 34 (Suppl. 2): 21- 3.
6. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening test for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768-73.



7. Kjos SL, and Buchanan TA. Gestational Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1749- 56.
8. Peel J: A historical review of diabetes and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br C* 1972; 79: 385.
9. Albert Reece, E. Diabetes Mellitus in Pregnancy, principles and practice. Churchill Livingstone edit. NY. Chap. 1, 1998.
10. Gordon, Avery. Neonatología, 3^a. Ed., ed. Panamericana, cap. XVIII, pp.374, 1990.
11. KarlssonK, Kjellmer I. The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar level. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 213.
12. Pedersen J. Wolsten Pedersen LM: Prognosis of the outcome of pregnancies in diabetes: A new classification. *Acta Endocrinol* 1965; 50: 70-8.
13. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of Diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-57.
14. Diabetes Care volumen 26, suplemento 1. Enero 2003.



15. Normas de procedimientos de Obstetricia y Ginecología, Instituto Nacional de Perinatología, México, 2002
16. Lindsay, Graves, Klein L. The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 103-6.
17. Kjos, Buchanan, Greenspoon, Montoro, Bernstein, Mestman. Gestational diabetes mellitus, the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 93-8.
18. Freinkel N, Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980; 29: 1023-32.
19. Pettitt DJ, Knowler WC. Baird R, et al. Gestational Diabetes Infant and maternal complications of pregnancy in relation to the third trimester glucose intolerance in Pima Indians. *Diabetes Care* 1980; 3: 458.
20. O'Sullivan JB. Diabetes after GDM. *Diabetes* 1991; 40 (Suppl. 2): 131-135.
21. Jovanovich L, Petersen M. Screening for gestational diabetes. Optimum timing and criteria for retesting. *Diabetes* 1985; 34: 21-23.



22. Naeye, Maternal body weight and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 273-9.
23. Homko CJ, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion, clearance and action during and after pregnancy in women with gestational diabetes mellitus (GDM). *Diabetes* 1999; 8 (Suppl. 2): 19-9.
24. Espinoza de los Monteros A, Parra A, Hidalgo R, Zambrano M, The after breakfast 50g, 1-hour glucose challenge test in urban Mexican pregnant women: Its sensitivity and specificity evaluated by three diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 294-8.
25. Position statement, Office Guide to Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes Care* 1990; 13 (suppl I): 63-5.
26. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus, *Diabetes care* 1989; 12: 365-8.
27. Roberts, Braker, Metcalf, Mullard. Fructosamine compared with a glucose kload as a screening test for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 773-5.



28. Winderler, Kobberling. The fructosamine assay in diagnosis and control of diabetes mellitus scientific evidence for its clinical usefulness? *J Clin Chem Biochem* 1990; 28: 129-38.
29. Preconception Care of Women with Diabetes. American diabetes Association. Volumen 24 supplement 1. 2001.
30. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl, 1): S88-90.
31. Everett WD, Screening for gestational diabetes: Analysis of health benefits and costs. *Am J Prev Med* 1989; 5: 38.
32. Karchmer S. Temas Selectos en Reproducción humana, Instituto Nacional de Perinatología. Primera edición, México, cap. 24, 1989.
33. Canales E, S, Nava Muñoz DA, Ablanado JA, Santos R H, Diabetes Mellitus y embarazo. *Ginec Obstet Mex* 1986; 54: 141-7.
34. ffy- Kaminetzky, Obstetricia y Perinatología. Edit. Panamericana, Argentina Tomo II, cap. 8l. 1986.
35. Irvine WJ, Mc Callum, Gray RS, *et al.* Pancreatic islet cells antibodies in Diabetes Mellitus correlated with duration and type of diabetes, coexistent autoimmune disease, and HLA type. *Diabetes* 1977; 26: 138.



36. Barss, Greeine MF, Frigoletto, K Mateernal age and screening for gestational diabetes, a population based study. *Obstet and Gynecol* 1989; 74: 286-8.
37. Hosamane, Malhotra, Narang, Dhall. Perinatal outcome in relation to maternal glycemc control in diabetic mothers. *Indian J Med Res* 1990; 92: 216-9.
38. Espinoza de los Monteros MA, Barranco A, Cornejo JB, Diabetes Mellitus y Embarazo, En Temas Selectos en reproducción Humana. Ed. Inst. Nal. De Perin. México. 305-315, 1989.
39. Deerochanawong C, Putiyanun C, Wongsuryrat M, Serirat S, Jinayon P. Comparison of National Diabetes Data Group and World Health Organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetología* 1996;39:1070-3.
40. Nahum, Huffaker, Correlation between first and early third trimester glucose screening test results. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 709-13.
41. Hoogwerf, Tight blood glucose control, is it worth it? *Clin J Med* 1990; 57: 390-5.



42. Queenan John T, Atención del embarazo de alto riesgo, Manual Moderno, capit. 33, 1989.
43. Gebhart, SSs. Current perspectives on the prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus. *J Med. Assoc* 1989; 79: 745-7.
44. Artal R, Exercise and diabetes mellitus in pregnancy. A brief review. *Sports Med* 1990; 9: 261-5.
45. Alberti KG, Simmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med* 1998; 15: 539-53.
46. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, et al. Gestational Diabetes Mellitus diagnosed with a 2-h 75-g Oral Glucose Tolerance Test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1151-5.
47. Banta D. What is the efficacy/effectiveness of antenatal care? Health Evidence Network (HEN) synthesis report of the efficacy/effectiveness of antenatal care. WHO Diciembre, 2003
48. Sacks et al. Fasting plasma glucosa screening test. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1197-203.



49. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, *et al.* Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1246-9.
50. Bennett BM. On comparisons of sensibility, specificity, and predictive value of a number of diagnostic procedures. *Biometrics* 1972; 28: 783-800.
51. Beam CA, Wicand HS. A statistical method for the comparison of a discrete diagnostic test with several continuous diagnostic tests. *Biometrics* 1991; 47: 907-19.
52. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. *Prev Vet Med* 200; 45: 23-41.
53. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve-data-analytic approaches and some additional considerations. *Statistical Med* 1983; 12: 1293-1316.