



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL NORTE PETROLEOS MEXICANOS**

**USO DE LA CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA 75 g
APARTIR DE LAS 13 SEMANAS DE GESTACIÓN COMO
PRUEBA PRONOSTICA-DIAGNÓSTICA TEMPRANA
DE DIABETES GESTACIONAL.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:
DRA. AÍDA FABIOLA GONZÁLEZ ZIMBRÓN**

ASESORES:

**DR. JORGE ZEPEDA ZARAGOZA
DIRECTOR HOSPITAL CENTRAL NORTE
TITULAR CURSO GINECO-OBSTETRICIA**

**DR. MANUEL AMEZCUA VILLANUEVA
JEFE DE SERVICIO GINECO - OBSTETRICIA**

**DR. SERGIO OSORIO MORENO
ASESOR DE TESIS**

**DR. FELIPE ESTRADA LEÓN
ASESOR DE TESIS COMITÉ DE ÉTICA**

MÉXICO D.F. ,

2011





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.

INDICE:

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| 2. MARCO TEÓRICO..... | 3 |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 20 |
| 4. JUSTIFICACIÓN..... | 20 |
| 5. OBJETIVOS..... | 22 |
| 6. HIPÓTESIS..... | 23 |
| 7. DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 24 |
| 8. MATERIAL Y METODOLOGÍA..... | 24 |
| 9. CONSIDERACIONES ÉTICAS..... | 28 |
| 10. RESULTADOS | 29 |
| 11. DISCUSIÓN..... | 41 |
| 12. ANEXOS: | 46 |
| 13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 51 |

INTRODUCCIÓN.

La diabetes gestacional (DMG) afecta entre el 2% y 9% de los embarazos, y se basa en un trastorno de la tolerancia a la glucosa que aparece en la segunda mitad del embarazo y se acompaña de un aumento de las complicaciones perinatales. (1,2)

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y la asociación Americana de Diabetes recomiendan que todas las mujeres embarazadas sin diagnóstico de diabetes deben ser sometidas a pruebas de detección para diabetes gestacional.(3) Las modalidades de detección y diagnóstico aún no están perfectamente establecidas, lo que explica que se apliquen estrategias diversas en la práctica clínica.(4-5) La detección es necesaria para que el tratamiento disminuya las complicaciones perinatales, lo que incita al desarrollo de programas de detección, seguimiento y manejo de las mujeres embarazadas con diabetes gestacional que modifiquen sus hábitos alimentarios, favorezcan la actividad física e incluso utilicen antidiabéticos con el objeto de retrasar o prevenir la aparición de diabetes y sus complicaciones.(6-8)

MARCO TEÓRICO

La diabetes gestacional es una alteración en el metabolismo de los carbohidratos que se manifiesta por hiperglucemia. Ésta se descubre por primera vez durante un embarazo. (9-11)

Del 4 al 11% de las mujeres mexicanas manifiestan esta enfermedad.(12-14) Por lo regular este trastorno desaparece después del parto y por ello se considera un periodo de anormalidad condicionado por la gestación (cuadro 1).(8,9,10) La diabetes gestacional, se ve condicionada en su manifestación por la influencia de determinados factores comunes (heredo-familiares, étnicos, obesidad, edad, talla baja, multiparidad, menarquia retrasada, fármacos, enfermedades crónico-degenerativas, etc.). (12-14) En la diabetes y el embarazo existen tres situaciones especiales:

1. Paciente con diabetes mellitus diagnosticada antes del embarazo, definida como diabetes pregestacional.
2. Paciente que cursa con diabetes sólo durante el embarazo. Ocurre en una mujer previamente sana con hiperglucemias durante el embarazo; por lo regular, ésta desaparece después del mismo. Varios estudios señalan que en los 10 años posteriores al embarazo 50% de las pacientes tendrán diabetes mellitus, lo que se define como diabetes gestacional.
3. Paciente que desconoce tener diabetes antes del embarazo y que durante el primer trimestre tiene glucemias en ayuno elevadas. Se le realiza tamiz (50 g de glucosa en ayunas con medición de glucosa sérica a la hora, medida por el método de la glucosa oxidasa) y sale positivo (> 180 mg/dL) desde el primer trimestre. (15-17)

Aún se desconoce la patogénesis de la diabetes gestacional; sin embargo, se admite que los cambios en la acción de la insulina condicionan la adaptación del metabolismo materno para favorecer la disposición de los nutrientes que requiere

el feto para su desarrollo. (18-21) De esta forma se establece un estado de resistencia a la insulina que genera mayor producción de insulina a fin de compensar dicha resistencia, siempre que exista suficiente reserva funcional pancreática (Figura 1). Dicho fenómeno puede resultar de la combinación de un aumento de la masa adiposa materna y de un efecto «antiinsulínico» de las hormonas producidas por la placenta (progesterona, lactógeno placentario humano, prolactina, cortisol y leptina).(20) El antagonismo de la insulina que se desarrolla durante el embarazo es probablemente consecuencia del lactógeno placentario, que es secretado en cantidades enormes (favorece gluconeogénesis), y en menor grado de la acción de los estrógenos (acción hiperglucemiante) y la progesterona.(21-22) De esta forma se establece un estado de resistencia a la insulina con ayuno facilitado, con tendencia a la lipólisis (para dar energía a la madre y reservar la glucosa para el feto), en tanto que en la etapa postprandial se observa dificultad para utilizar la glucosa a pesar de cantidades crecientes de insulina) tras una mayor producción de insulina a fin de compensar dicha resistencia, siempre que exista suficiente reserva funcional pancreática.(23) Sin embargo, las células beta del páncreas podrían estar lesionadas y ser insuficientes para compensar esta demanda, lo que desencadenaría la hiperglucemia en el embarazo. (24-27) Para fines de estudio, los factores que provocan la diabetes gestacional se clasifican en extra pancreáticos e intra pancreáticos.

Cuadro 1. Características de la diabetes gestacional

Afecta cerca del 7% del total de embarazos
Se inicia por primera vez durante la gestación
Es un término epidemiológico
Puede repetirse en el siguiente embarazo
Entre 30 y 50% de los casos experimentan diabetes tipo 2

FACTORES EXTRAPANCREÁTICOS

Hormonas durante la gestación

Los cambios en la resistencia a la insulina durante el embarazo se relacionan con la concentración creciente de las hormonas placentarias, como: lactógeno placentario, hormona de crecimiento, progesterona, cortisol y prolactina. Estas hormonas desaparecen inmediatamente después del parto. (20-23) Dichos cambios modifican el ambiente intrauterino y el metabolismo sistémico materno durante el embarazo, ya que pueden causar hipoglucemia en el primer trimestre, aumentar los requerimientos de insulina al final del mismo y, por último, condicionar la necesidad de suspender la insulina en el postparto inmediato. (25-26) La alteración en el metabolismo durante la administración de la insulina al final del embarazo en la mujer obesa es similar al que se observa en la mujer delgada, ya que existe progresiva disminución de la sensibilidad a la insulina, de la oxidación de carbohidratos y del metabolismo no oxidativo, pero con proporción cinco veces mayor de la oxidación de carbohidratos en la grasa a medida que progresa la gestación. Esto demuestra que el embarazo es un estado de ayuno evolutivo para las células, con aumento en la liberación de ácidos grasos maternos más que de carbohidratos para suplir las necesidades de energía. (27) Por ende,

la concentración basal antes del embarazo puede determinar las alteraciones en el metabolismo a través de las hormonas y de otras sustancias, como las citocinas y los factores de crecimiento.

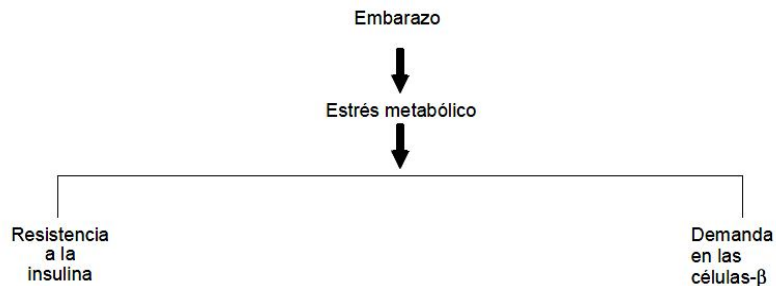


Figura 1. El embarazo es una "prueba de esfuerzo" que descubre la capacidad del páncreas materno para producir insulina durante la gestación.

Hormonas del tejido adiposo

El incremento de ácidos grasos libres relacionado con mayor actividad del receptor activado por el peroxisoma proliferador puede condicionar la resistencia a la insulina. Las concentraciones de triacilglicéridos aumentan y disminuye el colesterol de alta densidad (HDL), comparado con los valores de las embarazadas con tolerancia normal a la glucosa. Debido a la disminución de la utilización de glucosa, por el aumento de la resistencia a la insulina al final de la gestación, se promueve la oxidación de lípidos, lo que aumenta la concentración de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos, que se relacionan con crecimiento fetal acelerado, y mayor acumulación de tejido adiposo.(28-30) En las mujeres con diabetes gestacional la capacidad de la insulina para disminuir la concentración de ácidos grasos libres es menor que en las mujeres con tolerancia normal a la glucosa. El resultado de la disminución de la sensibilidad a la insulina es la mayor disponibilidad de nutrientes y la concentración elevada de insulina en el

microambiente materno-fetal, que puede provocar crecimiento acelerado y excesivo. (28)

De la misma forma, al factor de necrosis tumoral alfa y a la leptina se les atribuye alguna participación en el proceso, puesto que los cambios en la concentración del factor de necrosis tumoral alfa son los factores de predicción más importantes de resistencia a la insulina, ya sea en pacientes embarazadas obesas o en pacientes con peso adecuado durante el embarazo. El factor de necrosis tumoral alfa y la leptina pueden producirse en la placenta y, por lo tanto, desempeñan un papel central en la resistencia a la insulina durante el embarazo.(21-23)Otras hormonas que también se producen en el tejido adiposo y que interfieren en la acción de la insulina son: a) la adiponectina, que mejora la sensibilidad a la insulina; b) la resistina, que incrementa esta resistencia. A la resistina recombinante se le atribuye el papel principal en la fisiopatología de la obesidad y la resistencia a la insulina, ya que conduce a un estado de hiperglucemia y trastorno en la acción de la insulina. (28-30)

INTRAPANCREÁTICOS

Período de lactación

Recientemente se reportó el consumo de ciertos nutrientes en la edad temprana como causa de lesión para las células beta de los islotes pancreáticos, las cuales se encargan de producir insulina; esto, a su vez, deja alteraciones en la respuesta

y secreción de la insulina ante estados de mayor demanda, como el embarazo.(25-28)

El inicio del proceso de lactación con leche de vaca en edad temprana puede desencadenar el proceso de lesión a los islotes; al parecer las proteínas de dicha leche tienen algún determinante inmunogénico. Asimismo, los alimentos que contienen gluten (cereales y grano) desencadenan la autoinmunidad y destrucción de los islotes pancreáticos, sobre todo cuando se consumen antes de los seis meses de edad. (27,29)

Actividad viral

Existen otras lesiones de los islotes pancreáticos que influyen predominantemente en el ambiente donde se desarrolla el feto. Estudios retrospectivos sugieren que las enfermedades virales pueden afectar el desarrollo de los islotes, aunque hasta ahora sólo la rubéola congénita se relaciona con el daño de los mismos. Algunas vacunas que se aplican durante la niñez están implicadas en la actual epidemia del trastorno en el metabolismo de los carbohidratos.(21,26-28) El grado de lesión de las células beta de los islotes pancreáticos, cuando la mujer se ha visto expuesta a alguno de estos factores lesivos, puede originar variación en la secreción de insulina y resultar insuficiente en los casos de sobrecarga metabólica, como en el embarazo. (28)

Efecto celular de la insulina

Las señales de insulina incluyen la activación de múltiples vías de comunicación intracelular, por lo que una alteración en cualquiera de las proteínas implicadas en

dichas señales puede conducir a un trastorno en el metabolismo de la glucosa.(29) La insulina se une al receptor de insulina en la subunidad- alfa extracelular e inicia el cambio conformacional que moviliza al ATP hacia la subunidad- beta intracelular. La unión del ATP en el aminoácido lisina activa la auto fosforilación del receptor e induce la actividad cinasa del receptor para formar los sustratos proteínicos intracelulares que darán continuidad a las señales de la insulina.(28-29) La afectación en la vía de las señales de la insulina puede ser en los sustratos del receptor de insulina (IRS), ya que la falta del IRS-1 condiciona un grave retraso en el crecimiento fetal intrauterino, con resistencia leve a la insulina. La ausencia del IRS-2 se considera causa de resistencia periférica a la insulina, así como trastorno en el crecimiento de las células- betas pancreáticas (figura 2). Estos hallazgos del IRS-2 muestran la evolución natural de la diabetes tipo 2. (25-29) En mujeres con ambiente intrauterino adverso puede alterarse la actividad normal de estas señales que se hace manifiesta en la vida adulta. (29,30)

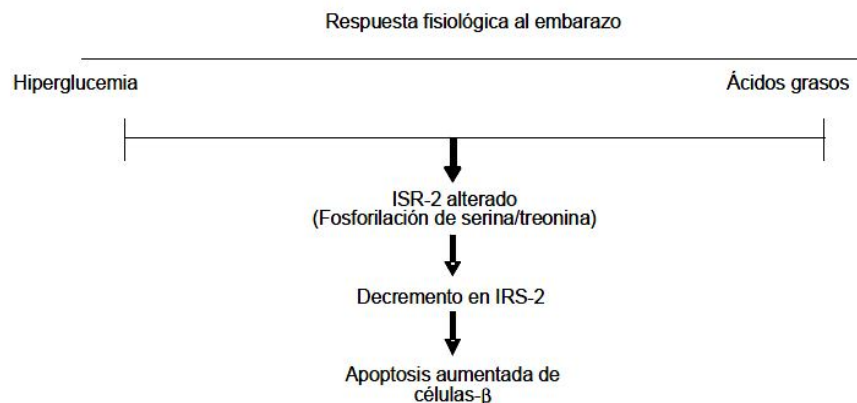


Figura 2. Esquema de la alteración del sustrato del receptor de insulina-2 (IRS-2) que puede disminuir la masa de células-β y, por lo tanto, la capacidad de secreción de insulina.

Durante el embarazo, la resistencia a la insulina ayuda en la provisión de sustratos de energía al feto, ya que origina concentraciones elevadas de glucosa y ácidos grasos libres. Sin embargo, la misma resistencia produce aumento en la secreción de insulina materna.^{31, 32} Si la respuesta pancreática materna es inadecuada, en condiciones de mayor demanda de producción de insulina materna, puede desencadenarse la diabetes gestacional. (27-30)

Teoría del “ahorro”

La relación entre la acción de la insulina y la diabetes se describe como el “fenotipo del ahorro”, en el que el feto deja de crecer en forma simétrica por la falta de nutrientes y sólo permite el crecimiento y desarrollo de los órganos vitales, lo que en la vida adulta lleva a índices elevados de síndrome metabólico, a la diabetes tipo 2 y diabetes gestacional (figura 3). Podría decirse que es un aparente trastorno entre el crecimiento fetal y la proporción del crecimiento posterior al nacimiento, el cual se considera el principal factor de predicción de alteración del metabolismo de los carbohidratos en la vida adulta.⁽³¹⁾ Se encontraron diversos factores patológicos y no patológicos concomitantes, los cuales influyen en el crecimiento fetal. Algunos pueden modificarse durante el embarazo (pedirle a la paciente que deje de fumar, que no consuma alcohol y que sus alimentos sean adecuados en nutrientes) y otros no (la talla materna y la composición corporal). (30,31) Esto se convierte en un sistema regulador dominante del crecimiento fetal, como mecanismo protector para que la madre no desarrolle un producto grande que impida un adecuado parto eutócico. Por ende,

las características maternas desempeñan un papel central en la programación fetal de la vida adulta. Si los recién nacidos susceptibles, con escasa grasa corporal, desarrollan excesivo tejido adiposo visceral tendrán índices elevados de trastornos de la susceptibilidad a la insulina en la vida adulta, lo cual se correlaciona inversamente con el peso al nacer. La mujer embarazada con dichos antecedentes en la vida fetal puede tener mayor riesgo de padecer diabetes gestacional. (32,33)

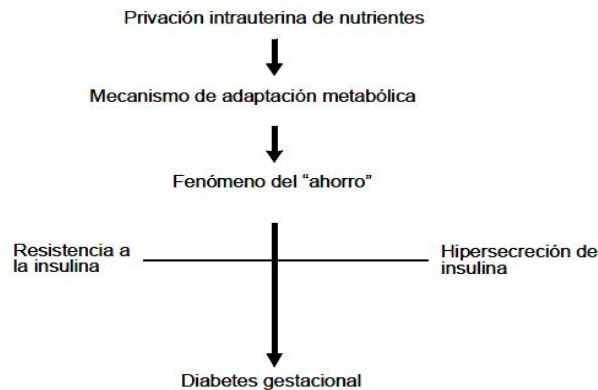


Figura 3. La teoría del "ahorro" demuestra que el aporte calórico deficiente durante la vida fetal condiciona a padecer diabetes mellitus durante la gestación y en una época posterior.

DIAGNÓSTICO MÉDICO

En todas las mujeres embarazadas deben realizarse pruebas para evaluar el riesgo de diabetes gestacional, después de las 14 semanas de gestación en pacientes con alto riesgo de padecer diabetes gestacional y a las 24 y 28 semanas en mujeres con riesgo regular.(34) La prueba de tamiz se realiza al dar una carga de 50 g de glucosa anhidra y al medir la concentración de glucosa sanguínea 1 h después. Si el valor es > 130 mg/dL se considera alto riesgo y se realiza la prueba de diagnóstico. (31-35) Este punto de corte es el universal, aunque puede variar

en diferentes poblaciones. El diagnóstico de diabetes gestacional se basa en una curva de tolerancia oral a la glucosa. Los criterios diagnósticos para dicha curva, con 100 g de glucosa anhidra, se basan en los siguientes puntos de corte:

Ayuno 95 mg/dL 5.3 mmol/L

1 h 180 mg/dL 10.0 mmol/L

2 h 155 mg/dL 8.6 mmol/L

3 h 140 mg/dL 7.8 mmol/L

Dos o más valores iguales o mayores a estas cifras implican diagnóstico positivo (sensibilidad el 91%, especificidad 87%). Está demostrado que a mayor alteración en la curva de tolerancia oral a la glucosa al diagnóstico de diabetes gestacional mayor será el riesgo de complicaciones fetales y del recién nacido y de probabilidades de que éste tenga macrosomía. (36-42) Sin informes claros sobre la utilidad de la realización de las mismas en menor edad gestacional.

Otra forma de diagnóstico de diabetes mellitus Gestacional

En pacientes con hiperglucemia inequívoca, es decir, glucemia sérica ≥ 200 mg/dL en dos determinaciones, se diagnostica diabetes mellitus gestacional, independientemente de la hora del día en que se toma la muestra de sangre. (43,44)

Recientemente en enero 2011 la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de la Diabetes y Embarazo examinó la información disponible y emitió nuevas directrices para el diagnóstico de la hiperglucemia durante el embarazo: utilizando

la prueba de confirmación de 75 g en la cual , con uno o más de los valores por arriba del umbral (basal 92, 1 hora 180, 2 hora 153)se diagnóstica DMG (Tabla 1).(32,36-42)

Table 1. Plasma Glucose Criteria for GDM Recommended by the American Diabetes Association/ Carpenter-Coustan Criteria, the National Diabetes Data Group, and the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

| Time Point | Plasma Glucose Threshold (mg/dL) | | |
|------------|---|--|---|
| | American Diabetes Association/Carpenter-Coustan* (100-g Glucose Load) | National Diabetes Data Group* (100-g Glucose Load) | International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups† (75-g Glucose Load) |
| Fasting | 95 or more | 105 or more | 92 or more‡ |
| 1 h | 180 or more | 190 or more | 180 or more |
| 2 hr | 155 or more | 165 or more | 153 or more |
| 3 h | 140 or more | 145 or more | Not applicable |

* GDM diagnosed if two or more values are above the threshold.

† GDM diagnosed if one or more values are above the threshold.

‡ Fasting plasma glucose 126 mg/dL or more indicates overt diabetes in pregnancy.

Tratamiento de la diabetes gestacional

El tratamiento consiste en prescribir reglas higiénicas dietéticas, acompañadas o no de una insulinoterapia. Los tratamientos se ajustan con ayuda de una auto vigilancia glucémica diaria, realizada mediante un lector de glucemia capilar. La glucemia se evalúa por la mañana en ayunas y 2 horas después del comienzo de cada una de las tres comidas principales. El objetivo es obtener cifras iguales o inferiores a 95 mg/dl en ayunas, 140 en 1 hora y 120 g/l a las 2 horas .(43-45).Las recomendaciones dietéticas se establecen con base en una entrevista alimentaria, teniendo en cuenta el peso antes de la gestación y el aumento de peso. En la práctica, es muy útil la intervención de un dietista. La alimentación tiene que incluir un 50% de glúcidos, privilegiando los que tienen un índice glucémico bajo, las proteínas representarán alrededor del 20 % (1,5-2 g por Kg. de peso) y a las

grasas le corresponderán el 30 % de las calorías totales (46). La grasa total debe contener sobre un 8 % de grasa saturada, un 10 % de poli insaturada (ácidos linoléico y linolénico) y el resto de mono insaturada (ácido oleico). Debe asegurarse el aporte de hierro (48-78 mg/día), calcio (1200 mg/día), ácido fólico (800 µg/día) y fibra (aproximadamente de 1g por cada 100 Kcal). Hay que distribuirla en tres comidas principales y dos o tres colaciones. No se recomienda dietas restrictivas, pues la producción de cuerpos cetónicos podría ser perjudicial para el desarrollo intelectual del niño.(46,47) Por otra parte, puede ser útil la búsqueda de cuerpos cetónicos urinarios o sanguíneos cuando se sospecha que los aportes calóricos son demasiado restringidos, ya que glucemias medias inferiores a los límites mencionados se relacionan con una mayor incidencia de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). Una actividad física moderada puede contribuir a mejorar las cifras glucémicas. La frecuencia de visitas ambulatorias suele ser quincenal. Las determinaciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c), nos servirán para confirmar el adecuado control metabólico. (48)

En alrededor del 30% de los casos, la insulino terapia es un complemento indispensable del régimen . La indicación del tratamiento depende de los equipos, pero parece indiscutible si no se logran los objetivos glucémicos tras dos semanas de dietética. Son posibles diversos protocolos. El CNGOF propone una inyección de insulina rápida antes de cada comida si las glucemias postprandiales son elevadas (superiores a 120 g/l). Si la glucemia al despertar es elevada (superior a 95 g/l), se indica una inyección de insulina de acción intermedia con la cena o al acostarse. (49)

En teoría, los tratamientos antidiabéticos orales son interesantes por su bajo coste y por ser menos exigentes que la insulina. Durante mucho tiempo se los dejó de lado debido a su paso transplacentario, que aumenta el riesgo teórico de efectos indeseables fetales en comparación con la insulina, que no traspasa la placenta. En 1991, Elliot et al demostraron la existencia de un paso transplacentario insignificante de la gliburida y plantearon la hipótesis de que algunas DG se podrían tratar con esta clase de medicamentos. (49-50) Varios estudios prospectivos y retrospectivos apoyan su hipótesis, con resultados neonatales idénticos a los que se obtienen con la insulina. Sin embargo, un estudio señala una proporción superior de preeclampsias y de fototerapias sin hiperbilirrubinemia con la gliburida, así como una tasa de «fracasos» que exigen la instauración secundaria de una insulino terapia (variación del 4 al 21% según los estudios). Aunque dichos «fracasos» no parecen afectar al porvenir de los niños, algunos autores sugieren que no se proponga la gliburida a las mujeres con un riesgo más elevado de fracaso: mujer de más de 34 años o cuya DG se diagnosticó antes de las 25 semanas de gestación .

La mayor parte de los estudios concluyen que los antidiabéticos orales son eficaces para la DG, un estudio aleatorizado reciente, que comparó la eficacia de la metformina con la de la insulina en 750 pacientes, mostró resultados similares entre ambos grupos, aunque en alrededor del 50% de los casos fue necesario recurrir a la insulino terapia además de la metformina para que el control glucémico fuese óptimo .(50)

Modalidades del parto

Las tasas de partos inducidos y cesáreas son significativamente superiores en las pacientes con una DG tratada. Las recomendaciones para la práctica clínica del CNGOF no prescriben un parto inducido o una cesárea sistemáticos en caso de DG bien equilibrada, dado que estas intervenciones aumentan la morbilidad materna sin aportar un beneficio para el recién nacido. En cambio, el parto inducido es necesario en caso de complicaciones y/o macrosomía. La cesárea sistemática se recomienda para los casos en que el peso fetal estimado sea superior a 4.500 g. (51-52)

Riesgo de aparición de una diabetes tras la diabetes gestacional

Aunque la tolerancia a la glucosa se normaliza con rapidez después del parto en la mayor parte de los casos de DG, el riesgo de desarrollar más adelante una diabetes o una intolerancia a la glucosa es considerable. Los estudios de seguimiento han identificado un aumento del riesgo de DM2 cinco a diez años después de una DG: del 9-43% en Europa y del 11-21% en Asia. Reportándose como riesgo relativo de diabetes tras una DG del 6,0 (IC 95%: 4,1-8,8). El riesgo atribuible de diabetes en dichas mujeres es de 0,10-0,31, lo que significa que el 10-31% de las pacientes diabéticas que dieron a luz por lo menos una vez tuvieron una DG. La incidencia acumulativa de la DM2 tras la DG aún se conoce mal, varía mucho según los estudios (con unos límites muy amplios, entre un 3 y un 65%⁽⁵³⁾). Parece aumentar mucho en los cinco años que siguen al parto y luego disminuir

hacia una meseta al cabo de diez años, cuando por lo general se acerca al 30% (54,55)

Aunque en la mayor parte de los casos se revela una DM2, no es excepcional que la DG pueda revelar una auténtica DM1. La prevalencia de DM1 identificada uno a diez años después de una DG, se sitúa entre el 2,3-9,3%. (56) El aumento del riesgo de DM1 se asocia con una edad inferior o igual a 30 años, con una insulinoterapia durante el embarazo y con la positividad de los anticuerpos ICA y GAD . Estos resultados plantean de nuevo la cuestión de la realización de los anticuerpos (ICA, GAD e IA2) durante la DG en las mujeres jóvenes, sin sobrepeso y con insulina. (56)

A partir de los datos mencionados, se recomienda buscar la posible aparición de una alteración de la tolerancia a la glucosa, tres a seis meses después del parto, después del final del amamantamiento pero antes de la toma de estroprogestágenos . En nuestro medio en la visita posparto (6-8 semanas), debe realizarse una sobrecarga oral de glucosa (75 g) para la reclasificación. Posteriormente, se recomienda la realización de otra CTOG al cabo de un año y cada 3 años, además de una glucemia basal anual. Algunos autores proponen realizar una glucemia en ayunas; otros, una CTOG 75 g con los mismos criterios OMS que los que se han definido antes.(57-59) Sin embargo, la glucemia en ayunas no es suficiente para identificar la intolerancia o la diabetes. En este sentido, en el posparto, el 34% de las mujeres con intolerancia o DM2 tiene una glucemia en ayunas anómala y el 44% de las que tienen una DM2 presenta una glucemia en ayunas inferior a 1g/l. (58)

Evolución a largo plazo

Para las madres

Aparte de la noción de riesgo de diabetes, algunos estudios señalan una frecuencia elevada de factores de riesgo cardiovascular en las mujeres con antecedente de DG. Los riesgos de síndrome metabólico son el triple de elevados en las mujeres que tuvieron una DG. Los resultados mencionados indican que el seguimiento tras una DG no tiene que limitarse a la detección de la diabetes, sino que también debe buscar otros factores de riesgo cardiovascular. (59-61)

Para los niños

El ambiente intrauterino condiciona las anomalías de la tolerancia a la glucosa y la obesidad, incluso si existen factores genéticos asociados. Un antecedente de DG materno también contribuye al aumento del riesgo de obesidad en los niños.(62) El riesgo de obesidad en la adolescencia es superior en los hijos de madres que presentaron una DG que en ausencia de diabetes independientemente de los factores socioeconómicos. Un antecedente de DG materna afecta también al futuro metabólico de los hijos. A partir de estudios epidemiológicos, se ha sugerido un papel de la transmisión materna de la DM2. La DG está asociada a la aparición más frecuente y más precoz de la diabetes en el niño y en el adulto joven . Más recientemente, se ha demostrado incluso que el riesgo de DM2 ya está presente en los individuos expuestos a elevaciones moderadas de la glucemia durante el embarazo .Los trastornos glicémicos se descubren por lo general en la edad adulta, pero en realidad comienzan en la infancia .

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El recién nacido de una madre diabética con descontrol metabólico representa un problema en la reducción de la morbilidad neonatal por el riesgo que implica el nacimiento de éste. Determinados hechos en el control prenatal cuentan con relevancia clínica importante, sin embargo si no se realiza un diagnóstico y tratamiento adecuado de la hiperglucemia durante el embarazo, se tendrá una mayor incidencia de eventos adversos como macrosomía, estado fetal no asegurable, Apgar bajo, hipoglucemia neonatal, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, complicaciones respiratorias del recién nacido, prematurez, ingreso fetal a unidad de cuidados intensivos y mortinatos.

De esta forma las recomendaciones internacionales señalan que para lograr el nacimiento de un neonato de madre diabética en buenas condiciones y disminuir sus riesgos posnatales y la morbimortalidad, es necesario indicar una vigilancia activa de la glicemia y tratamiento de la misma durante el embarazo así como durante su atención obstétrica.

JUSTIFICACIÓN.

La diabetes gestacional es la complicación metabólica más frecuente del embarazo ya que afecta a más de 10% de las embarazadas mayores de 25 años, con una prevalencia a nivel mundial entre 2 a 9%. En estudios realizados en México, su incidencia corresponde del 4.3% al 11% en poblaciones abiertas, dependiendo del criterio empleado para el diagnóstico. Observándose una

menor morbilidad y mortalidad perinatal debido a la implementación de programas de detección precoz, tratamiento del trastorno metabólico y a la vigilancia fetal ante parto, ya que los hijos de madres con diabetes gestacional tienen mayor riesgo de presentar complicaciones metabólicas; como hipoglucemia, prematurez, macrosomía, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, hipomagnasemia, síndrome de dificultad respiratoria, malformaciones congénitas o muerte neonatal.

Sin embargo a pesar de diversos consensos y recomendaciones de grupos de expertos publicados en los últimos años, aún no existe un acuerdo definitivo sobre el mejor sistema de detección y el manejo clínico de la diabetes gestacional, representando uno de los más comunes y complejos problemas en la obstetricia moderna, considerándose de esta forma una de las principales causas de morbilidad perinatal, por sus complicaciones metabólicas en hijos de madres diabéticas, problema frecuente en nuestra población. Por lo que se busca un diagnóstico temprano y adecuado control glucémico como principal objetivo del tratamiento de la diabetes mellitus gestacional que disminuya la morbilidad y mortalidad materno-fetal a concentraciones cercanas a las de las mujeres embarazadas no diabéticas.

Con la prueba tradicional de detección de diabetes gestacional, el tamiz metabólico, falla el diagnóstico en alrededor del 21% de las pacientes que la padecen, con una sensibilidad del 98% y una especificidad del 71%, por lo que es preciso aumentar la sensibilidad y especificidad de la misma. En este trabajo se propone utilizar la curva de tolerancia oral a la glucosa con 75 grs de 3 tomas , como prueba inicial tras iniciado el segundo trimestre de embarazo para la

detección de diabetes gestacional sin tamizaje previo, utilizando los valores límites de la glucemia para aumentar el número de casos que puedan diagnosticarse. Asimismo, pretende establecer cómo se modifica la efectividad de la curva de tolerancia oral a la glucosa para diabetes gestacional con el hecho de cambiar el punto de corte de edad gestacional realizándola a partir de las 13 semanas de gestación para realizar el diagnóstico directo de diabetes gestacional. Siendo el propósito general determinar la eficacia de la curva de tolerancia oral a la glucosa con 75 g para el diagnóstico de diabetes gestacional al modificar el punto de corte a las 13 semanas de gestación, valorando su sensibilidad, especificidad, respecto a detecciones a partir de las 14 a 28 semanas de gestación de la prueba de tamiz y curva de tolerancia oral a la glucosa de 100 grs.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar si la curva de tolerancia oral a la glucosa de 75 gramos es el método de tamizaje temprano de diabetes gestacional más adecuado para prevenir complicaciones obstétricas y neonatales asociadas a la diabetes detectada y tratada, al compararla con la prueba tamiz de 50 grs a las 14 sdg.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Describir la interacción entre diagnóstico temprano y los resultados obstétricos
- Describir si hubo mejoría del pronóstico fetal tras el uso de la CTOG de 75 gramos a partir del segundo trimestre.
- Determinar si las mujeres con diagnóstico temprano de diabetes gestacional tienen mejor pronóstico obstétrico, en comparación con las mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional después de la semana 24 de embarazo.

HIPÓTESIS.

La curva de tolerancia oral a la glucosa de 75 gramos es más sensible en el diagnóstico de diabetes gestacional en mujeres con embarazos mayores de 13 semanas de gestación que la curva de tolerancia oral a la glucosa de 100 gramos a las 24 semanas de gestación.

Hipótesis nula: La curva de tolerancia oral a la glucosa de 75 gramos no es útil en la detección temprana de diabetes gestacional como la curva de tolerancia oral a la glucosa de 100 gramos realizada a las 24 semanas de gestación.

Hipótesis alterna: La curva de tolerancia oral a la glucosa de 75 gramos es una

prueba de apoyo para el diagnóstico temprano de diabetes gestacional.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, observacional y de riesgo mínimo con intención clínica de prueba diagnóstica - pronóstica, en el que se pretende determinar si la curva de tolerancia oral a la glucosa de 75 gramos es el método de tamizaje temprano de diabetes gestacional más adecuado para prevenir complicaciones obstétricas y neonatales asociadas a la diabetes, considerándose éstos, como nuestro estándar de oro, estableciendo la comparación con la prueba tamiz de 50 grs a las 14 sdg.

MATERIAL Y METODOLOGÍA.

Se incluyeron 120 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Mujeres embarazadas entre 25 y 40 años, con edad gestacional de 13 a 28 semanas, sin diagnóstico previo de diabetes mellitus o diabetes pregestacional
- Mujeres embarazadas que se les hubiera realizado prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 grs a partir de las 13 semanas de gestación o tamiz de 50 gr a partir de las 13 semanas en pacientes con riesgo (antecedentes familiares de diabetes, personales de diabetes gestacional en embarazos previos, u obstétricos adversos, como: óbito, muerte neonatal temprana, productos macrosómicos, malformaciones congénitas, hipoglucemia,

prematurez, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, hipomagnasemia, síndrome de dificultad respiratoria, entre otros) para detectarles diabetes gestacional.

- Mujeres con IMC entre 30 y 40, por el alto índice de obesidad en nuestra población estudiada.

Los criterios de exclusión son:

- Pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes mellitus previo al embarazo (diabetes pregestacional).
- Pacientes que estuvieran tomando tratamiento que pudiera influir en las concentraciones de glucosa sérica, como esteroides, beta miméticos, etc.
- Pacientes con enfermedades endocrinológicas asociadas.
- Pacientes con edades menores a 25 años y mayores a 40 años.
- Pacientes con IMC menor de 30 y mayor de 40.

Los criterios de eliminación son:

- Pacientes que no realizaron estudios de tamiz, curva de tolerancia oral de 75 y 100grs durante el segundo trimestre
- Pacientes que no toleraron las pruebas diagnósticas (tamiz con 50 grs, curva de tolerancia oral a la glucosa de 75 y 100 grs).
- Pacientes que no continuaron su control prenatal de forma regular (con un mínimo de 9 consultas durante su control prenatal, tras la indicación de citas mensuales hasta la semana 28, quincenal hasta la semana 36 y semanal hasta el nacimiento).

Para la investigación se revisaron los expedientes clínicos electrónico del servicio de gineco obstetricia del Hospital Regional de Petróleos Mexicanos de Villahermosa Tabasco y se tomaron dos cohortes de 60 pacientes cada una (n = 120). Incluyendo al estudio población de alto riesgo para diabetes gestacional, haciendo hincapié en pacientes con índice de masa corporal correspondiente a obesidad y sobrepeso , así como edades entre 25- y 40 años donde la frecuencia de presentación es mayor. Se aplicó como punto corte para la prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 grs un valor umbral alterado (basal 92, 1 hora 180, 2 hora 153) y para la prueba de tamiz con 50 grs de glucosa se consideró positiva cuando la determinación de glucosa en suero, una hora después de administrada la carga oral de glucosa fue de 180 mg/dl, para el diagnóstico directo de la diabetes gestacional.(37) Sin embargo a todas las pacientes con prueba de tamizaje con valores entre 130 y 180 mg/dl considerados como sospecha se les realizó, la curva de tolerancia oral a la glucosa de 180 minutos (CTOG-180, 4 tomas) con carga oral de 100 g de glucosa. El diagnóstico de diabetes mellitus gestacional se estableció con dos o más valores por arriba del valor umbral de la CTOG-180: ayuno 95 mg/dL, 60 min 180 mg/dL, 120 min 155 mg/dL, 180 min 140 mg/dL.(36-38) Realizándose en ambos grupos (tanto en el de Curva de tolerancia oral a la glucosa de 75 grs y en el del grupo de tamiz con 50 gramos, pero sólo considerando en esta ocasión a las pacientes que fueron reportadas como normales tras la realización de ambas pruebas CTOG con 75 grs y el tamiz de 50 grs) a las 24 -28 sdg la curva de tolerancia

oral de glucosa con 100grs para detección de nuevos casos de diabetes gestacional.

La selección de ambos grupos fue de forma aleatoria dentro de la población considerada de riesgo. En todas se obtuvieron los siguientes datos: edad materna, índice de masa corporal antes del embarazo y semanas de embarazo al momento del diagnóstico, control metabólico mediante glicemias pre y postprandiales, si presentaron o no complicaciones obstétricas y neonatales, vía de resolución del embarazo y edad de terminación del mismo. Considerándose como buen control metabólico valores de glicemia endovenosa preprandial menores o igual a 95 mg/dl y de 120 mg/dl o menores en cifras postprandiales en 80% de las determinaciones que se efectuaron durante el embarazo. Se consideró que había descontrol metabólico cuando la glucosa venosa preprandial promedio fue mayor de 95 mg/dl y de 120 mg/dl postprandiales en 80% de las determinaciones durante el embarazo y descontrol grave en más del 80% de las determinaciones.

Tras su detección se inició manejo mediante dieta a razón de 30 kcal/kg de peso ideal para y de acuerdo a las semanas de gestación, iniciándose manejo con insulina en pacientes con glicemias por arriba de 95 mg/dl en ayuno, y 120 mg /dl postprandial comprobada mediante nueva determinación en un término no mayor de 7 días , se indicaba internamiento para inicio de manejo con insulina, o bien pacientes con cifras de glicemia mayores de 140 mg/dl, en ayuno o postprandial en 2 determinaciones subsecuentes.

Los resultados se organizaron en cuadros, ambos grupos se compararon con el patrón de referencia de la curva de tolerancia a la glucosa de 3 h (CTGO-3). El

método de análisis estadístico que se utilizará en la evaluación de los resultados será a través de la Prueba de t de student 2 colas, y Prueba de Chi cuadrada de Pearson.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

La investigación se realizó de acuerdo con las normas éticas institucionales para las investigaciones clínicas y según las normas mundiales establecidas en el Protocolo de Helsinki.

Considerándose un estudio de riesgo mínimo, tras la realización de una prueba en sangre de rutina, solicitada en toda mujer embarazada de acuerdo a lo establecido por El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y la asociación Americana de Diabetes para su detección y manejo, se realizó firma de consentimiento informado de las pacientes según lo exige la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos en Investigación Clínica, título segundo, capítulo 17, Sección I.

De igual forma se informó a la paciente la necesidad de realizar dicho tamizaje para el diagnóstico oportuno de diabetes gestacional, así como las posibilidades diagnósticas, y la necesidad de nuevas pruebas confirmatorias en edades más avanzadas del embarazo de resultar negativa. Orientando a la paciente, sobre el manejo en caso de diagnosticarse diabetes gestacional, las posibilidades terapéuticas, y las complicaciones asociadas a un mal control glucémico. Explicando así mismo las posibles molestias durante la realización de las mismas, como son la presencia de náuseas o vómitos, mismos que

ceden tras la suspensión de la prueba, y no implican riesgo para las pacientes el binomio, ni condicionan situaciones de urgencia obstétrica.

RESULTADOS.

Durante el periodo de estudio 120 mujeres gestantes cumplieron con los criterios de selección. Como se muestra en la figura 1, sesenta mujeres de cada grupo fueron seleccionadas al azar para evaluar el desempeño de cada una de las dos estrategias para detectar diabetes gestacional.

Con la estrategia de la prueba con carga de 75 g de glucosa, en un inicio se detectaron a 26 mujeres gestantes con cifras anormales. Las 34 restantes fueron nuevamente valoradas entre las 24 y 28 semanas de gestación, en donde ocho fueron diagnosticadas con diabetes gestacional y cuatro con intolerancia oral a la glucosa. Para el grupo de detección por carga de 50 g de glucosa, 28 fueron diagnosticadas con diabetes gestacional en un primer inicio y 16 mostraron datos altos no concluyentes, por lo cual requirieron someterse a una curva de tolerancia a 100 g de carga de glucosa. En este grupo nueve resultaron ser diabéticas y tres intolerantes. Las 18 mujeres con glucemias séricas normales, fueron re-evaluadas a las 24-28 semanas de gestación. Como se observa en esta misma figura de estas 18 mujeres, cinco finalmente tuvieron diabetes gestacional y dos con intolerancia a la glucosa. Al final del estudio un total de 73 mujeres (60.8%) de las evaluadas tuvieron diabetes gestacional y nueve (7.5%) intolerancia a los carbohidratos.

Como se muestra en la tabla 1, al compararse las características de las mujeres gestantes según la estrategia de detección a las que fueron sometidas, observamos una mayor proporción de mujeres en sobrepeso y obesidad en las sometidas al tamiz con 75g de glucosa, diferencia estadísticamente significativa. En general la obesidad grado I fue la más encontrada en ambos grupos y no se tuvieron casos de mujeres en obesidad extrema o grado III.

Como se comentó en la metodología, la detección con carga de 75g puede ser realizada antes de las 14 semanas de gestación, sin embargo en este grupo sólo un 11.7% (7 mujeres) tenían una edad gestacional de 13 semanas, la mayoría mostraron una detección en un tiempo semejante a las que fueron tamizadas con la carga a 50g. En el resto de los datos registrados no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Para determinar la validez diagnóstica de ambas estrategias, se analizaron los resultados para detección de diabetes gestacional y para detección de una alteración de la glucosa (diabetes gestacional o intolerancia a los carbohidratos). Los resultados son mostrados en la tabla 2 y 3.

Para la detección de diabetes gestacional, ambas estrategias mostraron una sensibilidad moderada, aunque fue más alta para la detección con carga de 75g (sensibilidad de 75% vs 65%, $p > 0.05$). Ambas pruebas fueron 100% específicas. Si se considera el valor diagnóstico de un resultado sospechoso en la carga de 50g, la sensibilidad incremento (88%), pero la especificidad disminuyó a 68%. Es decir, algunas mujeres embarazadas pudieron tener cifras de sospecha que no confirmaron posteriormente un incremento por alteración.

Al analizarse la validez de las estrategias para detectar un caso de alteración del

metabolismo de la glucosa, se observó que el tamizaje con 75g no alteró su especificidad, dado que ninguna mujer sana tuvo cifras iguales o mayores a 189 mg/dl. La diferencia fue en el cambio en la sensibilidad, ya que esta disminuyó de 76% a 68%; la causa de la disminución fue la falta de detección de una intolerancia con un nivel tan alto. Para la carga con 50g, también se observó una reducción en la sensibilidad sobretodo si no se consideran a las pacientes con sospecha. La especificidad se mantuvo alta aún agregando a las mujeres con resultados de sospecha.

En general ambos métodos fueron más eficientes en confirmar la presencia de diabetes gestacional, ya que ninguna mujer con niveles altos resultó ser un falso positivo. En cuanto a la utilidad del tamizaje, aunque la estrategia de tamizar con 75g de glucosa fue más sensible, aún existieron mujeres que de no ser reevaluadas a las 24 y 48 semanas de gestación hubieran continuado sin un diagnóstico establecido y pudieran no recibir un tratamiento específico.

En la tabla 4, se muestra la conducta de los médicos posterior a la detección o tamiz inicial. Como se puede ver, posterior a la detección con el tamiz a 75g de glucosa, la mayoría de mujeres gestantes con DM recibió un tratamiento basado en la dieta (73.1%), situación poco mayor que para aquellas tamizadas por carga de glucosa con 50g (diferencia de un 12% más, $p=ns$). Sin embargo, si el diagnóstico se realizó a las 24-48 semanas el porcentaje de mujeres que requirieron de insulina fue mayor ($p=0.03$), sobretodo en el grupo tamizado con glucosa a 75g. Para el otro grupo el tamaño de muestra fue pequeño y no estadísticamente diferente al diagnosticado al tamiz. Para la mujeres con intolerancia a la glucosa en el grupo tamizado con 75g de glucosa, la detección

fue tardía (24-28 SEG) y por ello el manejo fue en la mitad sólo con dieta y la otra mitad con apoyo con insulina, en ambos casos el tamaño de muestra fue pequeño (cuatro casos). A diferencia de este hecho, en el tamiz con 50g y confirmación con curva de carga a 100g, permitió tratar tempranamente a estas mujeres y todas se controlaron con dieta, tabla 4.

Con respecto al control metabólico, tal como se muestra en la tabla 5, el mejor control se observó para las mujeres detectadas en la primera prueba de tamizaje y sobretodo si fueron detectadas con la carga a 75g, ya que en la mitad de ellas se logró un buen control. Como podría esperarse el diagnóstico en una etapa más avanzada de la gestación se asoció con un control menos adecuado.

Cuando se analiza el resultado obstétrico con relación al momento de culminación del embarazo (figura 2), en general hubo pocos nacimientos prematuros. Sin embargo estos fueron más tempranos en las mujeres con diabetes gestacional, tanto si fueron detectadas al primer tamiz, después de un curva de tolerancia con glucosa al 100% (en las tamizadas con carga oral de 50g) y en aquellas diagnosticadas a las 24-28 semanas.

Con relación al tipo de culminación del embarazo, nuevamente no encontramos diferencias muy importantes. Las mujeres no diabéticas en el grupo de carga al 50% tuvieron más oportunidad de ser atendidas por parto en la resolución de su embarazo. Un dato interesante fue el observar un predominio mayor de cesáreas electivo para el grupo de mujeres con detección con carga de 75g. Situación que no difirió con relación a la confirmación o no de diabetes gestacional. Por otro lado, la cesárea terapéutica fue mas frecuente para las mujeres del grupo de tamizaje con carga de 50 g, sin mostrar diferencias en los tiempos de diagnóstico.

Figura 1. Ruta diagnóstica para detección de diabetes gestacional según la estrategia utilizada

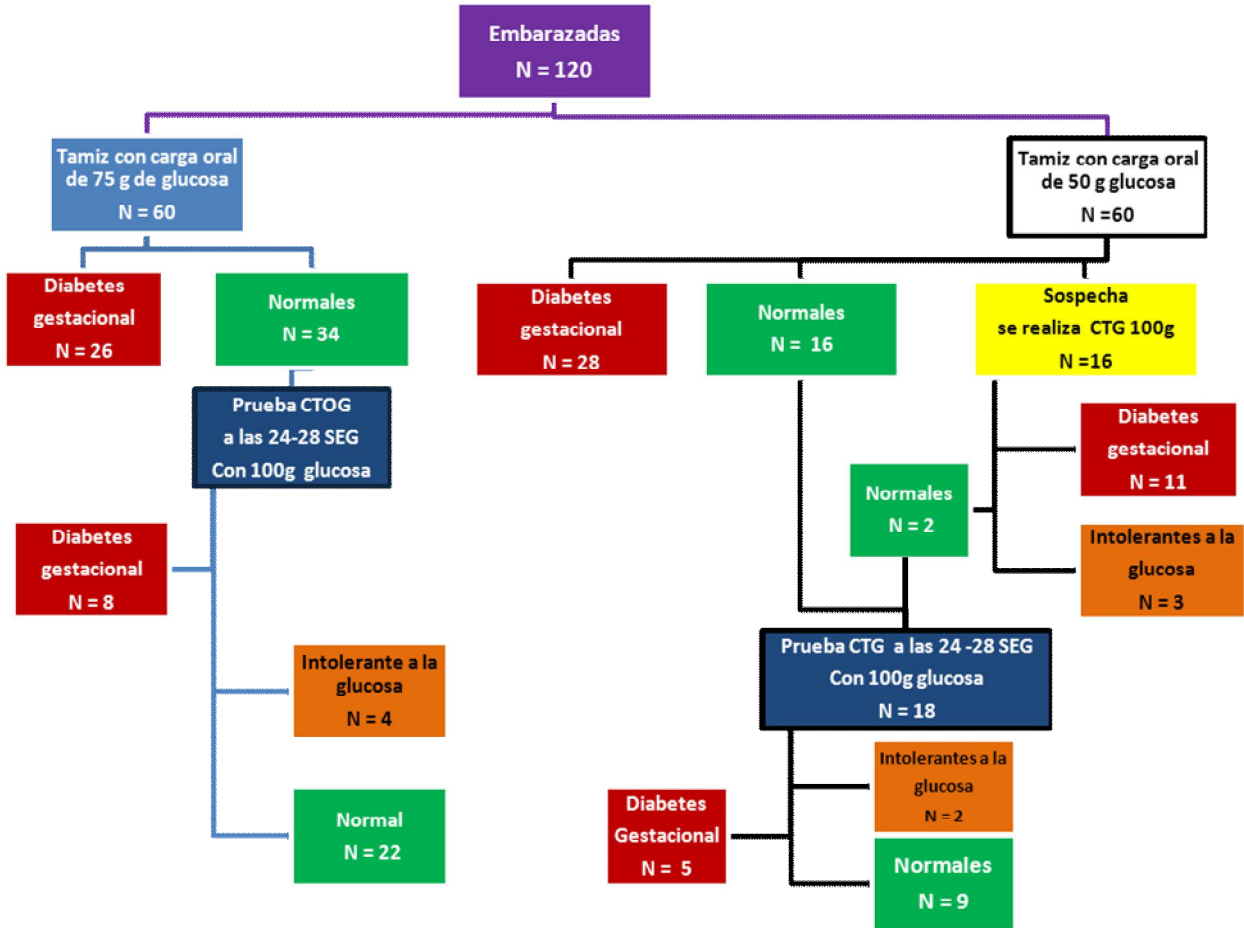


Tabla 1. Características de las mujeres gestantes según método de tamizaje para la detección de diabetes gestacional (N=120)

| Variable | Detección por prueba de carga oral de 75g de glucosa | Detección por prueba de carga oral de 50g de glucosa | Valor de p |
|--|--|--|------------|
| | N = 60 | N = 60 | |
| Edad en años; media (1DS) | 30 (4) | 30 (4.1) | 0.17 |
| IMC pregestacional; media (1DS) | 33 (2.8) | 35 (3.2) | <0.0001* |
| Condición nutricional pre-embarazo | | | |
| Normal | 14 (23.3%) | 40 (66.7%) | <0.001** |
| Sobrepeso | 1 (1.7%) | 0 | |
| Obesidad grado I | 44 (73.3%) | 18 (30%) | |
| Obesidad grado II | 1 (1.7%) | 2 (3.3%) | |
| | | | |
| Semanas de gestación al estudio; media (1DS) | 18.4 (4) | 19.2 (4) | 0.27* |
| min-max | 13-28 | 14-28 | |
| Realizadas en la semana 13 | 7 (11.7%) | 0 | 0.02** |
| Realizadas en la semana 14 | 7 (11.7%) | 6 (10%) | |
| Realizada después de la semana 14 | 46 (76.6%) | 54 (90%) | |

nota: * Prueba de t de student 2 colas, ** Prueba de Chi cuadrada de Pearson. Peso adecuado IMC de 18.5 a 24.9; Sobrepeso 25 a 29.9, Obesidad I 30 a 34.9, Obesidad II 35 a 39.9 y Obesidad III > 40.

Tabla 2. Validez diagnóstica del tamiz realizado con carga oral de 75 g para la detección de diabetes gestacional ó diabetes gestación e intolerancia a los carbohidratos (N = 60).

| RESULTADO | Diabetes gestacional (N=34) | Intolerancia a los carbohidratos ó normalidad (N=26) |
|---|---|---|
| Prueba positiva (>180mg/dl) | 26 | 0 |
| Prueba negativa (≤180mg/dl) | 8 | 26 |
| <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> | | |
| <i>Sensibilidad (IC_{95%})</i> | 76 % | (60 a 92 %) |
| <i>Especificidad (IC_{95%})</i> | 100 % | (98 a 100%) |
| <i>Valor predictivo positivo (IC_{95%})</i> | 100 % | (98 a 100%) |
| <i>Valor predictivo negativo (IC_{95%})</i> | 76 % | (60 a 92%) |
| <i>Razón de verosimilitud positiva (IC_{95%})</i> | >45 | (infinito) |
| <i>Razón de verosimilitud negativa (IC_{95%})</i> | 0.24 | (0.13 a 0.43) |
| <hr/> | | |
| RESULTADO | Diabetes gestacional ó intolerancia a los carbohidratos (N=38) | Normalidad (N=22) |
| Prueba positiva (>180mg/dl) | 26 | 0 |
| Prueba negativa (≤180mg/dl) | 12 | 22 |
| <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> | | |
| <i>Sensibilidad (IC_{95%})</i> | 68 % | (52 a 84%) |
| <i>Especificidad (IC_{95%})</i> | 100 % | (97 a 100%) |
| <i>Valor predictivo positivo (IC_{95%})</i> | 100 % | (97 a 100%) |
| <i>Valor predictivo negativo (IC_{95%})</i> | 64 % | (47 a 82%) |
| <i>Razón de verosimilitud positiva (IC_{95%})</i> | >45 | (infinito) |
| <i>Razón de verosimilitud negativa (IC_{95%})</i> | 0.32 | (0.2 a 0.5) |

Tabla 3. Validez diagnóstica del tamiz realizado con carga oral de 50 g para la detección de diabetes gestacional ó diabetes gestación e intolerancia a los carbohidratos (N = 60).

| Resultado del tamiz | Diabetes gestacional (N=44) | Intolerancia a los carbohidratos ó normalidad (N=16) |
|--|--|---|
| 1.Prueba positiva (>180mg/dl) | 28 | 0 |
| 2.Prueba sospechosa (130-180mg/d) | 11 | 5 |
| 3.Prueba negativa (\leq 130mg/dl) | 5 | 11 |
| <hr/> | | |
| <i>Sensibilidad 1 vs 2 y 3 (IC_{95%})</i> | 64 % | (48 a 78%) |
| <i>Sensibilidad 1 y 2 vs 3 (IC_{95%})</i> | 88 % | (78 a 99%) |
| <i>Especificidad 1 vs 2 y 3 (IC_{95%})</i> | 100 % | (95 a 100%) |
| <i>Especificidad 1 y 2 vs 3 (IC_{95%})</i> | 68 % | (43 a 95%) |
| <i>Razón de verosimilitud para prueba positiva</i> | >45 | (infinito) |
| <i>Razón de verosimilitud para sospecha</i> | 0.8 | (0.33 a 1.95) |
| <i>Razón de verosimilitud para negativa</i> | 0.17 | (0.07 a 0.4) |
| <hr/> | | |
| Resultado del tamiz | Diabetes gestacional ó intolerancia a los carbohidratos(N=49) | Normalidad (N=11) |
| Prueba positiva (>180mg/dl) | 28 | 0 |
| Prueba sospechosa (130-180mg/d) | 14 | 2 |
| Prueba negativa (\leq 130mg/dl) | 7 | 9 |
| <hr/> | | |
| <i>Sensibilidad 1 vs 2 y 3 (IC_{95%})</i> | 57 % | (42 a 72%) |
| <i>Sensibilidad 1 y 2 vs 3 (IC_{95%})</i> | 82 % | (74 a 96%) |
| <i>Especificidad 1 vs 2 y 3 (IC_{95%})</i> | 100 % | (95 a 100%) |
| <i>Especificidad 1 y 2 vs 3 (IC_{95%})</i> | 81 % | (75 a 94%) |
| <i>Razón de verosimilitud para prueba positiva</i> | >45 | (infinito) |
| <i>Razón de verosimilitud para sospecha</i> | 1.6 | (0.42 a 5.9) |
| <i>Razón de verosimilitud para negativa</i> | 0.17 | (0.08 a 0.4) |

Tabla 4. Tratamiento indicado según diagnóstico de DG y método de tamizaje (N=120)

| Detección | N | Ninguno | Dieta | Dieta e insulina |
|--|-----------|------------|------------|------------------|
| Por carga de 75g* | 60 | | | |
| DG al tamiz | 26 | 0 | 19 (73.1%) | 7 (26.9%) |
| DG confirmado a las 24-28 SG | 8 | 0 | 3 (37.5%) | 5 (62.5%) |
| IOG confirmado a las 24-28 SEG | 4 | 0 | 2 (50.0%) | 2 (50.0%) |
| No diabética | 22 | 21 (95.5%) | 1 (4.5%) | 0 |
| Por carga de 50g* | 60 | | | |
| DG al tamiz ó sospecha confirmada CTGO | 39 | 0 | 24 (61.5%) | 15 (38.5%) |
| DG confirmado a las 24-28 SG | 5 | 0 | 3 (60%) | 2 (40%) |
| IOG al tamiz | 3 | 0 | 3 (100%) | 0 |
| IOG confirmado a las 24-48 SEG | 2 | 0 | 2 (100%) | 0 |
| No diabética | 11 | 11 (100%) | 0 | 0 |

nota: DG = diabetes gestacional, IOG = intolerancia oral a la glucosa, SEG= semanas de edad gestacional

* Prueba de Chi cuadrada de Pearson $p = ns$ (sin contar el grupo de no diabetes).

Tabla 5. Control metabólico según diagnóstico de DG y método de tamizaje (N=120)

| Detección | N | Bueno | Regular | Malo |
|--|-----------|------------|------------|------------|
| Por carga de 75g* | 60 | | | |
| DG al tamiz | 26 | 13 (50%) | 5 (19.2%) | 8 (30.8%) |
| DG confirmado a las 24-28 SG | 8 | 0 | 4 (50%) | 4 (50%) |
| IOG confirmado a las 24-28 SEG | 4 | 2 (50%) | 1 (25.0%) | 1 (25%) |
| No diabética | 22 | 22 (100%) | 0 | 0 |
| Por carga de 50g** | 60 | | | |
| DG al tamiz ó sospecha confirmada CTGO | 39 | 11 (28.2%) | 17 (43.6%) | 11 (28.2%) |
| DG confirmado a las 24-28 SG | 5 | 0 | 5 (100%) | 0 |
| IOG al tamiz | 3 | 0 | 1 (33.3%) | 2 (66.7%) |
| IOG confirmado a las 24-48 SEG | 2 | 0 | 1 (50%) | 1 (50.0%) |
| No diabética | 11 | 9 (100%) | 0 | 0 |

nota: DG = diabetes gestacional, IOG = intolerancia oral a la glucosa, SEG= semanas de edad gestacional

* Prueba de Chi cuadrada de Pearson $p < 0.001$, ** $p=0.003$

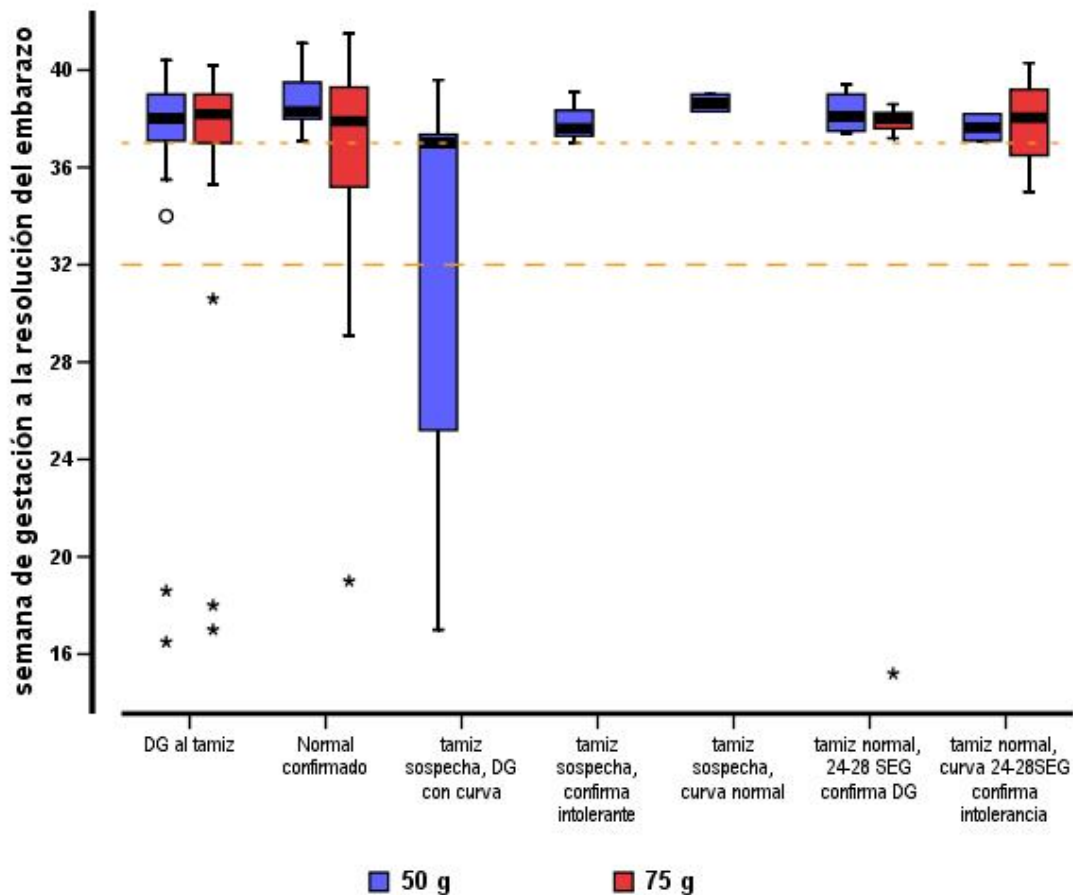
Tabla 6. Modo de resolución del embarazo según condición de diagnóstico de diabetes e intolerancia a los carbohidratos y método de tamizaje (N=120)

| Detección | N | Parto | Cesárea electiva | Cesárea terapéutica |
|--|----|------------|------------------|---------------------|
| Por carga de 75g* | | | | |
| DG al tamiz | 26 | 7 (26.9%) | 0 | 19 (73.1%) |
| DG confirmado a las 24-28 SG | 8 | 2 (25.0%) | 0 | 6 (75%) |
| I OG confirmado a las 24-28 SEG | 4 | 1 (25%) | 1 (25%) | 2 (50%) |
| No diabética | 22 | 8 (36.4%) | 5 (22.7%) | 9 (40.9%) |
| Por carga de 50g** | | | | |
| DG al tamiz ó sospecha confirmada CTGO | 39 | 10 (25.6%) | 4 (10.2%) | 25 (64.1%) |
| DG confirmado a las 24-28 SG | 5 | 0 | 0 | 5 (100%) |
| I OG al tamiz | 3 | 1 (33.3%) | 0 | 2 (66.7%) |
| I OG confirmado a las 24-48 SEG | 2 | 1 (50%) | 0 | 1 (50%) |
| No diabética | 11 | 8 (72.7%) | 2 (18.2) | 1 (9.1%) |

nota: DG = diabetes gestacional, I OG = intolerancia oral a la glucosa, SEG= semanas de edad gestacional

* Prueba de Chi cuadrada de Pearson $p = 0.02$. ** $p = 0.04$

Figura 2. Semanas a la resolución del embarazo según el método de detección de la diabetes y diagnóstico final.



DISCUSIÓN

La detección oportuna de diabetes gestacional es fundamental para prevenir morbilidad y mortalidad materno-infantil. Como se comentó en los antecedentes aún existe controversia sobre el mejor método para detectar a estas pacientes. (6,7,8) El hecho fundamental es que entre mas temprano sea esta detección, la posibilidad de un mejor control es mayor. (38,39)

En este trabajo analizamos el desempeño de dos estrategias de detección de la diabetes gestacional, una con un estudio con carga oral de 50g o la opción de una carga oral de 75g. El último como un reto mayor al páncreas con la idea de determinar si la respuesta metabólica podría detectar mejor la existencia de una diabetes latente o ya establecida. Así mismo, se buscó observar si esta detección podría ser realizada en un momento más temprano de la gestación.

Nuestros datos mostraron que los casos de diabetes gestacional de inicio temprano pueden ser detectados tanto con una carga del 50g como de 75g. Esta última mostró además ser poco mas sensible, es decir permitió un porcentaje de detección mayor, aunque por el tamaño de muestra no se alcanzó a descartar un efecto debido al azar.

El mostrar una especificidad del 100%, se traduce en un valor de predicción positiva del 100%, lo cual quiere decir que ante un tamiz positivo, se debe considerar a la mujer como diabética e iniciar un manejo de control. Este hecho fue observado en ambos grupos de tamizaje, en donde la mayoría de estas mujeres requirió sólo de manejo dietético para su control y este durante el embarazo fue adecuado.

En cuanto a la sensibilidad de ambas estrategias fueron aceptables pero no muy altas, esto significó que algunas mujeres fueron diagnosticadas posteriormente como diabéticas ó intolerantes a la glucosa. A este respecto, las sometidas al tamiz con 50g, en alrededor del 25% se etiquetaron como de sospecha, condición que obligó a realizar otra prueba pero con carga de 100g, esto llevó a la detección de once mujeres con DM y tres con intolerancia. Estas mujeres de no haber sido evaluadas hubieran continuado sin diagnóstico o manejo hasta las 24-48 semanas de gestación.

En ambas estrategias se observó que al evaluar a las pacientes consideradas como normales a las 24-48 semanas, hubo algunas que fueron diagnosticadas como diabéticas o intolerantes a la glucosa. A este respecto fueron el 35.3% (11/34) del grupo de tamiz con 75 g de glucosa y el 38.8% (7/18) del de 50g. Estas mujeres pudieron ser casos nuevos o bien falsos negativos en el tamiz. Para las mujeres con el tamiz con 50g, fueron dos que inicialmente se consideraron sospechosas y quienes a la curva de 100g descartaron la posibilidad. Por ello, nos inclinamos a pensar en la posibilidad de casos de inicio mas tardío. Esta observación es importante porque apoya el hecho de no confiarse a la primera detección. Por la identificación temprana de algunos casos, pensamos se justifica su realización, pero el seguimiento y revaloración debe ser considerado, sobre todo en mujeres con alto riesgo.

En relación a la eficacia entre las dos estrategias, consideramos el tamizar con una carga de 75g pudiera ser más eficiente, dado que permite la detección de más mujeres con diabetes gestacional y elimina el problema de respuestas parciales que se interpreten como de sospecha. Esta condición es desfavorable al obligar a

realizar una segunda prueba con lo cual se incrementan los costos y molestias a las pacientes.

En cuanto al tiempo de realización del tamizaje, el realizarlo a las 13 ó 14 semanas de gestación parece ser favorable para iniciar un plan de manejo y control mas adecuado para las embarazadas. A esta edad, el control del peso a través de la información y educación en la alimentación pudiera prevenir la necesidad de recurrir al uso de insulina con sus efectos secundarios.

Nuestros datos son contundentes en observar el nivel de control cuando la detección fue temprana a diferencia de los casos diagnosticados durante la segunda búsqueda. En estos últimos, además de requerir en una mayor proporción de los casos el uso de insulina, el control metabólico no alcanzó a ser bueno, ya que la mayoría se evaluó como regular.

Con respecto a la resolución del embarazo, como se esperaba hubo algunos casos de prematurez, sobretodo en las mujeres con diabetes gestacional en contra de aquellas con intolerancia o normales. Sin embargo, la mayoría de los casos culminaron en embarazos de término. Por el riesgo inherente de un hijo de madre diabética, aún controlada, se decidió en varios casos la culminación por vía cesárea y programada a las mejores condiciones del binomio.

Las fortalezas de este trabajo es el carácter prospectivo del estudio. El haber confirmado la condición de las mujeres en quienes el resultado inicial fue normal. Esto nos permitió poder detectar los posibles falsos negativos y con ello, evaluar el impacto de haber catalogado a una mujer como normal y perder su vigilancia. Así mismo, aunque los grupos no fueron totalmente iguales, dado una mayor proporción de mujeres con obesidad moderada en las tamizadas con glucosa 50g,

en el resto de las variables fueron muy semejantes. Por otro lado, los criterios considerados de positividad o sospecha fueron acordes a las recomendaciones actuales para la detección diabetes o intolerancia a los carbohidratos (35 – 38).

La principal limitante en nuestro trabajo es no tener una evaluación inmediata de una curva de tolerancia oral de la glucosa con carga de 100g en las mujeres catalogadas como normales con el tamizaje al 75 g. Ello pudo evidenciar si aquellas que posteriormente se detectaron como diabéticas o intolerantes fueron por un inicio tardío del problema o un resultado falso negativo en el tamiz.

Por el momento, consideramos que el tamizar con 75 g de glucosa en momentos tempranos de la gestación parece ser una estrategia eficaz para detectar oportunamente a mujeres con diabetes gestacional y con ello, iniciar tempranamente un tratamiento de control en donde el manejo dietético pudiera ser suficiente.

CONCLUSIONES

La detección a las 13 y 14 semanas de gestación de diabetes gestacional con una prueba de tolerancia oral a la glucosa con carga de 75g parece ser una estrategia efectiva, aún mejor que realizarla con una carga de 50g.

La detección temprana así mismo, mostró mejor control de la diabetes con un manejo mas conservador.

El control así mismo permitió una resolución del embarazo con menor morbilidad en la madre y el producto.

Al momento, consideramos que en aquellas mujeres con una prueba negativa a la carga con 75 g de glucosa, amerita ser revalorada a las 24-28 semanas de gestación, sobretodo si tiene factores de riesgo para diabetes gestacional.

ANEXO



HOSPITAL REGIONAL VILLAHERMOSA CONSENTIMIENTO INFORMADO

01-11-2010
Forma CI-001

Nombre del Paciente: _____ de ___ años de edad.
Y domicilio en: _____ y de No. De Ficha: _____
Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de ___ años de edad.
Con domicilio en: _____
En calidad de: _____

DECLARO

Que el doctor: _____ F.- _____

Me ha explicado que es conveniente proceder en mi situación a:

PRUEBA DIAGNOSTICA DE DIABETES GESTACIONAL

Todo acto médico diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no quirúrgico, lleva implícito una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias, que incluyen cierto riesgo de mortalidad y que pueden requerir tratamientos complementarios, médicos o quirúrgicos, que aumente su estancia hospitalaria. Dichas complicaciones unas veces son derivadas directamente de la propia técnica, pero otras dependerán del procedimiento, del estado previo del paciente y de los tratamientos que esté recibiendo o de las posibles anomalías anatómicas y/o de la utilización de los equipos médicos.

Entre las complicaciones que pueden surgir en: **LA REALIZACION DE CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA DE 75 GRAMOS.**

Se encuentran: **NAUSEA, VOMITO, MALESTAR ESTOMACAL, REGURGITACIÓN.**

He comprendido las explicaciones que se me has facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Doy la autorización al personal de salud para la atención de contingencias y urgencias derivadas del acto autorizado, atendido al principio de libertad prescripta.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.



HOSPITAL REGIONAL VILLAHERMOSA

01-01-2010

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Forma CI-001

Del mismo modo designo a _____
para que exclusivamente reciba información sobre mi estado de salud, diagnóstico, tratamiento y/o pronóstico y en tales condiciones

C O N S I E N T O

En que se me realice: **CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA DE 75 GRAMOS .**
Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea realidad.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO



HOSPITAL REGIONAL VILLAHERMOSA
CONSENTIMIENTO INFORMADO

01-11-2010
Forma CI-001

Nombre del Paciente: _____ de ___ años de edad.
Y domicilio en: _____ y de No. De Ficha: _____
Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de ___ años de edad.
Con domicilio en: _____
En calidad de: _____

DECLARO

Que el doctor: _____ F.- _____

Me ha explicado que es conveniente proceder en mi situación a:

PRUEBA DIAGNOSTICA DE DIABETES GESTACIONAL

Todo acto médico diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no quirúrgico, lleva implícito una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias, que incluyen cierto riesgo de mortalidad y que pueden requerir tratamientos complementarios, médicos o quirúrgicos, que aumente su estancia hospitalaria. Dichas complicaciones unas veces son derivadas directamente de la propia técnica, pero otras dependerán del procedimiento, del estado previo del paciente y de los tratamientos que esté recibiendo o de las posibles anomalías anatómicas y/o de la utilización de los equipos médicos.

Entre las complicaciones que pueden surgir en: **LA REALIZACION DE TAMIZ DE 50 GRS.**

Se encuentran: **NAUSEA, VOMITO, MALESTAR ESTOMACAL, REGURGITACIÓN.**

He comprendido las explicaciones que se me has facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Doy la autorización al personal de salud para la atención de contingencias y urgencias derivadas del acto autorizado, atendido al principio de libertad prescripta.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.



HOSPITAL REGIONAL VILLAHERMOSA

01-01-2010

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Forma CI-001

Del mismo modo designo a _____
para que exclusivamente reciba información sobre mi estado de salud, diagnóstico, tratamiento y/o pronóstico y en tales condiciones

C O N S I E N T O

En que se me realice: **PRUEBA DE TAMIZ DE 50 GRS DE GLUCOSA.**
Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea realidad.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

— NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

RECURSOS.

-RECURSOS HUMANOS.

Asesores de Tesis.

- Dr. Jorge Zepeda Zaragoza Director de Hospital Central Norte. Titular Del Curso Ginecología y Obstetricia
- Dr. Manuel Amezcua. Jefe de Servicio Gineco – Obstetricia Hospital de Pemex Central Norte.
- Dr. Sergio Osorio Moreno. Médico Adscrito Servicio Oftalmología.
- Dr. Felipe Estrada Leon. Médico Adscrito Servicio Patología

Presenta

Dra. Aída González Zimbrón. Residente Gineco- Obstetricia.

Así como la colaboración de médicos adscritos y médicos residentes Del Hospital de Pemex Central Norte, Hospital Regional de Pemex Villahermosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Thomas A. Buchanan, MD. What Is Gestational Diabetes? *Diabetes Care*, Volume 30, Supplement 2, JULY 2007: 105:111.
2. Michelle A. Russell, MD. Diabetes in Pregnancy. *The female patient* vol. 30 APRIL 2005; 40:51.
3. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes care*, volume 27, supplement 1, january 2004; 88:90.
4. Eduardo Contreras – Zuñiga. Diabetes y embarazo. *Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia*; vol 59, no 1, 2008, 38:45.
5. Thomas A. Buchanan. Gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation* Volume 115 Number 3 March 2005.485:490.
6. Mónica Elizabet Almirón. Diabetes gestacional. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina - N° 152 – Diciembre 2005*.23:27.
7. A. Hernández mijares. Diabetes gestacional. *Semergen* 24 (5): 386-390.
8. Boyd Metzger. Nuevos hallazgos sobre la diabetes gestacional: Estudio HAPO. Mayo 2009 | Volumen 54.25:28.
9. María Aurora Ramírez Torres. Diabetes mellitus gestacional. Experiencia en una institución de tercer nivel de atención. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73: 484-91.
10. P. Deruelle. Diabetes gestacional. Elsevier Masson 2009. 1:11.
11. Carlos García García. Diabetes mellitus gestacional. *Med Int Mex* 2008;24(2):148-56.
12. Boletín Practica Médica Efectiva. Diabetes y embarazo. Octubre de 2007.
13. Darcy b. Carr, MD. modestly elevated glucose levels during pregnancy are associated with a higher risk of future diabetes among women without gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, volume 31, number 5, may 2008.1037:1039.
14. Catherine Kim, MD. Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, volume 25, number 10, october 2002. 1862:1868.

15. Assiamira Ferrara, MD. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, volume 30, supplement 2, July 2007; 141:146.
16. J. J. Gorgojo Martínez. Incidencia de la diabetes mellitus gestacional según distintos criterios diagnósticos en la zona suroeste de Madrid. Influencia del diagnóstico sobre los parámetros materno-fetales. *Rev Clin Esp* 2002;202(3):136-41.
17. Cristián Belmar J. Incidencia de diabetes gestacional según distintos métodos diagnósticos y sus implicancias clínicas. *Rev chil obstet ginecol* 2004; 69 1:7.
18. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25(1):S94.
19. Francisco Martínez Bugallo. Diabetes gestacional oculta por incumplimiento del protocolo diagnóstico. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130(17):676-7.
20. Marcelino Hernández Valencia; Conceptos recientes en la etiopatogenia de la diabetes gestacional. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73: 371-7.
21. Otilia Perichart Perera. Fisiopatología y atención nutricional de pacientes con diabetes gestacional. *Ginecol Obstet Mex* 2006; 74:218-23.
22. Marcelino Hernández Valencia. Conceptos recientes en la etiopatogenia de la diabetes gestacional. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73:371-7.
23. Mazze RS. Measuring and managing hyperglycemia in pregnancy: from glycosuria to continuous blood glucose monitoring. *Seminars in Perinatology* 2002; 26(3):171.
24. Jovanovic L. Role of diet and insulin treatment of diabetes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:46.
25. Linda A. Barbour, MD. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes care*, volume 30, supplement 2, July 2007; 112:119.
26. Kathryn Beardsall. Insulin and carbohydrate metabolism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 22, No. 1, pp. 41–55, 2008.
27. Jovanovic L. Acute emergencies in pregnancy. *Endocrinol Metabol Clin* 2002; 29:4.

28. Diabetes in pregnancy management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. July 2008. 1:113.
29. Alison Stuebe. Maternal BMI, glucose tolerance, and adverse pregnancy outcomes. Epidemiology, global maternal-fetal public health, infectious disease, intrapartum fetal assessment, operative obstetrics. American journal of obstetrics & gynecology supplement to January 2010. Abstracts 537 – 686.
30. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2000; 23(S1):S4.
31. Pathways for Prediabetes, Type 1, Type 2 and Gestational Diabetes. DH Loddon Mallee 2009, Diabetes Australia - Victoria.
32. Amy J. Blatt. Gaps in Diabetes Screening During Pregnancy and Postpartum. *American College of Obstetricians and Gynecologists*. Vol. 117, no. 1, January 2011. 61:67.
33. P. Concha López. Diabetes gestacional: cribado, diagnóstico y seguimiento en el centro de salud. Aten Primaria. 2005; 35(5):265-8.
34. Jorge Otero Morales. Diabetes mellitus. Diagnóstico positivo. Rev Cubana Med Gen Integr 2006; 22(1).
35. Rosa Corcoy et al. Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son válidos en nuestro medio? Gac Sanit 2010; 24(4):361–63.
36. David C. Serlin, MD. Diagnosis and Management of Gestational Diabetes Mellitus. American Family Physician. Volume 80, Number 1 July 1, 2009, 57: 1-6.
37. Teresita Sandoval Rodríguez. Diabetes gestacional. Diagnóstico en etapas tempranas del embarazo. Ginecol Obstet Mex 2006; 74:199-204.
38. María Aurora Ramírez Torres. Diabetes mellitus gestacional. Experiencia en una institución de tercer nivel de atención. Ginecol Obstet Mex 2005; 73:484-91.
39. Wilson Ayach. Comparison between 100-g glucose tolerance test and two other screening tests for gestational diabetes: combined fasting glucose with risk factors and 50-g glucose tolerance test. Sao Paulo Med J. 2006; 124(1):4-9.

40. Giorgio Mello. Lack of Concordance between the 75-g and 100-g Glucose Load Tests for the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry* 2006. 52, No. 9,1679-84.
41. J. Leary. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 24 (2010) 673–685.
42. Norman Waugh. Screening for hyperglycaemia in pregnancy: Consensus and Controversy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 24 (2010) 553–571.
43. Robert e. Ratner, MD. Prevention of Type 2 Diabetes in Women With Previous Gestational Diabetes. *Diabetes care*, volume 30, supplement 2, july 2007, 242:245.
44. NICE clinical guideline 63 .Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. July 2008.
45. E. Cortés García.Monitorización de la glucemia en la diabetes gestacional. *Av Diabetol*. 2009; 25:229-33.
46. John I. Kitzmiller, MD. Gestational diabetes after delivery. *Diabetes care*, volume 30, supplements 2, july 2007.225:235.
47. Crowther CA.Efectos del tratamiento de la diabetes mellitus gestacional sobre los resultados del embarazo. *Rev chil obstet ginecol* 2005; 70(3): 203-205.
48. Hong Ju. Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2008, 8:31.
49. L. Cabero. Asistencia a la paciente diabética. Elseiver Masson 2011.
50. Reece EA, Homko C. Why do diabetic women deliver malformed infants? *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:32.
51. American Diabetes Association. Preconception care of women with Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(S1):S82.
52. Donald R. Coustan, MD. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* June 2010 654:1-6.
53. Catherine Kim, MD. Preventive Counseling Among Women With Histories of Gestational DiabetesMellitus. *Diabetes care*, volume 30, number 10, October 2007. 2489:95.

54. Langer O, Conway DL, Berkus MD et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343:1134.
55. Kjos SL. Postpartum care of the woman with Diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:75.
56. Assiamira Ferrara, MD. Trends in Postpartum Diabetes Screening and Subsequent Diabetes and Impaired Fasting Glucose Among Women With Histories of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes care*, volume 32, number 2, February 2009 269:274.
57. Karen V. Smirnakis, MD. Predicting gestational diabetes: choosing the optimal early serum marker. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; April 2007 (410e1-7).
58. A. Ferrara. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. *Diabetología* (2007) 50:298–306.
59. María Guadalupe Syhomara Rodríguez González. Modificación del punto de corte en la prueba de tamizaje para el diagnóstico de diabetes gestacional. *Ginecol Obstet Mex* 2006; 74:247-51.
60. Michael J. Fassett, MD. Effects on perinatal outcome of treating women with 1 elevated glucose tolerance test value. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* June 2007 597:1-4.
61. Francesco Corrado, MD. Positive association between a single abnormal glucose tolerance test value in pregnancy and subsequent abnormal glucose tolerance. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. April 2007 339: 1-5.
62. Surabhi Nanda. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. John Wiley & Sons, Ltd. September 2010. 10.1002/pd.2636.

.....