



Universidad Nacional Autónoma de México

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes**

Tesis

**Factores de riesgo asociados a la
necesidad del uso del tratamiento
farmacológico en mujeres con diabetes
mellitus gestacional**

Que para obtener el título de especialista en:
Biología de la Reproducción Humana

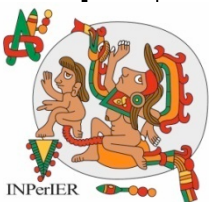
PRESENTA

Armando Miguel Roque Sánchez

DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION

DR. CARLOS ORTEGA GONZÁLEZ
DIRECTOR DE TESIS

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ
ASESOR DE TESIS





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.

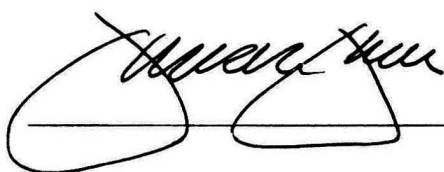
AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO DE TESIS: Factores de riesgo asociados a la necesidad del uso del tratamiento farmacológico en mujeres con diabetes mellitus gestacional

DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA




DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ
SUBDIRECTOR DE MEDICINA REPRODUCTIVA



DR. CARLOS ORTEGA GONZÁLEZ
DIRECTOR DE TESIS



DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ
ASESOR DE TESIS



Índice:

Resumen	4
Abstract	5
Introducción:	6
Marco teórico	6
Objetivos	10
Objetivo general.	10
Objetivos específicos	10
Hipótesis de investigación	11
Justificación	12
Diseño del estudio	12
Lugar y duración.....	12
Universo del estudio	12
Criterios de inclusión	13
Criterios de no inclusión	13
Criterios de eliminación	14
Variables en estudio	14
Análisis estadístico	20
Aspectos éticos	20
Resultados	21
Discusión	23
Conclusiones	25
Bibliografía	25

Resumen

Antecedentes: Entre 10 y 30% de mujeres con diabetes mellitus gestacional (DMG) requieren tratamiento farmacológico, pocos estudios han explorado los factores de riesgo asociados al uso de tratamiento farmacológico en mujeres con DMG.

Objetivo: Conocer los factores de riesgo asociados a la necesidad del uso del tratamiento farmacológico en mujeres con DMG

Material y métodos: Estudio de casos y controles. Grupo 1 mujeres con DMG tratadas con tratamiento médico nutricio + insulina y grupo 2 mujeres con DMG tratadas con tratamiento médico nutricio. Se incluyeron mujeres con embarazo único y sin otras patologías agregadas. Se evaluó la asociación de edad, paridad, índice de masa corporal pregestacional, semanas de gestación, antecedente personal de DMG o familiar de Diabetes Mellitus, valores de la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) y hemoglobina glucosilada (HbA1C) al momento del diagnóstico de DMG con el uso de insulina, se calculó razón de momios con intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Resultados: Grupo 1 n=119 y grupo 2 n=48. La razón de momios con IC al 95% para los factores de riesgo evaluados fueron: antecedente de DMG (RM 1.5 IC 95% 1.3-2.3), IMC pregestacional $\geq 30\text{kg/m}^2$ (RM 2.8 IC 95% 1.3-6.1), CTOG ayuno $\geq 105\text{mg/dL}$ (RM 3.4 IC 1.6-6.1), CTOG-1h $\geq 190\text{mg/dL}$ (RM 3.2 IC 95% 1.4-7.2) y una HbA1C $\geq 6\%$ (RM 3.4 IC 95% 1.4-8.2) muestran mayor probabilidad de la necesidad de tratamiento farmacológico.

Conclusión: El antecedente de DMG, IMC pregestacional $\geq 30\text{kg/m}^2$, HbA1C $\geq 6\%$ glucosa de CTOG en ayuno $\geq 105\text{mg/dL}$ y 1h $\geq 190\text{mg/dL}$, se asociaron con mayor riesgo de tratamiento farmacológico en mujeres mexicanas con DMG.

Palabras clave: Embarazo, metformina, insulina, diabetes gestacional.

Abstract

Background: Between 10 and 30% of women with gestational diabetes mellitus (GDM) use insulin, few studies have explored the risk factors associated with the use of pharmacological treatment in woman with GDM.

Objective: To determine the risk factors associated with the need of pharmacologic treatment in woman with GDM.

Patients and methods: Case-control study. Group 1: women with GDM treated with diet + insulin and group 2: women with GDM treated with diet alone. We included women with single pregnancy and without other pathologies. We evaluated the association between age, parity, pre-pregnancy body mass index (BMI), gestational age, personal history of GDM, familiar history of DM, oral glucose tolerance test values (OGTT) and glycated hemoglobin (HbA1C) at diagnosis with insulin use. We calculated odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (95% CI)

Results: Group 1 n=119 and group 2 n= 48. OR (CI 95%) for the evaluated risk factors were: history of GDM (OR 1.5 95% CI 1.3-23), pregestational BMI ≥ 30 kg/m² (OR 2.8 95% CI 1.3-6.1), fasting OGTT ≥ 105 mg/dL (OR 3.4 95% CI 1.6-6.1), 1h-OGTT ≥ 190 mg/dL (OR 3.2 95% CI 1.4-7.2) and HbA1C $\geq 6\%$ (OR 3.4 95% CI 1.4-8.2) showed and increased probability of the need for pharmacologic treatment

Conclusions: History of GDM, pregestational BMI ≥ 30 kg/m², HbA1C $\geq 6\%$, fasting OGTT ≥ 105 mg/dL and 1h-OGTT ≥ 190 mg/dL were associated with an increased risk for pharmacological treatment in mexican women with GDM

Keywords: Pregnancy, metformin, insulin, gestational diabetes

Introducción:

El embarazo se caracteriza por resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, los cuales pueden predisponer al desarrollo de diabetes. La DMG es definida como la intolerancia a los carbohidratos que resulta en hiperglicemia de severidad variable que inicia o se reconoce por primera vez en el embarazo¹. Su prevalencia se reporta hasta en un 10.3% en la población mexicana². La terapia farmacológica en mujeres con DMG esta indicada cuando no se logra el control glucémico con tratamiento médico nutricional. Existe evidencia de la relación directa entre hiperglucemia materna y macrosomía, así como, del beneficio del control de la concentración plasmática de glucosa en sangre, por lo tanto el conocer los factores de riesgo para tratamiento farmacológico podría ser determinante para iniciarlo lo más temprano posible y mejorar el desenlace perinatal.

Marco teórico

La DMG es un desorden caracterizado por un incremento en la resistencia a la insulina y es definida como la intolerancia a los carbohidratos que resulta en hiperglicemia de severidad variable que inicia o se reconoce por primera vez en el embarazo¹. Dicha alteración en el metabolismo de los carbohidratos se debe a la secreción placentaria de hormonas diabetogénicas incluyendo hormona de crecimiento, hormona liberadora de corticotropina, lactógeno placentario y progesterona. Asimismo, otros factores que influyen son: incremento en grasa corporal, disminución en el ejercicio y una ingesta calórica incrementada².

En México existe una prevalencia reportada de hasta un 10.3% con mas de 200,000 nuevos casos anuales³.

La diabetes durante el embarazo esta asociada a diversos desenlaces adversos como son: preeclampsia, polihidramnios, macrosomía fetal, trauma obstétrico, cesárea, mortalidad perinatal y complicaciones metabólicas y respiratorias neonatales⁴. El riesgo de estos desenlaces se incrementa de manera continua conforme lo hacen los niveles de glucosa plasmática⁵. Además, la diabetes gestacional conlleva un aumento en el riesgo de sufrir diabetes tipo 2 tanto en la mujer como en su descendencia. La probabilidad de desarrollar diabetes en los años subsecuentes al diagnóstico se ha estimado tan alta como un 40% a 20 años⁶.

Es importante identificar a la mujer con diabetes ya que un diagnóstico y tratamiento adecuados pueden disminuir la morbilidad fetal y materna particularmente la macrosomía. El tratamiento habitual se lleva a cabo con monitoreo estrecho, cambios en el estilo de vida con dieta y ejercicio y si las cuantificaciones de glucosa séricas lo requieren con metformina y/o insulina⁷.

La insulina ha sido utilizada desde 1922 para el tratamiento de la diabetes, administrada durante el embarazo no cruza la barrera placentaria y es necesaria cuando no se logra el control de las concentraciones plasmáticas de glucosa a pesar de la terapia nutricional. Además, existe evidencia de que el prescribir insulina a las mujeres con evidencia de hiperinsulinemia fetal disminuye el riesgo de macrosomía⁸.

Actualmente se observa un incremento en el uso de hipoglucemiantes orales

para el manejo de la DMG. Estudios clínicos aleatorizados han mostrado que la concentración plasmática de glucosa no difiere entre las mujeres embarazadas tratadas con insulina y aquellas tratadas con hipoglucemiantes orales. Tampoco existe evidencia contundente de un incremento en los desenlaces maternos o neonatales adversos con el uso de glibenclamida, acarbosa o metformina comparada con el uso de insulina⁸.

La metformina, se ha convertido en un tratamiento de primera línea para la diabetes mellitus tipo 2. La metformina no causa un aumento de peso y tiende a reducir el hiperinsulinismo, lo que sirve para contrarrestar la resistencia de insulina y sus secuelas clínicas⁹.

El automonitoreo es muy útil para mantener el control glucémico en mujeres con DMG¹⁰. Los criterios de control glucémico en mujeres con DMG son: Ayuno < 95mg/dL, 1-h posprandial <140 mg/dL y 2-h posprandial <120 mg/dL¹¹. Sin embargo no se recomiendan concentraciones de glucosa en ayuno por debajo de 87 mg/dL debido a un riesgo incrementado de neonatos pequeños para la edad gestacional¹²

Tan et al¹³ reportaron que los niveles de glucosa 2-h posteriores a la administración de 75grs de glucosa en una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) fueron buenos predictores de los requerimientos de tratamiento farmacológico. Tranquilli et al¹⁴ reportaron que la presencia de al menos un valor por encima del 15% de los niveles de corte en la CTOG se asocian con un mayor riesgo de necesitar terapia farmacológica.

Akinci et al. Estudiaron la correlación de los valores absolutos de la CTOG con la necesidad de tratamiento farmacológico encontrándose positiva. Un valor de corte de 105mg/dL en el primer valor de la curva tiene una especificidad de 91.89% y un valor predictivo positivo de 80.64% para la predicción de mujeres que requerirán tratamiento farmacológico durante el resto de su embarazo¹⁵. Éste estudio demuestra el espectro progresivo de la enfermedad de acuerdo al número de valores alterados en la CTOG. Un diagnóstico de DMG a una edad gestacional mas temprana o basada en las concentraciones de glucosa en ayuno así como la presencia de obesidad o una historia familiar de diabetes o de crecimiento fetal acelerado están asociados con un grado mas severo de intolerancia a carbohidratos¹⁵⁻¹⁹. Langer reporta que 70% de las mujeres embarazadas con glucemia en ayuno ≤ 95 mg/dL logran un control satisfactorio con un programa nutricional adecuado, mientras que únicamente el 30% de las mujeres con glucemia por encima de este valor logran un control glucémico adecuado²⁰. Otro estudio corrobora estos resultados al mostrar que las mujeres con glucosa en ayuno ≤ 95 mg/dL tuvieron más probabilidad de lograr un buen control glucémico posterior a 2 semanas de tratamiento nutricional que aquellas con valores por encima de éste valor²¹. Estos datos indican que las concentraciones plasmáticas de glucosa son un predictor del requerimiento de tratamiento farmacológico en mujeres con diabetes gestacional.

Mas recientemente, Gonzalez-Quintero et al²². Observaron la asociación entre multiparidad, edad gestacional al diagnóstico, obesidad, historia de DMG, hemoglobina glucosilada (HbA1c) y glucemia en ayuno ≥ 95 mg/dL en la

CTOG y la necesidad de un tratamiento farmacológico en mujeres con DMG. Los análisis de regresión logística mostraron que la edad gestacional al diagnóstico <28 semanas, la concentración plasmática de HbA1c $\geq 6\%$ y la concentración del primer valor de la CTOG ≥ 95 mg/dL fueron predictores independientes del requerimiento de terapia farmacológica para control glicémico. Existe otro estudio que muestra que el índice de masa corporal también es un predictor independiente²³

Debido a las ventajas que presenta el inicio temprano del tratamiento, se decidió buscar los factores de riesgo asociados a la necesidad de tratamiento farmacológico en DMG con la finalidad de instaurar el tratamiento lo mas tempranamente posible.

Objetivos

Objetivo general

Conocer los factores de riesgo asociados a la necesidad del uso del tratamiento farmacológico en mujeres con DMG

Objetivos específicos

- Evaluar si el antecedente de diabetes mellitus en familiares de primer y segundo grado esta asociado a la necesidad del uso de tratamiento farmacológico en mujeres con DMG

- Evaluar si el antecedente de DMG esta asociado a la necesidad del uso de tratamiento farmacológico en mujeres con DMG
- Evaluar si el antecedente de recién nacidos con peso $\geq 4000\text{gr}$ esta asociado a la necesidad del uso de tratamiento farmacológico en mujeres con DMG
- Evaluar si el índice de masa corporal mayor a 30kg/m^2 esta asociado a la necesidad del uso de tratamiento farmacológico en mujeres con DMG
- Evaluar si la edad materna mayor a 30 años esta asociado a la necesidad del uso de tratamiento farmacológico en mujeres con DMG
- Evaluar si la edad gestacional de diagnóstico menor a 20 semanas esta asociado a la necesidad del uso de tratamiento farmacológico en mujeres con DMG
- Evaluar si un valor en ayuno $\geq 105\text{mg/dL}$ en la CTOG esta asociado a la necesidad del uso de tratamiento farmacológico en mujeres con DMG
- Evaluar si un valor a los 60 minutos $\geq 190\text{mg/dL}$ en la CTOG esta asociado a la necesidad del uso de tratamiento farmacológico en mujeres con DMG
- Evaluar si un valor a los 120 minutos $\geq 165\text{mg/dL}$ en la CTOG esta asociado a la necesidad del uso de tratamiento farmacológico en mujeres con DMG
- Evaluar si un valor de HbA1c $\geq 6\%$ esta asociado a la necesidad del uso de tratamiento farmacológico en mujeres con DMG

Hipótesis de investigación

Los antecedentes de diabetes mellitus en familiares de primer o segundo grado, embarazo previo complicado con diabetes gestacional, recién nacido

con peso ≥ 4000 grs, IMC pregestacional ≥ 30 kg/m², diagnóstico de DMG antes de las 20 semanas, una HbA1C $\geq 6\%$ o los valores de la CTOG en ayuno, 60 y 120 minutos mayores o iguales a 105, 190, 165 mg/dL respectivamente están asociados a la necesidad del uso del tratamiento farmacológico en mujeres con DMG

Justificación

La alta prevalencia de DMG en nuestra población, el conocimiento de sus efectos deletéreos y de que una intervención temprana y adecuada mejora el desenlace perinatal obliga a la detección y tratamiento oportunos de las mujeres gestantes.

Diseño del estudio

Tipo de investigación: Observacional

Tipo de diseño: Casos y controles

Características del estudio: Longitudinal, retrolectivo.

Lugar y duración

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes de Enero de 2011 a Diciembre de 2011.

Universo del estudio: Mujeres que recibieron control prenatal en el INPer de Enero a diciembre de 2011.

Unidades de estudio: Mujeres con diagnóstico de DMG con control prenatal y resolución en el INPer.

Grupo 1: Mujeres con DMG tratadas con tratamiento médico nutricio + insulina

Grupo 2: Mujeres con DMG tratadas con tratamiento médico nutricio

Criterios de inclusión

1. Mujeres atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología para la vigilancia de su embarazo.
2. Mujeres con diagnóstico de DMG con seguimiento y vigilancia por el servicio de Endocrinología del INPer definida como: más de dos valores alterados en la CTOG de 2-h con 75 g de glucosa (American Diabetes Association > 5.3 mmol/l (95 mg/dL) en ayuno, > 10.0 mmol/l (180 mg/dL) a la hora y > 8.6 mmol/l (155 mg/dL) a las 2 horas, tomada en cualquier momento durante el embarazo.
3. Mujeres con DMG en tratamiento médico nutricio con y sin tratamiento farmacológico (metformina y/o insulina).
4. Mujeres con embarazo único.

Criterios de no inclusión

1. Mujeres con cualquier tipo de diabetes mellitus pregestacional u alguna patología agregada al momento del diagnóstico de DMG.
2. Embarazo múltiple

Criterios de eliminación

1. Mujeres que no resuelvan su embarazo en el INPerIER
2. Mujeres sin seguimiento por el departamento de endocrinología del Instituto.

VARIABLES EN ESTUDIO

Edad

Definición conceptual: Cantidad de años cumplidos a la fecha de aplicación del estudio

Definición operacional: Edad cumplida en años a la fecha de aplicación del estudio

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Discreta; Años

Peso

Definición conceptual: Cantidad de kilogramos a la fecha de aplicación del estudio

Definición operacional: Peso en kilogramos que presenta a la fecha de aplicación del estudio

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua; Kilogramos

Talla

Definición conceptual: Número de centímetros de altura a la fecha de aplicación del estudio

Definición operacional: Talla en centímetros que presenta a la fecha de aplicación del estudio

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua; Centímetros

Gesta

Definición conceptual: Número de embarazos a la fecha de aplicación del estudio

Definición operacional: Número de gestaciones que ha presentado a la fecha de aplicación del estudio

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Discreta; Número de gestaciones

Semanas de gestación de ingreso:

Definición conceptual: Cantidad de semanas transcurridas a partir del primer día de sangrado del último periodo menstrual

Definición operacional: Semanas de embarazo a la fecha de aplicación del estudio

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua; Semanas de gestación

Peso pregestacional:

Definición conceptual: Cantidad de kilogramos de peso previo al embarazo

Definición operacional: Peso en kilogramos que presentaba previo al embarazo

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua; Kilogramos

Hemoglobina glucosilada (HbA1C):

Definición conceptual: Heteroproteína que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con carbohidratos libres

Definición operacional: Porcentaje de glucosilación de la hemoglobina

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua; Porcentaje

Glucosa en ayuno durante la CTOG:

Definición conceptual: Nivel de glucosa en sangre que presenta posterior a un ayuno >8 horas al ingreso al estudio

Definición operacional: Nivel de glucemia reportada al ingreso al estudio

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua; mg/dL

Semanas de gestación de CTOG:

Definición conceptual: Edad gestacional al momento de realización de la CTOG

Definición operacional: Semanas de embarazo a la fecha de realización de la CTOG

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: 1: < 20 sdg; 2: > 20 sdg

Índice de masa corporal (IMC)

Definición conceptual: índice que resulta de dividir el peso en kg entre la talla en metros al cuadrado

Definición operacional: índice que resulta de dividir el peso en kg entre la talla en metros al cuadrado

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua; Kg/m²

IMC pregestacional:

Definición conceptual: IMC previo al embarazo

Definición operacional: IMC previo al embarazo calculado del peso previo al embarazo referido por la paciente al ingreso a control prenatal

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: 1: <30 kg/m² 2: >30 kg/m²

Antecedente de Diabetes Mellitus en familiares de primer grado

Definición conceptual: Antecedente de diabetes mellitus en alguno de los padres

Definición operacional: Diabetes mellitus en padres

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: Presente o ausente

Antecedente de Diabetes Mellitus en familiares de segundo grado

Definición conceptual: Antecedente de diabetes mellitus en abuelos

Definición operacional: Diabetes mellitus en abuelos

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: Presente o ausente

Antecedente de Diabetes Mellitus Gestacional

Definición conceptual: antecedente personal de DMG en embarazos previos.

Definición operacional: DMG en embarazos previos

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: Presente o ausente

Antecedente de macrosómico

Definición conceptual: Antecedente de haber presentado recién nacidos con peso $\geq 4000\text{g}$

Definición operacional: Recién nacido previo con peso al nacer $\geq 4000\text{g}$

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: Presente o ausente

Tratamiento farmacológico:

Definición conceptual: Uso de fármacos para control glucémico de la DMG

Definición operacional: Uso de insulina y/o metformina para el control de DMG

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: Presente o ausente

Tratamiento médico nutricio

Definición conceptual: Terapia complementaria en donde se enseña una adecuada alimentación con disminución en la ingesta de calorías días y un plan de ejercicio con 30 minutos diarios

Definición operacional: Terapia médica nutricia que consiste en una dieta balanceada con 25 kcal/kg de peso ideal para la edad gestacional en el caso de mujeres

con obesidad o sobrepeso y con 30 kcal/kg en el caso de peso normal. La dieta nunca tiene menos de 1500 calorías. Con un 45-48% de carbohidratos complejos, 20-21% de proteínas, y 30-32% de lípidos. La cantidad total de energía requerida se modifica cada 4 semanas

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: Presente o ausente

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico con el programa SPSS (Chicago, Illinois, USA), versión 20.0 con estadística descriptiva para evaluar las características demográficas de la población agrupadas en frecuencias y porcentajes para variables categóricas, promedios y desviaciones estándar. Las diferencias entre los grupos se compararon con chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables categóricas y prueba de T para muestras independientes o U de Mann-Whitney para variables continuas. Se consideró significancia estadística cuando el valor de p fue menor a 0.05. La razón de momios fue calculada utilizando tablas de contingencia con intervalos de confianza del 95%.

Aspectos éticos

Esta investigación se ajusta a las normas éticas internacionales, a la ley general de salud en materia de investigación en seres humanos y a la declaración de Helsinki.

Resultados

Se analizaron 167 mujeres con DMG. Grupo 1 n=48 (28.7%) y grupo 2 n=119 (71.3%). Las características al momento del diagnóstico de DMG de ambos grupos se presentan en la tabla 1. No existió diferencia en edad, peso, IMC, y semanas de gestación al momento del diagnóstico de DMG entre grupos. Las mujeres del grupo 1 mostraron, peso pregestacional, concentración de glucosa en ayuno, HbA1C y valores de la CTOG significativamente mayores que el grupo 2.

Tabla 1: Características al momento del diagnóstico de DMG en los grupos de estudio.			
Característica	Grupo 1 n=48 Media ± DE	Grupo 2 n=119 Media ± DE	p
Edad	38 ± 27.9	34 ± 5.6	0.085
Peso	76.2±1.3	72.2±15.2	0.079
IMC	31.4 ± 5.9	29.7±5.1	0.06
Peso pregestacional	77.9 ± 14	69.9±12.1	0.01
HbA1C	5.7±0.5	5.4±0.4	0.005
Glucosa de ayuno al ingreso	104.2±16	93.5±13.9	<0.001
SDG al diagnóstico	21.8±6.3	24.3±7.0	0.03
CTOG ayuno	105.7±14.3	95±10.4	<0.001
CTOG 1 hora	210.7±33.7	189±26	<0.001
CTOG 2 horas	181.3±87.3	164.5±26.2	<0.001

Los factores de riesgo para el uso de tratamiento farmacológico en mujeres con DMG expresado como razón de momios (RM) con intervalo de confianza al

95% (IC 95%) se muestran en la tabla 2. No hubo asociación entre los antecedentes de diabetes mellitus en familiares de 1º o 2º grado, antecedente de macrosomía, edad mayor a 30 años, ni el valor de la CTOG a las 2 horas con la necesidad de tratamiento farmacológico. La presencia de los siguientes factores mostro asociación con la necesidad de tratamiento farmacológico: antecedente de diabetes gestacional, diagnóstico de DMG antes de las 20 semanas de gestación, IMC pregestacional $\geq 30\text{kg/m}^2$, CTOG ayuno ≥ 105 mg/dL, CTOG-1h minutos ≥ 190 mg/dL y una HbA1C $\geq 6\%$.

Tabla 2: Riesgo del uso de tratamiento farmacológico en mujeres con DMG expresado como razón de momios (RM) con intervalo de confianza al 95% (IC 95%).				
Factor de riesgo	Grupo 1 (n=48)	Grupo 2 (n=119)	RM (IC 95%)	Valor de p
Antecedente DM padres	16(33%)	37(31%)	1.1 (0.5 – 2.2)	0.778
Antecedente DM abuelos	6(12%)	16(13%)	0.92 (0.33-2.5)	0.870
DM 1º y 2º grado	22(45%)	53(44%)	1.3 (0.7-2.7)	0.339
Antecedente de DMG	6(12%)	3(2%)	5.5 (1.3-23)	0.01
Antecedente RN $\geq 4000\text{grs}$	1(2%)	1(0.8%)	2.5 (0.15-40.9)	0.5
IMC pregestacional $\geq 30\text{kg/m}^2$	23(47%)	31(26%)	2.8 (1.3-6.1)	0.008
Edad ≥ 30 años	39(81%)	96(80%)	1.2 (0.5-3.2)	0.60
SDG CTG <20 semanas	22(45%)	35(29%)	2.03(1.01-4.05)	0.04
CTOG ayuno ≥ 105 mg/dL	21(43%)	22(18%)	3.4 (1.6-6.1)	0.001
CTOG 1 horas ≥ 190 mg/dL	37(77%)	63(52%)	3.2 (1.4-7.2)	0.002
CTOG 2 horas ≥ 165 mg/dL	28(58%)	63(52%)	1.2 (0.63-2.4)	0.52
HbA1C $\geq 6\%$	14(29%)	12(10%)	3.4 (1.4-8.2)	0.004

Discusión

En el presente estudio se observó que los factores de riesgo, al momento del diagnóstico de DMG en mujeres mexicanas, asociados al uso de tratamiento farmacológico fueron: antecedente de DMG, IMC pregestacional $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, HbA1C $\geq 6\%$ y glucosa durante la CTOG en ayuno $\geq 105 \text{ mg/dL}$ y 1-h $\geq 190 \text{ mg/dL}$.

Estos factores de riesgo han sido parcialmente reportados en estudios previos. Akinci y cols.¹⁵ demostraron en 155 mujeres turcas que una mujer que obtiene un valor en la CTOG $\geq 105 \text{ mg/dL}$ tiene mayor probabilidad de necesitar tratamiento farmacológico para su control glucémico. Similar a nuestros hallazgos. Sin embargo en dicho estudio no se exploraron las semanas de gestación al diagnóstico de DMG. Este estudio también muestra que las mujeres que obtienen un valor $\geq 190 \text{ mg/dL}$ en el segundo valor de la CTOG tienen mayor probabilidad de requerir tratamiento farmacológico para su control glucémico. Tan et al¹³ en un estudio realizado en Singapur evaluaron la asociación entre los niveles de glucosa obtenidos en la CTOG con la necesidad del uso de insulina, ellos encontraron que la medición realizada a las 2hrs post carga de glucosa predice con mayor sensibilidad y especificidad la necesidad del uso de insulina. Nosotros encontramos para éste parámetro una razón de momios de 1.24 sin embargo, el intervalo de confianza a 95% cruza la unidad considerándose no significativo.

Existe un trabajo publicado por Wong²³ realizado en el Reino Unido con 612 mujeres con DMG en el que cuestiona que pacientes requieren insulina para el

tratamiento de diabetes gestacional y corrobora la asociación entre el IMC pregestacional y el valor de HbA1C con la necesidad de tratamiento farmacológico. Sin embargo en dicho estudio no se exploró antecedentes heredofamiliares, antecedente de DMG ni el peso pregestacional. Lo mismo ocurre para el trabajo de Gonzalez-Quintero²² realizado en Georgia, EUA.

También se encontró que una mujer a la que se le realiza un diagnóstico de diabetes gestacional antes de la semana 20 tiene una mayor probabilidad de requerir tratamiento farmacológico. Los artículos de revisión sobre este tema^{16,18,24} sugieren que un diagnóstico de DMG a una edad gestacional mas temprana o basada en las concentraciones de glucosa en ayuno así como la presencia de obesidad o una historia familiar de diabetes están asociados con un grado mas severo de intolerancia a carbohidratos. Nuestro trabajo corrobora la aseveración sobre las concentraciones de glucosa en ayuno y la presencia de obesidad al encontrar asociación entre éstos parámetros con la necesidad de tratamiento farmacológico, lo que evidencia el espectro progresivo de la enfermedad. No se encontró asociación con los antecedentes heredofamiliares.

Nuestro trabajo muestra que existen factores de riesgo asociados a la necesidad del uso del tratamiento farmacológico en mujeres con DMG, sin embargo existe la limitante de un tamaño pequeño de muestra para la evaluación de dichas características con un modelo predictivo. Es importante realizar dicho modelo con el fin de dirigir atención y recursos a una población de mujeres con una forma mas severa de la enfermedad e instaurar medidas

terapéuticas lo mas tempranamente posible

Conclusiones

La presencia del antecedente de diabetes gestacional, IMC pregestacional ≥ 30 kg/m², CTOG ayuno ≥ 105 mg/dL, CTOG-1h ≥ 190 mg/dL y HbA1C $\geq 6\%$ se asociaron con mayor riesgo de tratamiento farmacológico en mujeres mexicanas con DMG.

Bibliografía

1. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:23.
2. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1256S-61S.
3. Reyes-Munoz E, Parra A, Castillo-Mora A, Ortega-Gonzalez C. Effect of the diagnostic criteria of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups on the prevalence of gestational diabetes mellitus in urban Mexican women: a cross-sectional study. *Endocr Pract.* 2012;18:146-51.
4. Group HSCR, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr

U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1991-2002.

5. Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2011; 117: 218-24.

6. Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ. Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow-up research in the Pima Indians. *J Matern Fetal Med.* 2000; 9: 83-8.

7. Alwan N, Tuffnell DJ, West J. Treatments for gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; CD003395.

8. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 193-205.

9. Glueck CJ, Pranikoff J, Aregawi D, Wang P. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008; 89: 625-34.

10. Davidson J. Strategies for improving glycemic control: effective use of glucose monitoring. *Am J Med.* 2005; 118: 27S-32S.

11. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011 Jan;34 Suppl 1:S11-61.

12. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007; 30 Suppl 2: S251-60.

13. Tan YY, Liauw PC, Yeo GS. Using glucose tolerance test results to predict insulin requirement in women with gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1995; 35: 262-6.
14. Tranquilli AL, Pizzichini L, Cingolani F, Garbati E, Ciotti G, Garzetti GG. Prediction of the need for insulin therapy in pregnant women with impaired gestational glucose tolerance (IGGT). *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1996;23: 79-82.
15. Akinci B, Celtik A, Yener S, Yesil S. Is fasting glucose level during oral glucose tolerance test an indicator of the insulin need in gestational diabetes? *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 82: 219-25.
16. Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1998; 21 Suppl 2: B91-8.
17. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan OH, Buhling KJ, Siebert G, Buhner C, et al. A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care.* 2004; 27: 297-302.
18. Svare JA, Hansen BB, Molsted-Pedersen L. Perinatal complications in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80: 899-904.
19. Weng J, Ekelund M, Lehto M, Li H, Ekberg G, Frid A, et al. Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes--associated HLA genotypes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2002; 25: 68-71.
20. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough:

small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 646-53.

21. McFarland MB, Langer O, Conway DL, Berkus MD. Dietary therapy for gestational diabetes: how long is long enough? *Obstet Gynecol.* 1999; 93: 978-82.

22. Gonzalez-Quintero VH, Istwan NB, Rhea DJ, Tudela CM, Flick AA, de la Torre L, et al. Antenatal factors predicting subsequent need for insulin treatment in women with gestational diabetes. *J Womens Health (Larchmt).* 2008; 17: 1183-7.

23. Wong VW, Jalaludin B. Gestational diabetes mellitus: who requires insulin therapy? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011; 51: 432-6.

24. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203: 457 e1-9.