



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

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

**“Riesgo de resultados perinatales adversos en
pacientes con un único valor alterado en la curva de
tolerancia oral a la glucosa”**

Tesis

**Que para obtener el título de subespecialista en:
Medicina Materno Fetal**

PRESENTA

LUIS ALBERTO SERRANO CORONEL

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
DIRECTOR DE TESIS

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
ASESOR DE TESIS

MÉXICO., D.F.

2015





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.

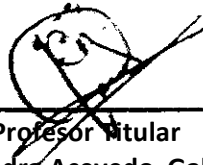
AUTORIZACIÓN DE TESIS

“Riesgo de resultados perinatales adversos en pacientes con un único valor alterado en la curva de tolerancia oral a la glucosa”

TÍTULO DE TESIS



Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez



**Profesor Titular
Dra. Sandra Acevedo Gallegos**



**Director de Tesis y Asesor Metodológico
Dra. Sandra Acevedo Gallegos**

Contenido

Marco teórico y antecedentes.....	3
Planteamiento del problema	5
Preguntas de investigación clínica:.....	7
Hipótesis:	7
Objetivos:	7
Principal.....	7
Objetivos secundarios:	7
Material y métodos:	7
Tamaño de la muestra:	8
CRITERIOS DE SELECCIÓN	9
Criterios de inclusión:	9
Criterios de no inclusión:.....	9
Criterios de exclusión:	9
Variables	9
Variables independiente:.....	9
Variable dependiente:	10
Operacionalización de las variables	10
Curva de tolerancia oral a la glucosa.....	10
Grande para edad gestacional.....	10
Pequeño para edad gestacional	10
Puntaje de apgar	11
Hiperbilirrubinemia neonatal.....	11
Hipoglicemia neonatal	11
Requerimiento de cuidados intensivos neonatal	11
Distocia de hombros	11
Muerte neonatal temprana precoz.....	12
Nivel de hemoglobina glicosilada	12
Índice de masa corporal.....	12
Ganancia de peso durante el embarazo	12
Porcentaje de sobrepeso.....	13
Control glicémico.....	13
Análisis estadístico:	13
Aspectos éticos de la investigación.....	15
Resultados	15

Conclusiones.....	18
Implicaciones para la investigación y recomendaciones para la practica clínica.	20
Conflictos de interes	21
Referencias	22

Marco teórico y antecedentes

La diabetes mellitus gestacional es una condición de intolerancia a los hidratos de carbono con una severidad variable que comienza o es detectada durante el embarazo, siendo una de las complicaciones más frecuentes en el embarazo. En algunos casos la diabetes gestacional se trata de diabetes mellitus tipo 2 que ha sido diagnosticada por primera vez en el embarazo, sin embargo para la mayoría de las pacientes la intolerancia desaparece una vez que se resuelve el embarazo¹.

Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, hecho atribuible en parte a la epidemia paralela de obesidad y de diabetes mellitus tipo 2 que afecta a las mujeres en edad de concebir y a la edad materna avanzada². El Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes³, estudio epidemiológico internacional a gran escala con 25.000 gestantes, demostró que el riesgo de resultados adversos maternos, fetales y neonatales aumentaba de forma lineal a medida que se incrementaba la glucemia materna en las semanas 24 a 28, incluso en rangos que inicialmente se habían considerado normales para la gestación. Además, en los últimos años se ha confirmado que una proporción importante de las mujeres que se diagnosticaban como diabetes gestacional presentaban la diabetes con anterioridad al embarazo (tipo 1 o 2). Estos hallazgos han conducido a un replanteamiento de los criterios diagnósticos.

Después de varias deliberaciones en 2008-2009, la International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)⁴ aprobó un documento de consenso con recomendaciones más estrictas para el diagnóstico de DMG, que contempla también el de diabetes pregestacional. Estos nuevos criterios han sido incorporados en la última guía clínica de la American Diabetes Association publicada en enero de 2012⁵.

Actualmente se encuentran disponibles múltiples métodos de escrutinio y diagnóstico para diabetes gestacional. Ya sea en una fase o en dos fases (consistentes en un tamiz metabólico y la posterior realización de una curva de tolerancia a la glucosa en caso de salir positiva). Actualmente en el instituto se utiliza la realización de una curva de tolerancia oral a la glucosa con una carga de 75 gr de glucosa y medición de niveles de glucosa en sangre periférica al ayuno, 1 hora posprandial y 2 horas posprandiales mismo que fue publicado por la ADA en 2004⁶. Que presenta la ventaja de que al ser una carga de 75 gr las pacientes presentan una mejor tolerancia (disminución de náusea y vómito), así como un gasto menor a que si se utilizara la carga de 100 gr con toma de glucosa a las 3 hrs, además del ayuno 1 hr y 2 hrs posprandial, y la tasa de detección no se altera de manera importante. Aunque la recomendación es de realizarse en la semana 24 a 28 en el instituto se realiza al momento de iniciar el control prenatal debido a la alta prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 sin diagnosticar, que puede ascender hasta un 12% de la población⁷ y sobretodo considerando que un 70-75% de la población tiene factores de riesgo para desarrollar diabetes, es una intervención adecuada ya que de darse el caso de que una paciente sea diagnosticada como diabetes mellitus tipo 2 (o diagnosticada por primera vez en el embarazo) se podrían iniciar intervenciones terapéuticas para mejorar el pronóstico materno fetal, en cambio si retrasáramos el diagnóstico hasta las 24-28 semanas de gestación se retrasaría considerablemente el inicio del tratamiento para estas pacientes lo que pudiera comprometer el pronóstico tanto materno como fetal. Si el resultado de la curva de tolerancia oral a la glucosa en el primer contacto resulta negativa se repite nuevamente en la semana 24-28 de la gestación.

Approach	Criteria*	Fasting mg/dL	1-hour mg/dL	2-hour mg/dL	3-hour mg/dL
Two-Step (100g load)	Carpenter and Coustan	95 (5.3mmol/L)	180 (10.0mmol/L)	155 (8.6mmol/L)	140 (7.8mmol/L)
	NDDG	105 (5.8mmol/L)	190 (10.6mmol/L)	165 (9.2mmol/L)	145 (8.0mmol/L)
	CDA	95 (5.3mmol/L)	191 (10.6mmol/L)	160 (8.9mmol/L)	
One Step (75g load)	WHO	126 (7.0mmol/L)		140 (7.8mmol/L)	
	IADPSG	92 (5.1mmol/L)	180 (10mmol/L)	153 (8.5mmol/L)	

* NDDG = National Diabetes Data Group; CDA = Canadian Diabetes Association; WHO = World Health Organization; IADPSG = International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups.

Ilustración 1 Criterios diagnósticos para diabetes gestacional⁴.

Las complicaciones neonatales de pacientes diabéticas ya se han descrito previamente y estas dependen más del nivel glicémico que del tipo de diabetes⁸.

Se han descrito ampliamente los resultados perinatales adversos asociados a macrosomía como son el trauma obstétrico, hipoglicemia, fractura clavicular, lesiones de plexo braquial, estos representan importantes riesgos tanto para la madre y para el neonato⁹ por lo que de esta forma surgió la importancia de la detección de fetos macrosómicos para brindar un mejor manejo y evitar las complicaciones asociadas.

La vigilancia fetal durante el embarazo es de suma importancia ya que mediante esta podemos determinar el riesgo no solo neonatal sino post natal como se ha documentado en otros estudios tanto para riesgo cardiovascular como resultados perinatales adversos.^{10,11}

La importancia de identificar a las pacientes con este tipo de alteraciones es que se ha descrito recientemente que el pronóstico de los hijos de estas paciente es que presentan con mayor frecuencia de sobrepeso y obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, daño renal, y desarrollo de diabetes mellitus 2, así como un riesgo 8 veces mayor de presentar prediabetes, diabetes o síndrome metabólico^{12,13}.

Dentro de las teorías propuestas se encuentran sobrenutrición fetal asociada a obesidad, una dieta alta en glucosa y ácidos grasos libres causando alteración en el eje adipoinular así como cambios epigenéticos¹⁴. En estos niños las primeras manifestaciones de síndrome metabólico son la hipertensión y la hipertrigliceridemia. Mismos mecanismos que van íntimamente ligados al desarrollo de los órganos y disposición del tejido adiposo que determinará el tamaño de la circunferencia abdominal. También los que nacieron pequeños para la edad gestacional tienen mayores probabilidades de desarrollar diabetes mellitus tipo dos debido a factores epigenéticos^{15,16}.

En la vigilancia de las pacientes diabéticas se ha intentado identificar parámetros como el uso de insulina o la hemoglobina glicosilada. Sin embargo a pesar de que los hijos de pacientes que usan insulina presentan pesos absolutos mayores que las que no usan insulina por sí solo el uso de insulina no se asocia con pesos normales o grandes para la edad gestacional cuando se hace

una regresión lineal. Las pacientes usando insulina tampoco tuvieron una tasa significativa mayor de grandes para la edad gestacional que las que no usan insulina (27% vs. 20%, $p = 0.21$)¹⁷. Sin embargo las diferencias que se han encontrado en cuanto al peso al nacimiento son secundarias al nivel glicémico principalmente y no al uso de insulina.

Planteamiento del problema

El debate acerca de los criterios para el diagnóstico de diabetes gestacional y sobre su manejo ha sido controversial considerando la prevalencia y la incidencia tan diferente en múltiples poblaciones¹⁸ lo que hace difícil establecer un consenso internacional o bien determinar qué criterios serían los más adecuados para la población mexicana.

Un estudio en el Instituto Nacional de Perinatología reportó una prevalencia de diabetes gestacional del 12.9%, la cual aumentaría hasta 30% si se adoptaran los criterios actuales propuestos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA).

Para entender mejor el problema en México, se considera que hay 112,336,538 habitantes y que el 50.8% de ellos son mujeres de las cuales el 24% están en edad reproductiva (15-44 años), produciendo un total de 2,577,214 nacimientos al año. La probabilidad de que estas mujeres presenten algún tipo de diabetes (tipo 1, tipo 2, diabetes gestacional) es mayor al 13% y esta aumentaría al 33-35% si se adoptaran los criterios propuestos por la ADA¹⁹.

Lo que aumentaría considerablemente los costos tanto para las instituciones hospitalarias y para las pacientes, siendo necesarios gastos para la vigilancia glicémica o bien estudios de laboratorio.

Aunque se ha descrito una mayor prevalencia de resultados perinatales adversos en pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional²⁰, que son directamente proporcionales a los niveles séricos de glucosa, los mismos resultados se presentan de manera frecuente en recién nacidos de madres con resultados de curva de tolerancia oral a la glucosa normales²¹, o bien con únicamente un valor alterado.

Sin embargo en el instituto las pacientes que presentan un solo valor de la curva de tolerancia oral a la glucosa se clasifican como: "intolerantes a carbohidratos" y se realiza únicamente una intervención dietética, sin realizar automonitoreo de glucosa u otras intervenciones terapéuticas como se realizaría en una paciente clasificada como diabética gestacional, con la adopción de los criterios de la ADA, la consulta en el servicio de endocrinología se tendría que triplicar para poder darle seguimiento a estas pacientes así como se incrementarían los costos de hospitalización de las pacientes por el solo hecho de haberlas clasificado como tal (costos de monitorización de glucosa hospitalaria, preparación de dieta para diabética, manejo de soluciones, etc), también incrementarían los costos para poder cumplir con el manejo domiciliario de la paciente (comprar lancetas o tiras reactivas así como tener que adquirir un glucometro).

Además de que con la modificación de los criterios de clasificación, el aumento en la incidencia de diabetes gestacional no iría de la mano de un aumento en la incidencia de resultados perinatales adversos²², por lo que nos planteamos la pregunta: si la incidencia de resultados perinatales adversos en pacientes con un solo valor de la curva (intolerancia a carbohidratos) es mayor que en pacientes con una curva de tolerancia a la glucosa normal; y si este incremento ameritaría la vigilancia tan estrecha así como las diversas intervenciones que se realizan en las

diabéticas gestacionales para lograr de disminuir su incidencia. Si este fuera el caso a pesar del incremento en costos nos podríamos plantear la adopción de los nuevos criterios de la ADA en el instituto.

A pesar de que se han descrito importantes riesgos en relación a la obesidad materna^{23,24} y que la tasa de obesidad y sobre peso en México ha aumentado considerablemente en los últimos años²⁵ en el Instituto Nacional de Perinatología se interviene únicamente a las pacientes que presentan una curva de tolerancia oral a la glucosa anormal. Sin embargo no existe aún una prueba capaz de predecir los resultados perinatales adversos independientemente de si las pacientes cuentan con un diagnóstico en la alteración del metabolismo de los carbohidratos. Lo que podría modificar el manejo de las pacientes realizando intervenciones dietéticas o bien médicas. Ya que las alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono durante el embarazo a pesar de no llegar al umbral donde se alteren los valores de la curva de tolerancia oral a la glucosa no significa que estas alteraciones pudieran tener una repercusión en el feto, lo que explicaría por qué se presentan resultados perinatales adversos en pacientes con curva de tolerancia oral a la glucosa normales.

Considerando los puntos anteriores y con el sustento expuesto en el marco teórico proponemos lo siguiente:

Preguntas de investigación clínica:

¿Es mayor la probabilidad de que los hijos de madres con un valor alterado en la curva de tolerancia a la glucosa (clasificadas como intolerantes a carbohidratos) de presentar resultados perinatales adversos comparados con los hijos de madres con curvas de tolerancia oral a la glucosa normales?

Hipótesis:

El riesgo relativo de presentar un resultado perinatal adverso en pacientes con un solo valor de la curva de tolerancia oral a a glucosa es sera igual o mayor a 3 comparado con aquellas que tienen curvas de tolerancia oral a la glucosa normales.

Objetivos:

Principal

Documentar la incidencia de resultados perinatales adversos en pacientes con un solo valor alterado en la curva de tolerancia oral a la glucosa.

Demostrar que la incidencia de resultados perinatales adversos tendra un riesgo relativo de 3 comparada con pacientes con curvas de tolerancia oral a la glucosa.

Objetivos secundarios:

Evaluar si esta asociación, existente o no, esta realacionada con el estado de obesidad de la paciente o con la ganancia de peso neta al final de la gestación.

Material y métodos:

Tipo de estudio de investigación: Observacional

Tipo de diseño de estudio: Cohorte

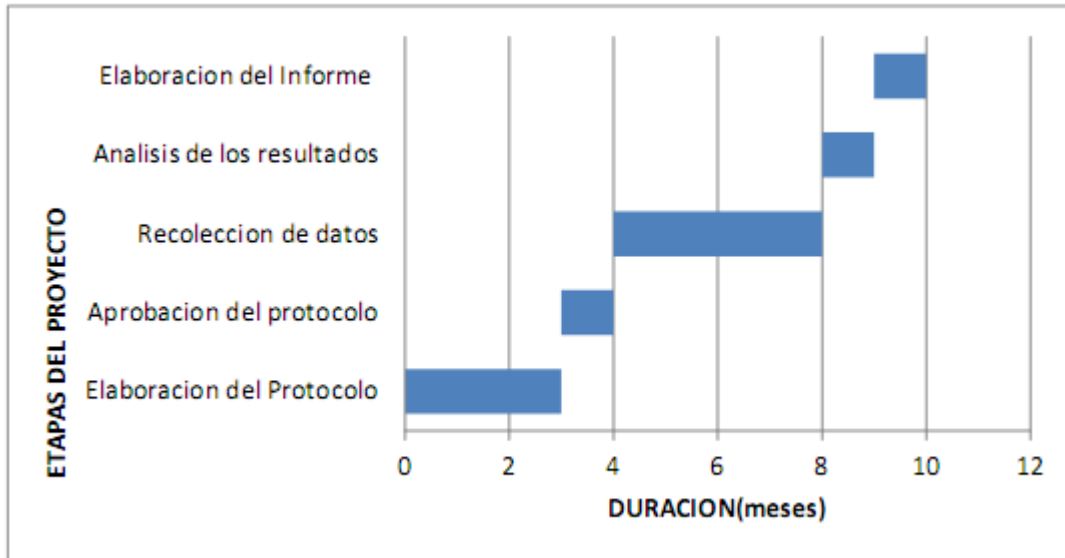
Tipo de estudio por lectura de datos: Retrolectivo

Tipo de estudio por análisis de datos: Analítico

Tipo de estudio por temporalidad: Longitudinal

Duración del estudio: Enero 2012 a diciembre 2012

Cronograma



Muestra del estudio: Estará conformada por todas las pacientes con embarazos únicos que acudieron a su control prenatal y que se les realizó la Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa con 75 gr entre la semana 24 a 28 de gestación en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” y que el embarazo se resolvió en el instituto.

DISEÑO DEL MUESTREO: No probabilístico de tipo casos consecutivos

Tamaño de la muestra:

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la herramienta para el cálculo de muestra disponible en:

<http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=cohortSS&P1=0.057&RR=3&Conf=0.95&Power=0.8>

Para un diseño de cohorte con la menor incidencia de los resultados perinatales a estudiar que es de 5.7% de grandes para la edad gestacional con un riesgo relativo a detectar de 3, con un intervalo de confianza del 95% y un poder del 80%, obtenemos un tamaño de muestra de 119 pacientes por grupo, dandonos un total de 238 pacientes. Se formaran dos grupos el primero de pacientes con curva de tolerancia oral a la glucosa normal, el segundo con pacientes con un solo valor alterado de la curva de tolerancia oral a la glucosa (intolerancia a carbohidratos).

Sample size for a cohort study

Input Values

Expected incidence in unexposed:
Assumed relative risk:
Confidence level:
Power:

This utility calculates the sample size required for a cohort study, with specified levels of confidence and power and cohorts of equal size.

Inputs are the expected incidence in the unexposed cohort, the assumed relative risk, and the desired level of confidence and power for the detection of a significant difference between the two cohorts.

The program outputs the sample size required for the specified inputs. Also output is a summary table of sample sizes for a range of assumed incidence values and relative risks.

Sample size for a Cohort study

Analysed: Mon Apr 14, 2014 @ 14:00

Results

Sample size for specified values

Expected incidence in unexposed	0.057
Assumed relative risk	3
Confidence level	0.95
Power	0.8
Study type	Cohort study
Sample size per group	119
Total sample size (both groups):	238

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Pacientes embarazadas atendidas por el servicio de Obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" que cuenten con curva de tolerancia oral a la glucosa con 75 g entre la semana 24 a 28 de gestación.

Pacientes con embarazos únicos con resolución del parto vía vaginal o cesárea en el Instituto Nacional de Perinatología.

Criterios de no inclusión:

Pacientes con diagnósticos de hipertensión arterial sistémica crónica, Lupus eritematosos sistémico, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, enfermedad renal crónica o con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2.

Criterios de exclusión:

Paciente que no cuenten con expediente completo ya sea materno o neonatal para la recolección de datos.

Pacientes en los cuales se encuentre una cromosomopatía al nacimiento o algún defecto estructural.

Pacientes que presenten dos o mas valores alterados en la curva de tolerancia oral a la glucosa, calificados como diabetes gestacional.

Variables

Variables independiente:

Resultado de la curva de tolerancia a la glucosa medido entre la semana 24 a 28 de gestación.

Variable dependiente:

Desenlaces primarios: Grandes para la edad gestacional, pequeños para edad gestacional.

Desenlaces secundarios: Resultados neonatales: Valoración de APGAR al minuto y a los cinco minutos, distocia de hombros, hiperbilirrubinemia neonatal, hipoglucemia neonatal, días en unidad de cuidados intensivos neonatales, muerte neonatal temprana.

Resultados durante la gestación: Polihidramnios, pérdida gestacional (Obito, aborto).

Variables intercurrentes: Peso pregestacional, Ganancia de peso durante el embarazo, Índice de masa corporal, Control glicémico, niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Operacionalización de las variables

Curva de tolerancia oral a la glucosa

Definición conceptual: es una prueba médica cuyo objetivo es diagnosticar o excluir la diabetes y cuadros metabólicos relacionados, como la resistencia a la insulina.

Definición operacional: Administración de una carga de 75 gr de glucosa vía oral con tres mediciones de niveles séricos de glucosa: en ayuno, 1 hrs posprandial y 2 hrs posprandial. Utilizandose como criterios de normalidad para cada medicion 95 mg/dl, 180 mg/dl y 155 mg/dl respectivamente.

Se clasificara como **Normal** cuando las 3 mediciones se encuentren por debajo de los criterios de normalidad descritos previamente.

Se clasificara como **Intolerancia a carbohidratos** cuando unicamente un valor de las tres mediciones se encuentre por arriba de los criterios de normalidad establecidos.

Se clasificara como **Diabetes gestacional** cuando se identifiquen dos o mas valores por arriba de los criterios de normalidad establecidos y seran excluidas del estudio.

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Nivel de Medición: mg/dl.

Grande para edad gestacional

Definición conceptual: Peso fetal por arriba del percentil 90 para la edad gestacional

Definición operacional: Peso fetal por arriba del percentil 90 para edad gestacional y sexo fetal de acuerdo a las tablas reportadas por Flores- Martínez²⁶

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Nivel de Medición: Nominal Presente o ausente

Pequeño para edad gestacional

Definición conceptual: Peso fetal por debajo del percentil 10 para la edad gestacional

Definición operacional: Peso fetal por debajo del percentil 10 para edad gestacional y sexo fetal de acuerdo a las tablas reportadas por Flores- Martínez²⁶

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Nivel de Medición: Nominal Presente o ausente

Puntaje de apgar

Definición conceptual: Es un método para evaluar la condición al nacimiento relacionada a la capacidad de adaptación del neonato al medio

Definición operacional: Es un método para evaluar la condición al nacimiento y la respuesta del recién nacido a la reanimación, con un puntaje de 0 a 10, que se aplica al minuto y cinco minutos de vida²⁷.

Tipo de variable: Cuantitativa estratificada

Nivel de Medición: 7-10 Vigoroso, condición satisfactoria, 4-6 Depresión leve, < 0= 3 Depresión grave

Hiperbilirrubinemia neonatal

Definición conceptual: Coloración amarilla de piel y mucosa por incremento de bilirrubina sérica

Definición operacional: tratamiento con fototerapia después del nacimiento, o un nivel de bilirrubina >20 mg por decilitro (342 mol por litro) o más.

Tipo de variable: Cualitativa

Nivel de Medición: Nominal Presente o ausente

Hipoglicemia neonatal

Definición conceptual: Disminución de la glucosa sérica

Definición operacional: La Organización Mundial de la Salud establece que <2.6mmol/L (47mg/dL) son diagnósticas de hipoglucemia neonatal

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de Medición: Nominal Presente o ausente

Requerimiento de cuidados intensivos neonatal

Definición conceptual: Admisión a cualquier tipo de unidad de cuidados más intensivos que los cuidados del recién nacido.

Definición operacional: Admisión a cualquier tipo de unidad de cuidados más intensivos que los cuidados del recién nacido y dura más de 24 horas o la muerte del bebé o el traslado a otro hospital normal

Tipo de variable: Cualitativa

Nivel de Medición: Nominal Presente o ausente

Distocia de hombros

Definición conceptual: Retención de hombros de después de la salida de la cabeza fetal.

Definición operacional: Retención de hombros de después de la salida de la cabeza fetal durante la fase de expulsivo

Tipo de variable: Cualitativa

Nivel de Medición: Nominal Presente o ausente

Muerte neonatal temprana precoz

Definición conceptual: Es la defunción de todo nacido vivo antes de los siete días de vida.

Definición operacional: Es la defunción de todo nacido vivo antes de los siete días de vida.

Tipo de variable: Cualitativa

Nivel de Medición: Nominal Presente o ausente

Nivel de hemoglobina glicosilada

Definición conceptual: heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con glúcidos unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4.

Definición operacional: Medición del porcentaje de hemoglobina glicosilada en una muestra de sangre periférica, realizada en el laboratorio de endocrinología del Instituto Nacional de Perinatología siguiendo la técnica standarizada documentada por el “National Glycohemoglobin Standarization Program”, reportada en %.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Nivel de Medición: %

Índice de masa corporal

Definición conceptual: medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo ideada por el estadístico belga Adolphe Quetelet.

Definición operacional: Se calcula según la expresión matemática: $IMA = \text{masa} / \text{estatura}^2$. Donde la masa o peso se expresa en kilogramos y la estatura en metros, siendo la unidad de medida del IMC kg/m^2 .

Se tomara en cuenta para el cálculo el peso y la talla reportados en la primer consulta al iniciar el control gestacional documentados en el expediente.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de Medición: kg/m^2 .

Ganancia de peso durante el embarazo

Definición conceptual: diferencia de peso entre el peso al final de la gestación y el peso antes de la gestacion.

Definición operacional: Se calcula según la expresión matemática: $\text{ganancia de peso} = \text{peso al final del embarazo} - \text{peso antes del embarazo}$.

Se tomara en cuenta para el cálculo el último peso reportado en el expediente al cual se le restara el primer peso documentado en el expediente al inicio del control prenatal o bien en la

última consulta antes de haber iniciado el control (pregestacional) en el caso de las pacientes que ya acudían al instituto a las distintas clínicas según sea el caso (clínica de infertilidad, clínica de pérdida gestacional recurrente, clínica de ginecología).

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de Medición: kg

Porcentaje de sobrepeso

Definición conceptual: es el exceso de peso de acuerdo a la edad gestacional del embarazo expresado en porcentaje.

Definición operacional: Es el peso total de la paciente sobre el peso ideal de acuerdo a las semanas de gestación y estatura expresado en porcentaje (Se considera como porcentaje de sobrepeso el valor que excede la unidad). De acuerdo a la técnica descrita en la norma INPer 2003. Tomado a partir de la primer consulta del control prenatal.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Nivel de Medición: %

Control glicémico

Definición conceptual: Todas las medidas que facilitan mantener los valores de glucemia dentro de los límites de la normalidad.

Definición operacional: Se definirá como control glicémico a las pacientes que con las distintas intervenciones terapéuticas alcancen las metas de niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada según la ADA (HbA1c <6, HGT preprandial 66-90 mg/dl, HGT 1 hr Postprandial 100-129 mg/dl), no hayan requerido de hospitalizaciones por niveles elevados de glucosa en sangre periférica, o bien si no se cuenta con las pruebas de laboratorio que el servicio de endocrinología lo refiera así en las notas del expediente posterior a la evaluación del automonitoreo de la paciente.

Tipo de variable: Cualitativa

Nivel de Medición: Nominal Presente o ausente

Análisis estadístico:

Se empleará estadística descriptiva para variables cuantitativas: medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y para variables cualitativas se empleó tabla de frecuencias absolutas, porcentuales y acumuladas con gráficas.

Posteriormente se hará un análisis comparando la incidencia de resultados perinatales adversos en los grupos de pacientes con un valor alterado en la curva tolerancia oral a la glucosa contra las pacientes con curva normal.

Para el análisis de la relación entre resultados perinatales adversos de las pacientes con diagnóstico de intolerancia a carbohidratos, o clasificadas como normales se calcularán riesgos relativos para cada uno de los resultados perinatales adversos, utilizando la herramienta disponible en: http://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

Relative risk

Exposed group

Number with positive (bad) outcome: a=

Number with negative (good) outcome: b=

Control group

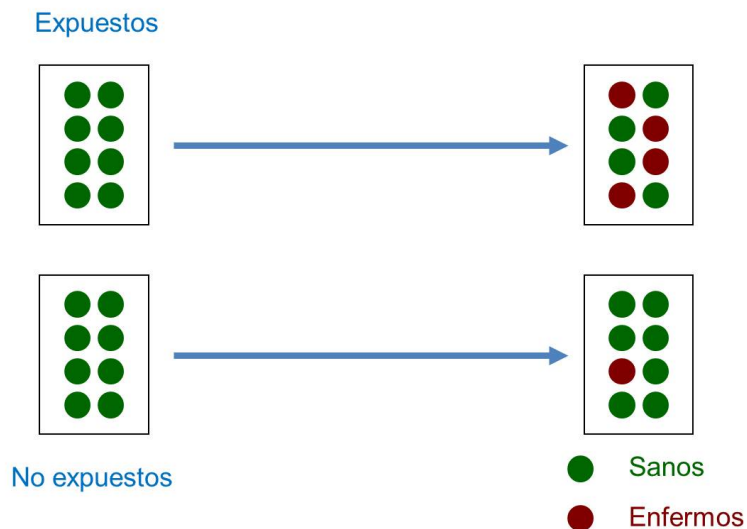
Number with positive (bad) outcome: c=

Number with negative (good) outcome: d=

The relative risk is the ratio of the proportions of cases having a positive outcome in two groups.

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

El esquema del análisis se representa de la siguiente manera:



Donde los expuestos y no expuestos se refiere a los recién nacidos que estuvieron expuestos a una madre con diagnóstico de intolerancia a los carbohidratos y los no expuestos son los hijos de madres con curvas de tolerancia oral a la glucosa normales. Se consideraran sanos o enfermos si presentan el resultado perinatal adverso que estamos estudiando por ejemplo: grandes para la edad gestacional.

Se realizará el mismo procedimiento con los distintos resultados primarios y resultados secundarios establecidos previamente.

También se calcularán las razones de momios para cada uno de los resultados perinatales utilizando la herramienta disponible en: http://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php

Odds ratio

Cases with positive (bad) outcome

Number in exposed group: a=

Number in control group: c=

Cases with negative (good) outcome

Number in exposed group: b=

Number in control group: d=

The odds ratio is the ratio of the odds of the outcome in the two groups.

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Aspectos éticos de la investigación

El desarrollo del presente trabajo de investigación, atiende a los aspectos éticos que garantizan la privacidad, dignidad y bienestar del sujeto a investigación, ya que no conlleva riesgo alguno para el paciente de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, y de acuerdo al artículo 17 de éste mismo título, es considerado UNA INVESTIGACIÓN SIN RIESGO (Categoría I), por ser una investigación sin riesgo, ya que en esta solo se manejan documentos con enfoque retrolectivo y no se hará ninguna intervención. Los procedimientos propuestos en la presente investigación, están de acuerdo con las normas éticas, con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y con la declaración de Helsinki de 1875 enmendadas en 1989, y con los códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación.

Resultados

Se reclutaron en total 267 pacientes de las cuales 138 (51.7%) tuvieron una curva de tolerancia oral a la glucosa normal y 129 (48.3%) correspondieron a pacientes con un unico valor alterado (Tabla 1). Fueron descartados durante el proceso de selección 54 pacientes por haber cumplido con algún criterio de exclusión o de no inclusión (no se reclutarón).

Tabla 1. Muestra de estudio.

Diagnóstico de Curva de tolerancia a la glucosa	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
ICHOS	129	48,3	48,3

SANA	138	51,7	100,0
Total	267	100,0	

Dentro de las pacientes con curva de tolerancia oral a la glucosa con único valor alterado, se documento que en 121 casos recibieron orientación dietética y que 27 de ellas fueron intervenidas con metformina ya fuera para control glicémico o bien se había iniciado en la clínica de infertilidad por haberse documentado resistencia a la insulina previo a la gestación. En el grupo de sanas solo se documento que recibieran orientación dietética 15 pacientes y 5 pacientes recibieron tratamiento con metformina la cual había sido iniciada previa al embarazo.

Las características de la población se describen en la tabla 2.

Tabla 2 Características demográficas

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS					
	No. Pacientes	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Edad materna	267	15	43	31.80	5.963
Semanas de gestación al ingreso	267	4	28	14.39	5.15
Peso	267	45	124	71.80	12.75
Talla	267	1.41	1.78	1.56	0.06
Índice de masa corporal Pregestacional/Ingreso	267	18.74	52.02	29.29	4.82
Porcentaje de Sobrepeso	267	-19.62	115	22.79	19.63
Semanas de gestación a la resolución	267	15	41	37.71	3.60
Peso al final del embarazo	267	41	123	78.25	12.72
Ganancia de peso	267	-18	34	6.46	6.34
Semanas de control	267	5	33	23.22	5.85
Peso al nacer	261	693	4636	3199.41	665.169

La vía de resolución al nacimiento fue por cesarea en 229 casos, vía vaginal en 38 casos y se presentaron 6 pérdidas gestacionales de las cuales una correspondió a un parto inmaduro de 25 semanas, 1 muerte fetal (de 22 semanas) y el resto a abortos de segundo trimestre (4 casos).

En los nacimientos vivos hubo una incidencia de parto pretermino del 14.2% (38 casos) de los cuales 5 casos se resolvieron por vía vaginal y el resto por vía abdominal (33 casos). No se hizo ningún análisis relacionada a las indicaciones de las cesareas.

No se reportaron muertes neonatales tempranas en ninguno de los dos grupos, ni se documento la presencia de distocia de hombros.

Se reporto una incidencia de macrosomia del 9.7% (26 casos), de grande para edad gestacional de acuerdo a las tablas que usamos como referencia publicadas por el IMSS del 28.1% (75 casos), de grande para la edad gestacional de acuerdo a las tablas que se usan actualmente en el instituto por el servicio de neonatología del 9.7% (26 casos). Asi mismo se reporto una incidencia para pequeño para la edad gestacional de acuerdo a las tablas del servicio de neonatología del 7.9% (21 casos). Una incidencia de acuerdo a las tablas del IMSS del 8.2% (22 casos).

Se compararon las medias de los valores de glucosa en ayuno, a la hora y a las dos horas, y la distribución la cual se presenta en la tabla siguiente:

Tabla 3 Comparación de valores de glucosa en la curva de tolerancia oral

COMPARACIÓN DE MEDIAS				
Diagnostico con CTOG		1er Valor	2do valor	3er valor
ICHOS	Media	86.19	170.64	139.40
	Número de pacientes	129	129	129
	Desviación típica	9.72	25.82	22.47
SANAS	Media	78.29	134.88	110.82
	Número de pacientes	138	138	138
	Desviación típica	7.15	26.48	22.45
TOTAL	Media	82.10	152.16	124.63
	Número de pacientes	267	267	267
	Desviación típica	9.35	31.66	26.59

Se calcularon los riesgos relativos para los distintos resultados perinatales para un intervalo de confianza del 95%, tomando como significativo un valor de P menor al 0.05. También se hicieron tablas de contingencia con el calculo de Chi² (Tabla 3).

Tabla 4 Riesgos Relativos para Intolerancia a carbohidratos comparado con pacientes sanas.

Resultado perinatal	RR	IC – 95%	P	Chi ²
Cesarea	1.024	0.9289 - 1.1290	P < 0.0001	0.227
Perdida gestacional	2.1395	0.3986 - 11.4838	P = 0.3750	0.828
Macrosomia	0.1419	0.0437 - 0.4611	P = 0.0012	15.293
Grande para edad gestacional INPer	0.5476	0.2463 - 1.2170	P = 0.1394	3.393
Grande para edad gestacional INPer	0.4516	0.2927 - 0.6969	P = 0.0003	14.52.6
Preeclampsia	1.7680	0.7582 - 4.122	P = 0.1871	1.797
Pretermino	1.6683	0.9124 - 3.0503	P = 0.0965	2.844
Polihidramnios	2.4480	0.7732 - 7.7506	P = 0.1279	2.496
Malformaciones	2.1760	0.1997 - 23.7047	P = 0.5234	0.429
Peso bajo para edad gestacional INPer	2.1760	0.9078 - 5.2158	P = 0.0813	3.225
Peso bajo para edad gestacional IMSS	2.9013	1.1722 - 7.1813	P = 0.0212*	5.938
Hipoglicemia	2.0400	0.8958 - 4.6457	P = 0.0895	3.034

neonatal				
Hiperbilirrubinemia	1.0887	0.3606 - 3.2872	P = 0.8802	0.023
Ingreso a UCIN	1.7730	1.1731 - 2.6798	P = 0.0066*	7.747

Igualmente se calcularon los Odds ratios con un intervalo de confianza del 95%, considerando como significativo un valor de P menor a 0.05.

Tabla 5 Odds Ratios para Intolerancia a carbohidratos comparado con pacientes sanas

Resultado perinatal	OR	IC – 95%	P	Chi ²
Cesarea	1.1825	0.5931 - 2.3575	P = 0.6339	0.227
Perdida gestacional	2.1760	0.3917 - 12.0876	P = 0.3742	0.828
Macrosomia	0.1208	0.0353 - 0.4134	P = 0.0008*	15.293
Grande para edad gestacional INPer	0.4482	0.1876 - 1.0712	P = 0.0710	3.393
Grande para edad gestacional INPer	0.3345	0.1882 - 0.5945	P = 0.0002*	14.526
Preeclampsia	1.8571	0.7427 - 4.6440	P = 0.1856	1.797
Pretermino	1.8190	0.9016 - 3.6696	P = 0.0948	2.844
Polihidramnios	2.5603	0.7681 - 8.5342	P = 0.1259	2.496
Malformaciones	2.1951	0.1966 - 24.5114	P = 0.5230	0.429
Peso bajo para edad gestacional INPer	2.3243	0.9060 - 5.9629	P = 0.0793	3.225
Peso bajo para edad gestacional IMSS	3.1804	1.2030 - 8.4082	P = 0.0197	5.938
Hipoglicemia neonatal	2.1818	0.8914 - 5.3403	P = 0.0876	3.034
Hiperbilirrubinemia	1.0932	0.3431 - 3.4832	P = 0.8802	0.023
Ingreso a UCIN	2.1930	1.2541 - 3.8346	P = 0.0059	7.747

Por ultimo se calculo el riesgo relativo de un porcentaje de sobrepeso mayor o igual a 25% para desarrollar intolerancia a los carbohidratos:

RR: 1.3416 (IC 95% 1.0514 - 1.7119) P = 0.0181*

Y el riesgo relativo de un IMC mayor o igual a 25 al momento del inicio del control prenatal

RR: 1.6066 (IC 95% 1.0872 - 2.3742) P = 0.0173*

Se calculo el riesgo relativo de desarrollar intolerancia a carbohidratos con un IMC mayor o igual a 30 al inicio del control prenatal:

RR: 1.2214 (IC 95% 0.9552 - 1.5619) P = 0.1108

Conclusiones

Nuestro estudio no logro comprobar la hipotesis que nos habiamos planteado en un principio de identificar una diferencia en el riesgo relativo mayor o igual a 3. Sin embargo se logro

identificar una diferencia significativa en el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales y para pequeño para edad gestacional de acuerdo a las tablas publicadas por Flores²⁶.

La diferencia en pequeños para la edad gestacional podría ser explicada por la exposición al tratamiento con metformina puesto que se ha documentado que en pacientes que ya se encontraban tomando metformina previo a la gestación (en casos de resistencia a la insulina en el abordaje de infertilidad) hay una discreta elevación en los pequeños para la edad gestacional. Sin embargo no hubo una diferencia significativa cuando para la clasificación por peso al nacimiento se utilizan las tablas de crecimiento que se utilizan actualmente en el INPer, por lo que a pesar de ser una diferencia estadísticamente significativa no es una diferencia clínicamente significativa.

La intervención de orientación dietética e incluso el uso de metformina en pacientes intolerantes a carbohidratos están justificados puesto que existe una diferencia en los niveles de glucosa observados entre las madres diabéticas en comparación con las intolerantes a carbohidratos que oscilan entre 8 mg/dl para la glucosa en ayuno, 34 mg/dl a la hora y de 30 mg/dl a las dos horas. Lo que conlleva a un incremento en el riesgo de resultados perinatales adversos secundario a niveles glicémicos mayores.

Se identificó una diferencia significativa en el ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales, sin embargo las indicaciones de ingreso fueron diversas siendo las más frecuentes la taquipnea respiratoria del recién nacido y el ingreso para control metabólico (lo cual es propiciado por el diagnóstico de intolerancia a carbohidratos); además no se hizo distinción entre el ingreso a UCIN o a UCIREN. No obstante esta diferencia ofrece nuevas líneas de investigación para determinar si es meritoria la vigilancia en servicios como UCIREN para los hijos de madres intolerantes a carbohidratos o se tendría que establecer algún criterio clínico para determinar que neonatos requieren mayor vigilancia y cuáles no en el caso de que no hubiera ninguna indicación de ingreso a la unidad de cuidados intensivos más que el antecedente de ser hijo de madre intolerante a carbohidratos. También obliga al análisis costo beneficio para la optimización de recursos del hospital. Por lo que valdría la pena explorar un seguimiento a mayor plazo de los recién nacidos hijos de madres intolerantes y compararlos con los hijos de madres con curva de tolerancia oral a la glucosa normal.

Se observó también una disminución en la incidencia de macrosomía neonatal y grandes para la edad gestacional en las pacientes intolerantes comparadas con las sanas. Aunque esto solo sucedió en los cálculos de razones de momios, sin embargo cuando se hicieron las tablas de contingencia y se aplicó la prueba de χ^2 no se identificó diferencia significativa alguna. También influye en este caso los criterios de exclusión y no inclusión puesto que se descartaron las pacientes que tienen un mayor riesgo de presentar una alteración en el crecimiento y al no ser incluidas como parte de la muestra se podrían sesgar las tasas tanto de macrosomía o grande para edad gestacional o bien de pequeños para la edad gestacional.

Existe un aumento significativo en la probabilidad de ser clasificada como intolerante a carbohidratos si se tiene un porcentaje de sobrepeso mayor o igual al 25% al momento del inicio del control prenatal. La ventaja de este tipo de evaluación en la paciente embarazada es que considera las semanas de gestación a diferencia del índice de masa corporal que no es el parámetro ideal puesto que no considera la ganancia normal durante las distintas etapas de gestación. Por lo que al identificar a una paciente con un porcentaje de sobrepeso mayor o

igual a 25% podría estar justificada la orientación dietética y no esperar a tener un resultado de la curva. Con la consecuente ventaja de que se podría disminuir la incidencia de intolerantes a carbohidratos, sin exponer a un recién nacido a un ingreso a cualquiera de las unidades de cuidados intensivos neonatales o del recién nacido; sin que esto significa un peor pronóstico neonatal pero en cambio sí podría traer de la mano un incremento en los costos de hospitalización tanto institucionales como para el paciente.

Se identificó un riesgo relativo significativo para un IMC mayor o igual a 25, sin embargo con un IMC mayor o igual a 30 no se identifica esta diferencia, por lo que no consideramos que sea un factor de riesgo adecuado para indicar algún tipo de intervención.

Dentro de las deficiencias del estudio identificamos primeramente su carácter retrolectivo que limita el control de variables intercurrentes. Por otro lado tampoco permite controlar algunas variables como las semanas a las que se realizó la curva o bien el momento en que se inicia el control prenatal en el instituto. La determinación de hemoglobina glicosilada, glucosa posprandial así como la evaluación del automonitoreo no se realizó en todas las pacientes, ni a la misma edad gestacional, lo que limitó la evaluación de los mismos. A pesar de que se alcanzó el número de muestra calculado valdría la pena aumentar el mismo para lograr identificar diferencias para riesgos relativos menores a 3.

Otro defecto importante es que el seguimiento neonatal es por periodos de tiempo muy cortos o bien prácticamente inmediatos al momento del nacimiento. Lo que pudiera suponer erróneamente que no hay diferencias en la presencia de resultados perinatales adversos, cuando realmente las manifestaciones de haber sido expuesto a un nivel de glucosa más alto (aun que solo se trate de un valor en la curva de tolerancia a la glucosa) no se presentan en el periodo neonatal inmediato sino hasta varios años después. Dentro de toda la gama de alteraciones metabólicas es importante recordar que la elevación de los niveles de glucosa no es el único indicador de una alteración en el metabolismo y que incluso podría considerarse solo la punta del iceberg, por lo que no significa que un feto no esté expuesto a un ambiente hostil y que las manifestaciones de esto se presenten, como ya se mencionó, años después. Considerando que México sufre de una epidemia de obesidad y alteraciones metabólicas cuyo origen es muy complejo y diverso que va desde condiciones sociales, económicas, culturales y políticas, sería un error subestimar el papel que el periodo prenatal juega para el desarrollo de todas las complicaciones metabólicas y cardiovasculares a largo plazo.

Por último identificamos un defecto en la documentación del expediente puesto que en algunas intervenciones no se da el seguimiento o bien el manejo homogéneo, en la mayoría de los casos pudimos documentar que se aplica la intervención de orientación dietética pero en algunos casos no pudimos documentar el apego a la misma.

Implicaciones para la investigación y recomendaciones para la práctica clínica.

Con el estudio no es posible emitir recomendaciones para la práctica clínica por el momento. Sin embargo podríamos sugerir que se evaluara intervenir con orientación dietética a las pacientes con un porcentaje de sobrepeso igual o mayor a 25% puesto que encontramos un riesgo significativo para el desarrollo de intolerancia a carbohidratos. Y evaluar la eficacia de

la intervención para la disminución de la incidencia de curvas de tolerancia anormales y de resultados perinatales adversos.

Sugerimos que el estudio de las alteraciones metabólicas no se limite únicamente a la glucosa como marcador. Valdría la pena medir marcadores de síndrome metabólico previo al embarazo (en pacientes de la clínica de infertilidad por ejemplo), y durante la gestación además de buscar marcadores en el recién nacido (resistencias a la insulina, perfil lipídico, por ejemplo), sin limitarse al estudio de resultados perinatales inmediatos, y hacer una evaluación posterior al embarazo incluso. Puesto que partimos de que en el caso de la diabetes gestacional incluso de la diabetes en general no existe un Gold Estándar ideal y que esto acarrea muchas deficiencias tanto diagnósticas como terapéuticas. No podemos limitar la investigación ni la práctica clínica a tratar únicamente valores de glucosa, y no debemos perder de vista que se tiene que estudiar e intervenir pacientes con sus circunstancias y sus características clínicas, si se limita el análisis y el abordaje únicamente a los resultados de la curva de glucosa independientemente de los criterios que se apliquen podríamos subestimar gravemente el panorama clínico real al que se enfrentan las embarazadas mexicanas, arrastrándonos involuntariamente a una mala práctica médica, lo cual podría traer consecuencias de dimensiones catastróficas.

Dentro de lo que podríamos sugerir como modificación de las prácticas institucionales es desarrollar un mecanismo para poder tener un seguimiento a largo plazo de los recién nacidos en el instituto para poder investigar a fondo las consecuencias de estas alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.

Conflictos de interés

Los autores no presentarán ningún conflicto de interés para la realización de este protocolo.

Referencias

- ¹ Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, Minkoff HL, Poindexter B, Prosser LA, Sawaya GF, Scott JR, Silver RM, Smith L, Thomas A, Tita AT. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements*. 2013 Mar 6;29(1):1-31.
- ² Juana A. Flores Le-Roux, David Benaiges Boix, Juan Pedro-Botet, Diabetes mellitus gestacional: importancia del control glucémico intraparto, *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, Volume 25, Issue 4, September–October 2013, Pages 175-181
- ³ Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al., HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1991-2002.
- ⁴ International Association of Diabetes, Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33:676-82.
- ⁵ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S11-63.
- ⁶ American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27 Suppl 1:S88-90.
- ⁷ Juan A. Rull, Carlos A. Aguilar-Salinas, Rosalba Rojas, Juan Manuel Rios-Torres, Francisco J. Gómez-Pérez, Gustavo Olaiz, Epidemiology of Type 2 Diabetes in Mexico, *Archives of Medical Research*, Volume 36, Issue 3, May–June 2005, Pages 188-196
- ⁸ Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 2008;337:a1680
- ⁹ Murguía-González A, Hernández-Herrera RJ, Nava-Bermea M. [Risk factors of birth obstetric trauma]. *Ginecol Obstet Mex*. 2013 Jun;81(6):297-303.
- ¹⁰ Ensenauer R, Chmitorz A, Riedel C, Fenske N, Hauner H, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R. Effects of suboptimal or excessive gestational weight gain on childhood overweight and abdominal adiposity: results from a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Apr;37(4):505-12.
- ¹¹ Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, Bhattacharya S, McNeill G, Hannaford PC, Sarwar N, Lee AJ, Bhattacharya S, Norman JE. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ*. 2013 Aug 13;347:f4539.
- ¹² Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *Int J Gyn Obst*. 2009;104(Suppl):S25–S26.
- ¹³ Clausen TD, Mathuiesen ER, Hansen T, et al. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2464–2470.
- ¹⁴ Dabelea D, Crume T. Maternal environment and the transgenerational cycle of obesity and diabetes. *Diabetes*. 2011;60:1849–1855.
- ¹⁵ Wang X, Liang L, Junfen FU, et al. Metabolic syndrome in obese children born large for gestational age. *Indian J Pediatr*. 2007;74:561–565.
- ¹⁶ Vaag A, Jensen CB, Poulsen P, et al. Metabolic aspects of insulin resistance in individuals born small for gestational age. *Horm Res*. 2006;65(Suppl 3):137–143.
- ¹⁷ Neff KJ, Walsh C, Kinsley B, Daly S. Serial fetal abdominal circumference measurements in predicting normal birth weight in gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Aug;170(1):106-10.
- ¹⁸ Benhalima K, Van Crombrugge P, Hanssens M, Devlieger R, Verhaeghe J, Mathieu C. Gestational diabetes: overview of the new consensus screening strategy and diagnostic criteria. *Acta Clin Belg*. 2012 Jul-Aug;67(4):255-61.
- ¹⁹ Ramírez-Torres MA. The importance of gestational diabetes beyond pregnancy. *Nutr Rev*. 2013 Oct;71 Suppl 1:S37-41.

-
- ²⁰ Wang Z, Kanguru L, Hussein J, Fitzmaurice A, Ritchie K. Incidence of adverse outcomes associated with gestational diabetes mellitus in low- and middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 Apr;121(1):14-9.
- ²¹ Forsbach G, Contreras-Soto JJ, Fong G, Flores G, Moreno O. Prevalence of gestational diabetes and macrosomic newborns in a Mexican population. *Diabetes Care.* 1988 Mar;11(3):235-8.
- ²² Reyes-Muñoz E, Parra A, Castillo-Mora A, Ortega-González 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 Mar-Apr;18(2):146-51
- ²³ Scott-Pillai R, Spence D, Cardwell CR, Hunter A, Holmes VA. The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: a retrospective study in a UK obstetric population, 2004-2011. *BJOG.* 2013 Jul;120(8):932-9.
- ²⁴ Oteng-Ntim E, Kopeika J, Seed P, Wandiembe S, Doyle P. Impact of obesity on pregnancy outcome in different ethnic groups: calculating population attributable fractions. *PLoS One.* 2013;8(1):e53749.
- ²⁵ Barrera-Cruz A, Rodríguez-González A, Molina-Ayala MA. [The current state of obesity in Mexico]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013 May-Jun;51(3):292-9.
- ²⁶ Flores-Huerta S, Martínez-Salgado H. Peso al nacer de los niños y niñas derechohabientes del Instituto Mexicano del seguro social *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(1):30-39.
- ²⁷ Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg.* 1953;32:260-267