

112424



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL REGIONAL LICENCIADO ADOLFO LÓPEZ MATEOS
SERVICIO DE PERINATOLOGÍA
I.S.S.S.T.E.

MODIFICACIÓN DEL PUNTO DE CORTE EN PRUEBA DE
TAMIZAJE PARA DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
E S P E C I A L I S T A E N
M E D I C I N A M A T E R N O F E T A L
P R E S E N T A :
D R A . M A R Í A G U A D A L U P E S Y H O M A R A
R O D R Í G U E Z G O N Z Á L E Z Z

ASESOR DE TESIS:
DR. EDUARDO MEJÍA ISLAS
PROFESOR TITULAR DE LA UNAM
DE MEDICINA MATERNO FETAL



ISSSTE

MÉXICO, D.F.

2005

0349993



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

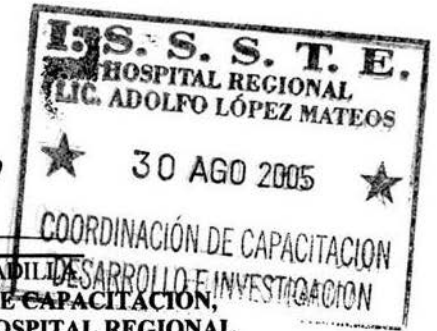
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

FIRMAS



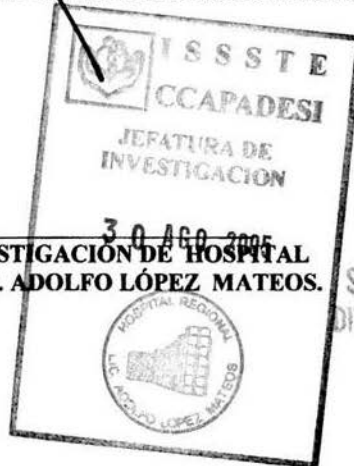
DR. SERGIO B. BARRAGÁN PADILLA
COORDINADOR DEL DEPARTAMENTO DE CAPACITACION,
DESARROLLO E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL REGIONAL
LICENCIADO ADOLFO LÓPEZ MATEOS.



DR. SERGIO PÉREZ ARAUZ
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS



DR. OSCAR A. TREJO SOLÓRZANO.
COORDINADOR DEL SERVICIO DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL
HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS.



JEFE DE INVESTIGACIÓN DE HOSPITAL
REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS.




SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADUADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.


FIRMAS




DR. EDUARDO ERNESTO MEJÍA ISLAS.
VOCAL DE INVESTIGACIÓN DEL
HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS.



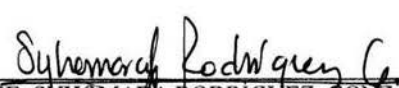
DR. EDUARDO ERNESTO MEJÍA ISLAS.
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA MATERNOFETAL
DEL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS.



DR. EDUARDO ERNESTO MEJÍA ISLAS.
PROFESOR TITULAR DEL POSGRADO EN
MEDICINA MATERNO-FETAL DEL HOSPITAL
REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS.



DR. EDUARDO ERNESTO MEJÍA ISLAS.
ASESOR DE TESIS DE POSGRADO EN
MEDICINA MATERNO-FETAL.



DRA. MA. GPE. SYHOMARA RODRIGUEZ GONZALEZ.
ALUMNO DE POSGRADO EN MEDICINA MATERNO-FETAL.

INDICE:

	Página:
--Dedicatoria-----	1
--Resumen en español-----	2
--Resumen en inglés-----	3
--Introducción-----	4
--Marco Teórico-----	5
--Antecedentes-----	5
--Marco metodológico-----	18
--Problema-----	19
--Hipótesis-----	19
--Objetivo General-----	19
--Objetivos Específicos-----	19
--Justificación-----	20
--Criterios de inclusión-----	20
--Criterios de exclusión-----	20
--Recursos-----	20
--Descripción de la investigación-----	21
--Resultados-----	22
--Gráfica No 1-----	24
--Gráfica No 2-----	25
--Análisis de los Resultados-----	26
--Conclusiones-----	26
--Bibliografía-----	27

**DEDICO ÉSTA TESIS
PRIMERAMENTE A DIOS,
PORQUE GRACIAS A ÉL EXISTO,
HA PERMITIDO QUE CONTINÚE
MI FORMACIÓN PERSONAL Y ACADÉMICA,
Y PORQUE ME HA RODEADO DE PERSONAS
MARAVILLOSAS QUE EN TODO MOMENTO
ME HAN APOYADO;
DESDE MI ESPOSO,
QUE CON SU AMOR Y COMPRENSIÓN,
TAN CERCANOS ME HA PERMITIDO
LOGRAR MIS METAS,
MIS PADRES, MIS HERMANAS,
MI MAESTRO Y AMIGO,
MIS COMPAÑEROS INICIALMENTE
ACTUALMENTE AMIGOS, Y
CÓMO OLVIDAR MENCIONAR A
AQUELLAS MUJERES QUE SIN PROPONÉRSELO
HAN SIDO LIBROS ABIERTOS PARA CADA UNO
DE NOSOTROS.**

RESUMEN

MODIFICACION DEL PUNTO DE CORTE EN PRUEBA DE TAMIZAJE PARA DIAGNOSTICO DE DIABETES GESTACIONAL

Realizado por la Dra. María Guadalupe Syhomara Rodríguez González.
Servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos"
México – Distrito Federal.

El panorama actual para la gestante diabética ha mejorado notablemente, ya que hasta antes del descubrimiento de la insulina era muy difícil que una mujer diabética lograra embarazarse, y cuando esto sucedía, la mortalidad materna era muy alta, pues llegó a alcanzar cifras de un 45 a 65%. Aun así, hoy por hoy existe morbilidad perinatal a nivel mundial por la diabetes (2 a 5%) y las malformaciones congénitas en hijos de madres diabéticas son de dos a tres veces más frecuentes que en la población general.

La prueba de tamizaje consiste en la administración oral de 50g de glucosa y toma de una muestra de sangre 1 hora después para determinar los niveles de glucosa en plasma. No requiere de preparación y se puede efectuar a cualquier hora del día sin importar el ayuno.

La sensibilidad de la prueba de detección es de aproximadamente 80% y su especificidad del 90%. La sensibilidad aumenta si la prueba se realiza en ayunas. Si se disminuye el punto de corte en vez de 140 a 130 aumenta la sensibilidad en 9%. En el rango de resultados del tamiz de 130 a 180 se les indica la prueba diagnóstica llamada curva de tolerancia glucosada de 4 horas o CTOG.

El objetivo del presente trabajo es demostrar que disminuyendo el punto de corte superior de 180 a 170 mg/dl, aumentará la especificidad de la prueba.

Marco Metodológico: El presente se trató de un estudio transversal retrospectivo, basado en la recolección de 200 expedientes escogidos mediante aleatorización simple, a quienes se les diagnosticó como diabéticas gestacionales directamente con el tamiz (carga 50g glucosa), a través de la determinación de dos puntos de corte: 180 y 170 mg/dl, y cuyo análisis estadístico se basó en la determinación de los valores de eficacia para cada punto de corte (Sensibilidad, Especificidad, Valores predictivos negativos y positivos) y las razones de verosimilitud para ambas pruebas, comparadas con el estándar de oro de la CTOG de 4 h con 100 g de glucosa. Se escogió 100 pacientes para cada grupo (1º grupo con el punto de corte superior de 180 mg/dl y 2º grupo con punto de corte superior de 170 mg/dl).

Resultados: Del 1er grupo con resultados de tamiz entre 130 a 180 fueron 100 pacientes, de las cuáles, 50 curvas de tolerancia de 4 tomas fueron negativas (normales tomando en cuenta los valores de Carpenter) y 50 curvas anormales, de las cuáles 30 fueron diagnósticas para diabetes gestacional y 20 diagnósticas de intolerancia a carbohidratos.

Del 2º grupo con resultados de tamiz entre 130 a 170 fueron 100 pacientes, de las cuáles 64 curvas de tolerancia de 4 tomas fueron normales y 36 curvas anormales, de las cuáles 24 fueron diagnósticas para Diabetes gestacional y 12 diagnósticas de Intolerancia a carbohidratos.

Conclusión: El modificar el punto de corte superior del tamiz de glucosa de 180 a 170 mg/dl mantiene la sensibilidad de la prueba, pero mejora la especificidad de la misma, así como los valores predictivos positivos, sin modificar los valores predictivos negativos. Esto nos habla de la capacidad que tiene este nuevo nivel de determinación de Diabetes Gestacional para captar a un número semejante de enfermos con ambos puntos de corte, pero es mucho mejor al determinar cual paciente es sano. El punto de corte de 170 mg/dl tiene una eficacia doble al comparado con el punto de corte de 180 mg/dl, para ser utilizado como prueba diagnóstica directa para Diabetes Gestacional, demostrado por tener un LR+ de 6.037, en comparación del LR+ del punto de corte de 180 mg/dl de 3.4.

SUMMARY

MODIFICATION OF THE CUT-OFF VALUES IN THE GESTATIONAL DIABETES SCREENING TEST

Author: Maria Guadalupe Syhomara Rodriguez Gonzalez

Maternal Fetal Medicine Service at Hospital Regional "Lic. Adolfo Lopez Mateos"

Mexico – DF

The actual environment of the diabetic patient has improved notably, because until the discovering of insulin it was very difficult for a diabetic woman to get pregnant, and when this situation happened, maternal mortality rate was very high, reaching 45 to 65%. Even though, nowadays it still remains in 2 to 5%. Congenital Malformations of children with diabetic mothers are two to three times more frequent than general population.

Screening test consist in oral administration of 50 g of glucose and determination of glicemia 1 hour after. There is no need of preparation and it can be done at any time of the day, regardless breakfast.

Sensitivity of the screening test is about 80% and its specificity 90%. The sensitivity increases if the test is done before breakfast. If the cut-off value is decreased from 140 to 130 mg/dl sensitivity increases 9%. The screening test cut-off values are generally seen as 130 – 180 mg/dl, if the patient qualifies in these values, the Curve of Oral Tolerance to Glucose in 4 hours (COTG – 4h) is indicated.

The purpose of this research is to demonstrate that decreasing the superior cut-off value from 180 to 170 mg/dl the test specificity will increase.

Methods: This is a retrospective transversal study based in the gathering of 200 files chosen by simple aleatorization, diagnosed as Gestational Diabetic directly from the screening test, through determination of two cut-off results of 180 and 170 mg/dl, whose statistic analysis was based on the efficiency values for each cut-off result (Sensitivity, Specificity, Negative and positive predictive values). The Likelihood ratios for both tests compared with the gold standard of the COTG – 4h with 100 g of glucose. 100 patients were chosen for each group (1st. group with 180mg/dl and 2nd group with 170 mg/dl).

Conclusions: Modifying the cut-off point of the screening test for Gestational Diabetes from 180 to 170 mg/dl maintained the sensitivity of the test, but improved the specificity of it, as well as the Positive Predictive Values, without modifying Negative Predictive Values. This shows us the capacity of this new level for diagnosing Gestational Diabetes to get a similar number of diseased individuals from both cut-off results, but it is much more effective for determining which patients are healthy. The cut-off point of 170 mg/dl is twice as efficient when compared to the cut-off point of 180 mg/dl, when used a direct diagnosis procedure for gestational diabetes, proved by LR+ of 6.037 in comparison with the LR+ of the cut off point of 180 mg/dl of 3.4.

INTRODUCCIÓN:

Durante mucho tiempo la presencia de diabetes en una mujer embarazada era una amenaza tanto para la madre como para el feto. El médico que encontraba esa situación sabía que había pocas posibilidades de llevar a término el embarazo con resultados perinatales significativos (1,2,3,4)

La Diabetes se conoce desde la antigüedad, los escritos médicos chinos mencionan una serie de síntomas relacionados con la enfermedad, que incluían polidipsia, polifagia y poliuria. En estos pacientes sin embargo el estudio de dicha entidad con el tiempo se ha podido esclarecer y tratar.(1,2)

La mujer embarazada no escapa a esta enfermedad, la Diabetes Mellitus, no controlada da lugar a que las complicaciones que se presentan en cualquier embarazo sean más frecuentes y severas.(1,2.)

Hoy en día podemos afirmar que ha disminuido importantemente la morbilidad materno-fetal en pacientes diabéticas embarazadas, todo esto debido al avance que ha tenido la medicina preventiva, la difusión de la salud y control prenatal en poblaciones rurales y al acceso a los medios de información con los cuales antes no se contaba. (1,2,3,4). Hoy por hoy en instituciones de 3er nivel se presentan complicaciones fetales como óbitos, preeclampsia, etc.

La Diabetes Gestacional, al igual que la Diabetes Mellitus tipo II, se ve condicionada en su aparición por la influencia de determinados factores comunes (heredo-familiares, étnicos, obesidad, edad, talla baja, multiparidad, menarca retrasada, fármacos, enfermedades crónicas degenerativas, etc.).

En la diabetes y el embarazo podemos hablar de tres situaciones especiales y son las siguientes:

1.- Paciente con Diabetes Mellitus diagnosticada previamente a la gestación, la cual se embaraza, lo cual definiremos como **Diabetes Pregestacional**.

2.- Paciente que desarrolla la Diabetes durante la Gestación exclusivamente; ocurre en una mujer previamente sana y que desarrolla hiperglicemias en el embarazo, por lo regular, esta desaparece después del mismo. Estudios señalan que en los 10 años siguientes a el embarazo el 50% de ellas desarrollaran Diabetes Mellitus = **Diabetes Gestacional**.

3.- Paciente que se desconocían diabética previo al embarazo y que durante el mismo en el 1er trimestre presenta glicemias en ayuno elevadas, se le realiza tamiz y sale positivo desde el 1er trimestre. A estas pacientes las definimos como Diabetes Pregestacional sin diagnóstico previo, o igualmente: **Diagnostico de Diabetes Mellitus Pregestacional en el embarazo**.

(1,2,3,4,6,7)

A medida que el diagnóstico de estas situaciones sea más precoz se facilitará de sobremanera un tratamiento oportuno y adecuado, el cual disminuirá aún mas la frecuencia de complicaciones materno-fetales, lo cual se pretende lograr con el presente estudio.

MARCO TEORICO

I. ANTECEDENTES:

Antes de disponer de la insulina (descubierta en 1921 por Federick Banting y otros en Toronto), las diabéticas no solían embarazarse; morían muy rápidamente, o se mantenían vivas mediante un ayuno autoimpuesto, que las dejaba débiles e infecundas. Cuando una diabética concebía, el embarazo se consideraba una combinación mortal.(1)

El 1er caso reportado de Diabetes Gestacional fue documentado por Bennemitz en 1824 en su tesis de doctorado en la Universidad de Berlín. (8)

En 1882, Mathew Duncan de Londres publicó uno de los primeros artículos sobre el tema, de informe de 22 embarazos en 16 madres, 4 que murieron durante el trabajo de parto, 7 en los 2 años siguientes y casi la mitad de los niños, que nacieron muertos o fallecieron poco después. (1,2)

El informe de J. Whitndge Williams en 1909 fue igualmente sombrío, con la mitad de las mujeres muertas durante el embarazo, y de las restantes casi la mitad de los fetos o recién nacidos muertos, lo que llevo a Joseph De Lee a recomendar en su libro de texto de obstetricia que todos los embarazos de diabéticas se interrumpieran con un aborto terapéutico (1)

Hasta fines del decenio de 1920, estas valoraciones tenebrosas ocupó la mente de todos los médicos, que temían por la vida de la madre por cetoacidosis y coma o infecciones intercurrente como la neumonía y la tuberculosis.(1)

No todos los médicos se sentían desvalidos, cuando atendían a una Diabética Embarazada. Elliott Proctor Joslin, quien se convirtió en el experto líder en Diabetes en Estados Unidos, en sus escritos en 1915 consideraba que el embarazo ya no requería de un aborto inmediato y citaba los avances en el tratamiento médico inicial en Europa por Bernard Naunyn y Carl Van Norden y en Estados Unidos por Prederick M. Allen (1)

En 1921 la insulina transformó el mundo de la Diabetes conforme grupos de niños Diabéticos empezaron a crecer, y madurar, el pensamiento a futuro de Joslin le hizo contratar a un nuevo miembro para su personal: Priscila White.

La Dra. White no había concluido su internado cuando recibió la llamada de Joslin ofreciéndole trabajo. Nacida en Boston en 1900, había acudido al Radchiff College y la Tufts University Medical College. A los 24 años llegó a la Joslin Clinic. Durante el decenio de 1920 y criadas según su doctrina, de control estricto, fueron de los primeros grupos de diabéticos juveniles con vida prolongada. Pronto las niñas empezaron a convertirse en mujeres y muchos médicos se preocuparon de que las Diabéticas, estuvieran ahora expuestas a los riesgos temidos de la Mortalidad Materna antes descritos.

La insulina rápidamente cambió el punto de vista de la Diabetes y el Embarazo con la proclamación de De Lee en 1928." El tratamiento de la Diabetes que complica el embarazo ha sufrido una completa revolución" (1)

El método actualizado de Joslin y White empezara a recomendar en el decenio de 1930 mostró ser clásicamente moderno. Era una estrategia intensiva de atención de la Diabetes con consultas prenatales semanales y hospitalización temprana y prolongada que concluía con una cesárea electiva.(1) -5-

El grupo Joslin consideró que el niño era tan importante en las diabéticas graves y las madre que requerían insulina, que para evitar su muerte intrauterina, el método más seguro era la cesarea. Tan pronto como se considerara que el producto era viable (1)

En todos estos años que han transcurrido desde el descubrimiento de la insulina (1921) hasta el momento actual, no ha dejado de mejorar el pronóstico de los embarazos complicados con la Diabetes. En la actualidad excepto las muertes causadas por malformaciones fetales, la mortalidad perinatal en los embarazos de la mujer con Diabetes Insulinodependiente que recibe atención médica excelente, tiene una cifra de morbimortalidad similar a la de la población en general. (1,2,4,5,6,7)

II. DIABETES MELLITUS GENERALIDADES:

Definición de Diabetes Mellitus: Cualquier trastorno que produzca la elevación de la glucosa plasmática después del ayuno tiende a denominarse Diabetes Mellitus. (1,2,3,4,5,6,7,9,33)

En términos más concretos la Diabetes Mellitus es una enfermedad determinada genéticamente en la que el sujeto que la padece tiene alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, junto con una relativa o absoluta deficiencia en la secreción de insulina y con grados variables de resistencia a esta. Cuando la enfermedad alcanza pleno desarrollo se caracteriza por hiperglicemias en ayunas y en la mayoría de las pacientes con larga evolución de la enfermedad, por complicaciones microangiopáticas, en especial renales y oculares, así como macroangiopáticas, con afección de arterias coronarias, enfermedad vasculares periférica y neuropatías. (1,2,4,)

La Diabetes no es solo una simple elevación de glucosa en sangre sino un trastorno heterogéneo que implica varias anomalías. Esta heterogeneidad significa que hay defectos congénitos, ambientales e inmunológicos entre grupos de pacientes en cuanto etiología y patología, así como la historia natural y en la respuesta a el tratamiento. (2,4)

De tal forma la Diabetes no es una simple enfermedad sino un síndrome que debe enfocarse desde el punto de vista integral. (2,4)

III. CLASIFICACION:

En 1979, el National Diabetes Data Group (NDDG), de los Institutos Nacionales de la salud, en Estados Unidos publicó la clasificación de la diabetes y otras categorías de intolerancia a la glucosa.

CLASES CLINICAS:

1) DIABETES MELLITUS:

- 1.- D.M. dependientes de insulina o tipo I (DMID)
- 2.- D.M. no dependientes de insulina o tipo II (DMNID)
 - Obesos
 - No Obesos
- 3.- Diabetes asociadas con otras situaciones o síndromes
 - Enfermedad Pancreática
 - De etiología hormonal
 - Inducido por sustancias químicas o fármacos
 - Anormalidades del receptor de insulina.
 - Síndromes genéticos
 - Misceláneas
- 4.- Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)

II) Anormalidades de la tolerancia a la glucosa (ATG)

No obeso:

Obeso:

Asociada con otras situaciones o síndromes (misma difusión de la DM asociada con otros síndromes).

CLASES CON RIESGO ESTADÍSTICO

(Sujetos con tolerancia a la glucosa normal, pero con riesgo aumentado de desarrollar Diabetes)

- 1) Anormalidad previa de tolerancia a la glucosa, DM o ATG previas, sin alteración bioquímica presente.
- 2) Anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa. Pacientes con historia familiar de DM, macrosomía, problemas obstétricos, miembros de tribus con prevalencia alta de DM, gemelo idéntico a otro con diabetes, anticuerpos a islotes positivos, obesos. (2)

Existe ya actualización en esta clasificación, la propuso el comité de expertos de la OMS en 1980 y se revisó en 1985, es la siguiente:

A) CLASES CLÍNICAS:

I) DIABETES MELLITUS:

1) DM dependiente de insulina (DMID)

2) DM no dependiente de insulina (DMNID)

Obesos

No obesos

3) DM relacionada con malnutrición (mas frecuente en África, Asia y el Caribe)

Diabetes Pancreática fibrocalculosa.

Diabetes relacionada con desnutrición y con deficiencia proteica.

4) Diabetes asociada con otras situaciones o síndromes

Enfermedad Pancreática.

Enfermedad de etiología hormonal.

Inducida por sustancias químicas o fármacos.

Anormalidades de la molécula de insulina o sus receptores.

Ciertos síndromes genéticos.

Misceláneas.

5) Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)

II) ANORMALIDAD DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA:

1) Obesos

2) No obesos

3) Asociada con otras situaciones o síndromes.

B) CLASES CON RIESGO ESTADÍSTICO.

(Sujetos con tolerancia a la glucosa normal con riesgo aumentado de desarrollar Diabetes)

1 ANORMALIDAD PREVIA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

2 MISMO CRITERIO DE DNG

3 ANORMALIDAD POTENCIAL DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

4 MISMO CRITERIO QUE NDDG. (2)

DMID O TIPO I

Se subdivide en:

--Tipo IA o Clásica: Se caracteriza por antígenos HLA DR4.

--IB o Primaria o Autoinmunitaria: Se presenta más frecuentemente en mujeres entre los 30 a los 50 años se caracteriza por antígenos HLA DR3 al concurrir enfermedades autoinmunitarias como la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves-Besedow, Adison, Enfermedad del tejido conectivo, etc.

La Diabetes tipo I representa cerca del 10% de todos los Diabéticos del mundo Occidental.

Los factores genéticos son muy importantes en la mayoría de los pacientes, como lo manifiesta su asociación con ciertos antígenos de Histocompatibilidad (HLA) del cromosoma 6.

Según el equilibrio que guarde la expresión de estos genes y del ambiente, aumenta o disminuye el daño sobre las células Beta.

Entre los factores ambientales, figuran ciertas infecciones virales y agentes químicos superimpuestos o factores genéticos que pueden causar destrucción autoinmunitaria de células beta.

Los anticuerpos contra la insulina están presentes en el 80% de los pacientes al momento del diagnóstico.

Ocurre más frecuentemente su manifestación en la infancia o en la adolescencia, en general tiene inicio brusco, con síntomas que dependen de la falta de insulina (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y fatiga) y tendencia a la cetosis.

La deficiencia de la insulina implica que la administración de la misma es esencial para prevenir cetosis espontánea, estado de coma y muerte.(2)

La mayor parte de los casos se relaciona con marcadores de destrucción inmunitaria de la célula beta, incluyendo anticuerpos antiinsulina, autoanticuerpos contra insulina, autoanticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD65) y autoanticuerpos contra fosfatasa de tirosina con IA2, IAB, por lo menos uno o más de estos anticuerpos están presentes en 80 a 90% de los casos (2).

DMNID O TIPO II:

Representa casi el 90% de todos los diabéticos del mundo occidental.

También tiene bases genéticas y que se expresan por una mayor ocurrencia familiar. En la mayoría de los pacientes el diagnóstico se efectúa en la edad media de la vida.

El riesgo de desarrollar diabetes tipo II se incrementa con la edad, con la obesidad y la pérdida de actividad física.

Los factores ambientales influyen con fuerza en el desencadenamiento y evolución de la enfermedad. Los pacientes con este padecimiento y sobrepeso se subclasifican como obesos. La obesidad cursa además con resistencia a la insulina. La hiperglicemias en ayuno y la curva de tolerancia a la glucosa suele mejorar al corregir el peso. La mayor parte de estos diabéticos son obesos y la obesidad por sí sola causa aumento en resistencia a la insulina. El hecho de tener aumento de la grasa abdominal en las medidas antropométricas, aun sin contar con el criterio de obesidad por sobrepeso, se relaciona con resistencia a la insulina.

Una subclase especial de la DM no dependiente de insulina incluye familias con diabetes que puede reconocerse en niños, adolescentes y adultos jóvenes y se define como diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes in Young). Se hereda con carácter autosómico dominante.

En la Diabetes tipo II, no se encuentran relaciones con ningún antígeno HLA ni tampoco en la Diabetes MODY (1,2)

DIABETES MELLITUS ASOCIADA A DESNUTRICIÓN.

Ocurre en ciertas partes del mundo es más frecuente en la diabetes dependiente de insulina. Frecuencia particular en la India y ciertas partes de África. Se observa en gente joven y se caracteriza por la grave desnutrición proteica y emaciación

En algunos pacientes pueden evidenciarse cálculos pancreáticos en la radiografía de abdomen.(1,2)

OTROS TIPOS DE DIABETES.

Incluyen entidades secundarias o asociadas con ciertas alteraciones o síndromes así se denominan: Diabetes asociada a acromegalia o Síndrome de Cushing. Glucagonoma, etc., o bien secundaria a la administración de ciertos fármacos, como diuréticos, preparaciones a base de estrógenos etc, etc.

DIABETES GESTACIONAL.

Previo al descubrimiento de la insulina, la mortalidad materna era de 45% y la cetoacidosis era la principal causa de muerte (1,2).

--DEFINICIÓN:

La Diabetes Gestacional se define como la intolerancia a los carbohidratos que se detecta por primera vez durante el embarazo; independientemente de que se requiera insulina o no y de que persista después del parto (1,2,3,33).

Otro concepto es que la Diabetes Gestacional constituye una intolerancia hidrocarbonada de severidad variable, con comienzo o primer reconocimiento durante el embarazo, independientemente del tratamiento empleado para su control metabólico y de su evolución postparto (4).

Estas definiciones incluyen mujeres con intolerancia sólo durante el embarazo, así como mujeres con el trastorno previo pero sin diagnóstico (2).

Su detección es importante por lo siguiente:

- a) el riesgo de muerte fetal es el doble que el de la población general (1,2,4,5,6,7,33);
- b) la detección y tratamiento oportuno logran disminuir la morbilidad y mortalidad maternas y fetales (2,15);
- c) la diabetes gestacional tiene implicaciones pronósticas (1,2,33).

Una mujer con Diabetes Gestacional tiene hasta un 90% de recurrencia en embarazos posteriores (2). Además, puede presentar DMNID (tipo II) entre 5 A 10 años después del parto en una variación de 29 a 60%. Si son obesas la posibilidad aumenta considerablemente (2,10,12,16).

--EPIDEMIOLOGIA:

La incidencia de Diabetes Gestacional reportada en la literatura mundial oscila entre 1 a 5% (2). Otros datos recogidos en la literatura ofrecen cifras globales de 0.15 a 15% de gestaciones (Hod y cols. 1995) ó de 1.5 –14.3% ajustados por criterios del DNG (Coustan y cols. 1995) (4). La Asociación Americana de Diabetes calcula que La Diabetes Mellitus Gestacional ocurre en aproximadamente 7% de todos los embarazos en Estados Unidos (3).

Estos estudios epidemiológicos tienen una amplia variación en los resultados por la influencia de la raza, el área geográfica, la predisposición genética y antecedentes de marcadores obstétricos de alto riesgo, como Recién Nacidos macrosómicos, malformaciones congénitas, polihidramnios, óbitos fetales, aborto y multiparidad (1,2,4,33).

Se han realizado varios estudios en México para investigar la prevalencia de Diabetes Mellitus Gestacional. En 1986, Forsbach y cols., llevaron a cabo un estudio en el IMSS en Monterrey, encontrando que 4.3% de las mujeres alcanzaron los criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus Gestacional (3,14,31,32). En otro estudio realizado también en Monterrey por Támez y Cols., en 1993, la prevalencia encontrada fue de 6% (3,14). Y en 1997, López de la Peña y cols., informaron prevalencia de Diabetes Mellitus Gestacional en el IMSS de Aguascalientes fue de 6.9% (3, 14).

--FACTORES DE RIESGO:

Los 2 principales factores que acompañan a la Diabetes Gestacional parecen ser la edad y la obesidad (2).

La mayoría de las diabetes gestacionales, al igual que la Diabetes Mellitus tipo II, se ven condicionadas en su aparición por la influencia de determinados factores comunes:

1.- Historia Familiar de Diabetes Mellitus tipo II: Se ha referido en familiares de primer grado de mujeres con Diabetes Gestacional, una frecuencia de tipo II superior a la encontrada en familiares de gestantes controles (46% vs. 13%) (4).

2.- Factores étnicos: Existen grupos étnicos como el de los indios Pima en donde la incidencia es mucho mayor (cerca de 19 veces mayor a la población normal). En un resumen de estudios realizados en personas residentes en EE.UU., la prevalencia de Diabetes Gestacional es progresivamente creciente en caucásicos (2.5%), negros (4%), hispanos (6%), Orientales (10%) y nativos americanos (14%), respectivamente (4).

3.- Obesidad: Las Diabéticas Gestacionales tienen un peso significativamente superior al hallado en gestantes normales. Freinkel y cols. (1985), frente a un 26% de obesidad en gestantes normales, hallan en diabéticas gestacionales una frecuencia aproximada de 50% (4,5,6,7,10,12,16). Landon y cols (1994), comprueban como la adiposidad central (distribución corporal central), si se presenta desde el primer trimestre del embarazo, puede condicionar el grado de tolerancia glucídica (4).

En 1993, el ACOG realizó la clasificación de peso materno óptimo en el embarazo (12):

GANANCIA DE PESO (LB):

CLASIFICACIÓN MATERNA (IMC Pregestacional):	TOTAL (lb):	Lbs/sem (IMC Pregestacional):
-Peso bajo (<19.8%)	24-40	1.25
-Peso normal (19.8-26%)	25-35	1.00
-Sobrepeso (26.1-29%)	15-25	0.70
-Obesidad (>29%)	15	0.50
-Embarazo Gemelar	35-45	1.50

4.- Edad: La presencia de Diabetes Gestacional es rara antes de los 20 años (1%), para ir aumentando progresivamente en edades superiores; de 25 a 29 años (2%) y 35 a 39 años (4%) (4).

Hay que tomar en cuenta entonces que la edad de las embarazadas actuales (año 2005), ha aumentado drásticamente en países desarrollados y en las grandes ciudades del tercer mundo, por lo cual es ahora mucho más frecuente entre las pacientes el embarazarse después de los 35 años.

5.- Otras patologías: Se asocia a obesidad, hipertensión, dislipidemia, enfermedades autoinmunes, y con el síndrome metabólico. (4).

6.- Otros factores: tales como;

- talla baja, -menarca retardada, -multiparidad,
- fármacos (esteroides, betamiméticos, etc),
- síndrome de ovarios poliquísticos. (4).

7.- Vida Fetal y Posnatal:

Algunos estudios han concluido que el riesgo de la diabetes gestacional se establece desde la vida fetal y posnatal (30); debido a que el desarrollo de Diabetes gestacional está determinado en cada mujer al parecer desde la vida fetal, ya que está influenciado por las condiciones del ambiente intrauterino que determinan el peso al nacimiento, este ambiente adverso como en el caso de desnutrición materna impide que durante la organogénesis se desarrolle normalmente el páncreas, de ésta forma, las células beta de los islotes de Langerhans tienen una función limitada (30).

El ambiente post natal en el que crece la niña con susceptibilidad para trastornos en el metabolismo de carbohidratos, tiene efectos negativos, ya que se encuentra influenciado por la alimentación inadecuada otorgada desde el nacimiento, así como la ingesta excesiva que la puede llevar al sobrepeso

a) **Peso al nacimiento:** Se ha demostrado una alta frecuencia de Diabetes Gestacional entre las niñas con peso menor a 2.5 kg, así como en las nacidas con peso mayor de 4 kg, en comparación con las que nacen con peso intermedio a estos 2 límites.

En aquellas entre los 15 a 24 años de edad la alta proporción de Diabetes Gestacional se encuentra en el grupo con elevado peso al nacimiento (18.2%), mientras en las mujeres de 25 a 34 años de edad la mayor proporción de Diabetes Gestacional es en el grupo que tuvo bajo peso al nacimiento (25%).

La mayor frecuencia de este trastorno en el metabolismo de los carbohidratos se presente en el grupo con bajo peso al nacimiento, lo cual es inverso a lo que se pensaba, en el sentido de aquellos individuos con sobrepeso fetal tengan mayor propensión a los trastornos en el metabolismo de la glucosa (30).

b) **Lactancia:** Las hijas de madres que no tuvieron Diabetes gestacional y fueron alimentadas al seno materno por lo menos durante 2 meses, presentaron una frecuencia de 6.9% para diabetes, lo cual fue la mitad del porcentaje encontrado en las hijas que no fueron alimentadas al seno materno con 11.9% (30).

Por otro lado, en las madres que tuvieron Diabetes Gestacional, el porcentaje de diabetes en sus hijos fue mayor y la asociación con la lactancia mostró una menor tendencia para diabetes en el grupo con alimentación al seno materno, ya que se asoció con baja incidencia de diabetes (30.1%), en contraste con la ausencia de alimentación al seno materno (43.6%) (30).

CAMBIOS METABÓLICOS DURANTE EL EMBARAZO.

Durante el embarazo ocurren cambios metabólicos que permiten obtener un adecuado ambiente para el crecimiento y el desarrollo del feto. Todos los cambios son bien tolerados por la mujer normal, pero no por las pacientes diabéticas (1,2).

Durante las primeras semanas el aumento de estrógenos y progesterona afecta el metabolismo de los carbohidratos a través de:

- a) Hiperplasia de las células beta del páncreas,
- b) Aumento en la secreción de insulina
- c) Aumento en la sensibilidad a la insulina (1,2).

Este anabolismo produce un aumento en el depósito de glucógeno tisular, en el consumo de glucosa periférica y un descenso en la gluconeogénesis hepática. Por lo tanto, conforme progresa el embarazo, la glucosa sanguínea materna disminuye y los ácidos grasos libres, así como los cuerpos cetónicos se incrementan. Disminuye la respuesta insulínica a la glucosa, lo cual conduce a hipoglucemia en ayuno, aumento de los lípidos plasmáticos, hipoaminoacidemia y una marcada sensibilidad a la inanición (1,2).

Durante la segunda mitad del embarazo (principalmente entre las semanas 24 y 28) el metabolismo de los carbohidratos se afecta por el aumento en la producción de somatotropina coriónica humana placentaria, prolactina, cortisol y glucagón. Contribuyen a producir menor tolerancia a la glucosa y mayor resistencia a la insulina por un probable defecto post receptor, que disminuye las reservas hepáticas de glucógeno y aumenta la gluconeogénesis hepática. Para que todos estos cambios metabólicos ocurren en forma adecuada se requiere de una adecuada función placentaria (2).

En sangre fetal se han detectado factores de crecimiento fetal como la somatomedina A y C y los factores de crecimiento tipo insulínico 1 y 2. El transporte de aminoácidos maternos al feto a través de la placenta conduce a una hipoaminoacidemia materna; los valores de la mayor parte de los aminoácidos son más altos en el compartimiento fetal hasta el término del embarazo, en que ambos niveles son similares (2,6,33).

La primera mitad del embarazo se caracteriza por depósito materno de grasa (efecto anabólico) secundario al aumento en el transporte de glucosa a los adipocitos y el aumento en la síntesis de lípidos, con inhibición de la lipólisis e hipertrofia de la célula adiposa (2,6,33).

En etapas avanzadas del embarazo las altas concentraciones de somatotropina coriónica se oponen a la acción de la insulina y estimulan la lipólisis.

El cambio más sorprendente durante el embarazo es el aumento de los triacilglicéridos plasmáticos, resultante en el último trimestre de un incremento en las lipoproteínas de muy baja densidad (2, 6, 33).

--DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL.

Existen 4 consensos científicos internacionales Workshops de diabetes gestacional realizados: 1979, 1984, 1990 y 1998; en donde diferentes expertos e investigadores revisan trabajos y tópicos en general sobre el tema (8).

Los métodos diagnósticos han sufrido modificaciones, de acuerdo a los resultados de múltiples estudios a nivel mundial discutidos en éstos consensos Workshops y son los siguientes:

TEST DE O'SULLIVAN (PRUEBA DE TAMIZAJE=SCREENING):

Es el más aceptado universalmente por su sensibilidad, costo y facilidad de realización, fue propuesto por O'Sullivan y cols. en 1973.

Se recomendó el muestreo universal a partir de 1997 (1), y desde entonces se aplica a población abierta (screening), indicada entre las 24 y 28 sdg y en pacientes con factores de riesgo para diabetes gestacional se realiza el tamiz a cualquier edad gestacional del embarazo, es decir en cuanto se capte a la paciente (antes de las 24 sdg) (4,8,9,27,33).

Se basa en la administración de 50 gr de glucosa via Oral, sin el requisito del ayuno y sin dieta preparatoria. Se toma glicemia 1 hora después de haber terminado la carga de glucosa oral de 50 gr.

Según éste test, valores iguales ó superiores a 130 mg/dl como punto de corte tiene una sensibilidad de 79% y especificidad de 87% para detección de diabetes Gestacional (4,8,9,27,33).

En la Segunda Conferencia Workshop Internacional en 1984 se recomendó este screening y como punto de corte 130 mg/dl (8,9); basados en múltiples estudios que comparan el punto de corte y concluyendo como el de mayor sensibilidad y especificidad el último citado (aumenta la sensibilidad en un 9-10% en comparación con el punto de corte utilizado anteriormente 140mg/dl) (4,17,33).

Por lo tanto, a partir del punto de corte de 130 mg/dl ó mayor hasta 179 se considera tamiz alterado, por lo que pacientes dentro de ese rango se programan para realización de CTOG (con 100 gr de glucosa oral), como prueba diagnóstica o confirmatoria de diabetes gestacional o intolerancia a carbohidratos (4,5,33).

SENSIBILIDAD Y COSTOS ASOCIADOS CON EL TAMIZAJE
UNIVERSAL COMPARANDO PUNTOS DE CORTE PARA POSITIVIDAD (33):

VALORES DESPUÉS DE 1 HR DE ADMINISTRACION ORAL DE 50 GR. DE GLUCOSA:

	130mg/dl	135mg/dl	140 mg/dl
SENSIBILIDAD (%):	100%	98%	79%
% DE PACIENTES QUE REQUIRIERON CTOG:	22%	20%	13%

PUNTOS DE CORTE COSTO POR SENSIBILIDAD VALORADOS (MG/DL):

	CASO DE DMG:	(%)	(\$)
UNIVERSAL	140	222	90
FACTORES DE RIESGO+EDAD Ó IGUAL A 25 AÑOS.	130	249	100
	140	192	85
	130	215	95

Landy y cols (1996) muestran cómo la presencia de glucemia 1 hora después de la carga de 50 gr igual o mayor a 185 mg/dl se acompaña de una muy alta probabilidad de encontrarnos a una diabética gestacional, haciendo innecesaria la práctica ulterior de una sobrecarga oral de glucosa (CTOG) como test diagnóstico confirmativo (4).

CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA (CTOG):

Las pacientes que caen dentro del rango de 130 a 179 mg/dl como resultado de la prueba de tamizaje, se programa la realización de CTOG para diagnóstico confirmatorio; los requisitos para ésta prueba es que debe de haber una preparación de que en los 3 días previos ingerir la dieta habitual + 150 gr extra de carbohidratos por día, además de presentarse el día de la prueba en ayuno como mínimo de 8 horas. Se realizan 4 tomas de sangre, la primera la basal (0), a la hora de la carga, a las 2 horas y a las 3 horas la última. El diagnóstico de diabetes gestacional se establece si presenta 2 o más de las 4 tomas anormales; si sólo presenta 1 valor anormal el diagnóstico será intolerancia a los carbohidratos (2,4,33).

Todos los criterios diagnósticos del embarazo en Estados Unidos se basan en CTOG oral con carga de 100 gr de glucosa con 4 tomas de sangre incluyendo en ayuno o basal, a la 1, 2 y 3 horas posterior a la carga (1).

Los criterios diagnósticos varían en relación con la procedencia de la muestra (sangre total o Plasma, metodología analítica (Somogyi-Nelson, glucosa-hexoquinasa ó glucosa-oxidasa) y cantidad de glucosa administrada (75 ó 100 gr) (4).

Hay varios motivos por los que se preferiría una prueba de 75 gr. En primer lugar cuando se realiza una prueba de tolerancia a la glucosa (CTOG) a individuos sin embarazo, la carga que se acostumbra es de 75 gr en CTOG. El utilizar una cantidad diferente de glucosa en el embarazo con respecto a pacientes no embarazadas produce confusión en el laboratorio y podría dar lugar a errores en aplicación de criterios diagnósticos adecuados. Es más, se usa la CTOG con 75 gr durante el embarazo en muchos países, por lo general con los mismos umbrales que en mujeres sin embarazo (1).

Los datos iniciales provienen de la experiencia de O'Sullivan y Mahan (1964), que administran 100 gr de glucosa oral a 752 gestantes analizando en situación basal, 1, 2 y 3 horas después (4).

Asimismo, existen también varios estudios realizados por DNG en 1979 y Carpenter y Coustan en 1982 (4,11).

En resumen los valores de acuerdo a cada estudio son los siguientes:

	O'sullivan (1964) mg/dl	NDDG (1979) mg/dl	CARPENTER (1982) mg/dl
AYUNO:	90	105	95
1 hr:	165	190	180
2 hrs:	145	165	155
3 hrs:	125	145	140

Existen diferentes y múltiples estudios encaminados a comparar algunos de los valores arriba citados en determinadas poblaciones de gestantes.

Así, Magee y cols (1993) en 2,019 gestantes comprueban cómo con los criterios de NDDG y de Carpenter y Coustan las frecuencias respectivas de diabetes gestacional fueron del 3.2% y 5%, mostrando con ambos criterios una similar morbilidad perinatal en las diabetes gestacionales diagnosticadas (4).

Kaufmann y cols (1995) comparan también los criterios diagnósticos antes enumerados, y comprueban cómo el desarrollo posparto de disglucosis diabética (en un tiempo medio de 6 años) fue similar en ambos (25%),

Si bien con los criterios de Carpenter se diagnosticaron un 68% más de diabetes gestacional (4).

De éstos 2 últimos trabajos parece deducirse una mayor rentabilidad diagnóstica con los criterios de Carpenter y Coustan.

En ésta línea de pensamiento está en la actualidad el IV International Workshop sobre diabetes gestacional (1998) que se inclina por aceptar como criterios diagnósticos de diabetes gestacional los criterios de Carpenter y Coustan (4).

En cuanto al IC International Workshop sobre diabetes gestacional (1998), es preciso destacar los siguientes puntos (4):

-Puede realizarse directamente si se quiere, el test diagnóstico (CTOG), sin necesidad de prueba de tamizaje (screening).

-Se estudiarán sólo las gestantes con presencia de factores de riesgo (edad igual o mayor a 25 años, etnia, obesidad materna, historia de diabetes en familiares de primer grado, antecedentes de intolerancia glucídica previa o de diabetes en los embarazos previos) (4,33).

El estudio, dependiendo del número de factores de riesgo (riesgo alto o riesgo medio), se llevará a cabo entre la 24 y 28 semanas de gestación ó incluso en el primer trimestre en pacientes con alta sospecha de diabetes gestacional (4).

-En caso de realizar la prueba de tamiz, previo a la CTOG, se acudirá a la administración oral de 50 gr de glucosa, pudiendo considerar tamiz alterado si el resultado de la toma en plasma 1 hora posterior a carga es igual o mayor a 130mg/dl.

-El test diagnóstico (CTOG) a emplear puede elegirse entre:

a) Carga oral de 100 gr de glucosa, admitiendo como criterios de diabetes gestacional los referidos por Carpenter y Coustan (4).

b) Carga oral de 75 gr de glucosa, adoptando los criterios de diabetes gestacional los siguientes: basal 95 mg/dl, 1 hora de 180mg/dl, 2 horas de 155 mg/dl. Diabetes Gestacional si hay 2 o más valores alterados (4).

Toda mujer con Diabetes Gestacional al terminar su embarazo, alrededor de la 6ª semana de posparto, deberá someterse a una prueba de reclasificación mediante una CTOG con carga de 75 gr y con los criterios diagnósticos utilizados para diabetes mellitus ó intolerancia a carbohidratos en pacientes sin embarazo (1,2,5,6,7).

--TRATAMIENTO.

La importancia de un adecuado control de la diabetes durante el embarazo es un tema que no deja lugar a dudas (2).

En condiciones ideales, el éxito en el manejo de la Diabetes Mellitus Gestacional depende de la capacidad y motivación, y recursos de la paciente para alcanzar las metas de control de la glucemia (3).

El principal objetivo del médico debe ser la educación de la paciente acerca de su enfermedad, lo cual no es una tarea fácil (2).

El plan de autocuidado de la Diabetes Mellitus Gestacional incluye plan de nutrición y ejercicio, automonitoreo de glucosa, exámen de cetonas en orina, y esquemas de aplicación de insulina en caso de que no se alcancen las metas con las medidas no farmacológicas (3).

La dieta, el ejercicio y la insulina, son la base del tratamiento (2).

Los hipoglucemiantes orales están contraindicados por efectos dañinos en el feto y porque no se logra un buen control de la diabetes en el embarazo (2).

Todo esto requiere la participación conjunta del gineco-obstetra ó idealmente un perinatólogo, el internista ó endocrinólogo, si el caso lo amerita, el nutriólogo y de acuerdo con cada caso, otros especialistas en el área de complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tales como el oftalmólogo, nefrólogo, etc. (2)

PLAN DE NUTRICIÓN:

El plan de la nutrición es un recurso fundamental en el manejo de la diabetes mellitus gestacional y debe de iniciarse a partir de que se confirma el diagnóstico (3).

En condiciones ideales el plan de nutrición debe ser implementado por profesionales de la nutrición como nutriólogos (1,3).

La meta principal del plan de nutrición en el embarazo es contribuir al nacimiento sin complicaciones de un niño sano (3).

La Asociación Americana de Diabetes recomienda que el plan de nutrición sea individualizado, en vista de que las recomendaciones de alimentos se debe basar en talla y peso que la paciente tenía antes del embarazo (3).

El plan de Nutrición incluye:

- Evaluación basada en la historia clínica,
- Exámenes de laboratorio, hábitos, preferencias y recursos destinados a la alimentación (3).
- Estrategias para controlar el consumo de carbohidratos para promover hábitos de nutrición que permitan alcanzar las metas de glucemia, aumentar de peso en forma razonable y evitar la aparición de cetonurias (3).
- Programar consultas subsecuentes para vigilar el aumento de peso, las cifras de glucemia y la capacidad de la paciente para llevar el plan de alimentación (3).

AUTOMONITOREO DE GLUCOSA:

El automonitoreo de glucosa sérica permite que el equipo médico realice una valoración objetiva del control de la glucemia en forma cotidiana, y conozca el efecto de las comidas y las colaciones sobre la glucemia. También ayuda a establecer si es necesario modificar las proporciones de macronutrientes recomendadas.

En condiciones ideales el automonitoreo debe realizarse 5 veces al día:

- En ayuno y posprandiales (3).
- En la IV Conferencia Internacional Workshop (1998) recomienda las concentraciones o los niveles que se buscan alcanzar como objetivos (con el tratamiento médico-nutricional en sangre capilar); si se logran, reducirán importantemente la incidencia de macrosomía fetal, entre otros efectos benéficos.

Las cifras ideales que se deben alcanzar son:

- a) En ayuno menor ó igual a 105mg/dl (5.8mmls/l)
- b) 1 hora posprandial menor ó igual a 140 mg/dl (7.8mml/l)
- c) 2 horas posprandial menor ó igual a 120 mg/dl (6.7 mml/l) (1,8,9).

EJERCICIO:

El ejercicio agudo y el de entrenamiento tienen efectos bien caracterizados sobre el gasto calórico, sensibilidad a insulina, tasa metabólica basal y pérdida de peso, todos constituyen efectos saludables en la diabetes mellitus (1).

En general el ejercicio, tiene los siguientes efectos en la diabetes gestacional:

- El ejercicio intenso causa un incremento rápido de la captación de glucosa independiente de la insulina en el músculo.
- La captación de glucosa aumenta hasta 40 veces durante el ejercicio (1).
- Aumento en la sensibilidad a la insulina y aumenta la respuesta a la insulina durante 48 horas. Este efecto se vincula con un incremento de la actividad de la enzima glucógeno-sintetasa inducido por el ejercicio. En estudios, la respuesta a la insulina y la tolerancia a la glucosa en individuos entrenados persistió por 40 horas después del último período de ejercicio (1).
- Incremento en el número de transportadores de membrana GLUT-4 (1).
- Aumento en la sensibilidad periférica a la insulina (1).
- El efecto agudo de un período de ejercicio sobre la disposición de glucosa mediada por insulina parece amplificarse en la diabética obesa y en sujetos no diabéticos obesos (1,2).

El tipo de ejercicio recomendado es el cardiovascular en la parte superior del cuerpo.

Debe alentarse a las pacientes para que realicen ejercicios durante 20 minutos como mínimo 2 veces al día o un solo episodio de 40 minutos (1,2).

INSULINOTERAPIA.

Hasta el momento actual, la insulina es el único recurso farmacológico autorizado en el control de la glicemia durante el embarazo. El uso de insulina se recomienda cuando el plan de nutrición no logra alcanzar o mantener las metas de glicemia por automonitoreo. Casi todos los estudios nacionales e Internacionales en los últimos dos decenios han señalado tasas de tratamiento con insulina de 30 a 60 % de pacientes con Diabetes Mellitus Gestacional (1,3,4,5,6,33).

MARCO METODOLOGICO

TITULO DE LA INVESTIGACIÓN:

MODIFICACIÓN DEL PUNTO DE CORTE EN PRUEBA DE TAMIZAJE PARA DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL

INVESTIGADORES:

-RESIDENTE DEL 2º. AÑO DE SERVICIO DE MEDICINA MATERNO FETAL:

Dra. María Guadalupe Syhomara Rodríguez González.

-ASESOR DE TESIS:

Dr. Eduardo Ernesto Mejía Islas.

CLASIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

Estudio Transversal Retrospectivo.

DURACIÓN PREVISTA:

Tiempo que se requiera para reunir 100 casos. Para una cohorte a la cual se hará diagnóstico de Diabetes gestacional con un punto de corte de 180 mg/dl y otra cohorte de 100 individuos a las que se le hace diagnóstico de diabetes gestacional con un punto de corte de 170 mg/dl

ORIGEN DE LA INICIATIVA:

Tesis de Subespecialidad de Medicina Materno Fetal

SERVICIO:

Medicina Materno Fetal del Hospital Regional Adolfo López Mateos del ISSSTE

ÁREA DE APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS:

Atención Materno-Infantil.

UNIDAD HOSPITALARIA:

HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS DEL ISSSTE.

PROBLEMA:

La Diabetes Gestacional complica del 1 al 5% de los embarazos con efectos sobre la madre con aumento del 10-25% de riesgo para preeclampsia, mayor frecuencia en infecciones, hemorragia postparto y de cesáreas. Los efectos sobre el feto son malformaciones congénitas hasta de un 6%, hipoglicemia neonatal, síndrome de hiperviscosidad, macrosomía enfermedad de membrana hialina, hipocalcemia, parto traumático y riesgo de muerte fetal.

Con la prueba tradicional de detección de diabetes gestacional con tamiz metabólico, se escapa al diagnóstico aproximadamente el 21% de las pacientes con diabetes gestacional; por lo que es preciso aumentar sensibilidad y especificidad de ésta prueba, y el presente trabajo propone cambio en los límites de glucemia para aumentar los casos diagnosticados de diabetes gestacional, con lo que cabe disminuir las complicaciones citadas.

Queremos conocer la manera como se modifica la efectividad diagnóstica del tamiz de diabetes Gestacional con el hecho de modificar el punto de corte de 180 a 170 para diagnóstico directo de diabetes gestacional.

HIPÓTESIS:

De los resultados del tamiz en el rango de 170 a 180 mg/dl más del 90% de las curvas de tolerancia que se realizan posteriormente reúnen los 2 o más valores alterados para diagnóstico de diabetes gestacional, por lo que con el presente trabajo se establece el que realizar la prueba confirmatoria puede ser innecesaria si el diagnóstico se establece con el punto de corte mayor ó igual a 170mg/dl , éste nuevo punto de corte para diagnóstico de diabetes gestacional optimiza recursos económicos del hospital y permite el manejo precoz y Oportuno de la paciente, con lo que se obtiene un mejor pronóstico materno – fetal.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la eficacia del tamiz para diagnóstico de diabetes gestacional al modificar el punto de corte a 170 mg/dl.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Determinar los valores de eficacia como prueba diagnóstica al nuevo punto de corte para el tamiz propuesto en esta investigación como 170 mg/dl, tales como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y el cálculo de las razones de verosimilitud positivo y negativo para la prueba.

JUSTIFICACIÓN:

Con los valores previamente establecidos de corte para diagnóstico de diabetes gestacional, sólo con la realización del tamiz, se necesita que la paciente tenga un valor de 180 mg/dl para no necesitar diagnóstico confirmatorio con la CTOG o lo que es lo mismo, toda mujer embarazada con valores de glicemias posteriores a una hora con una carga de glucosa de 50 gramos vía oral superiores a los 180 mg/dl será considerada como diabética gestacional y no ameritará otras pruebas confirmatorias. Al modificar el punto de corte del tamiz para el diagnóstico de DG a 170 mg/dl, buscamos dar el calificativo de diabéticas a un grupo mayor de pacientes sin la necesidad de llevarlas al CTOG mejorando los costos, disminuyendo los casos de intolerancia a carbohidratos y comenzando una dieta y un plan de ejercicio adecuados a una mayor cantidad de mujeres embarazadas. El modificar el punto de corte busca mejorar la especificidad de la prueba.

Este nuevo punto de corte para diagnóstico de diabetes gestacional optimiza recursos económicos del hospital y permite el manejo precoz y oportuno de la paciente, con lo que se obtiene un mejor pronóstico materno-fetal.

La diabetes gestacional tiene una incidencia reportada en la literatura mundial que oscila entre el 1 al 5%, otras bibliografías del 3 al 14.6%. La prueba de tamizaje tiene una sensibilidad del 79% y especificidad del 87% para detección de diabetes gestacional, con VPP de 17-29% y VPN del 99%.

Con los resultados de 130 a 179mg/dl en ésta prueba de tamizaje, se realizará la Prueba diagnóstica que es la CTOG con 100gr de glucosa.

Si el resultado es igual o mayor a 180 mg/dl en el tamizaje se considera innecesaria la realización de CTOG, ya que el diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional queda establecido.

En 1973 O'Sullivan y cols. reportaron que disminuyendo el punto de corte límite inferior para considerar tamiz alterado de 140 mg/dl a 130 mg/dl, aumentó la sensibilidad en un 10%, así como disminuir el punto de corte el límite superior de 180 a 170 mg/dl para el diagnóstico de diabetes gestacional, además de aumentar la especificidad de la prueba. Se logrará abolir la exposición innecesaria de una diabética embarazada a una carga de 100 gr de glucosa, se abreviará considerablemente el tiempo de inicio de tratamiento además de lograr la optimización de los recursos (económicos, personal, laboratorios, etcétera); beneficios tan importantes que si se logran generalizarse tendrán un gran impacto en el campo de la salud materno-fetal.

TAMAÑO DE MUESTRA: 200 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes embarazadas con edad gestacional de 24 a 28 semanas sin diagnóstico previo de diabetes mellitus.
- Pacientes embarazadas que se les realice tamiz para detección de Diabetes gestacional.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes mellitus previo al embarazo (diabetes Pregestacional).
- Pacientes que estén recibiendo tratamiento que influya en los niveles de glucosa sérica, tales como esteroides, betamiméticos, etc.
- Pacientes con enfermedades endocrinológicas asociadas.

RECURSOS:

- A) Humanos: Residentes de perinatología, enfermería, y laboratorio central.
- B) Físicos: Servicio de Medicina Materno-Fetal del HRLALM y Laboratorio Central del HRLALM.
- C) Financieros: Recursos del ISSSTE.

DESCRIPCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El presente trabajo se trata de un estudio transversal retrospectivo con intención clínica de Prueba Diagnóstica, donde se pretende establecer los valores de eficacia del Tamiz para diabetes gestacional al modificar el punto de corte que está establecido por la literatura médica actualmente en 180 mg/dl por un punto de corte arbitrario de 170 mg/dl. La investigación se hará revisando los expedientes clínicos del Servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE en la Ciudad de México y se tomarán dos cohortes de 100 pacientes cada una ($n = 200$).

- La primera cohorte será el grupo al cual se aplicó el punto de corte de 180 mg/dl para un diagnóstico directo de diabetes gestacional.
- La segunda cohorte será el grupo al cual se le aplicó el punto de corte de 170 mg/dl para un diagnóstico de diabetes gestacional.

La selección de ambos grupos se realizó mediante una aleatorización simple. No hubo riesgos para las pacientes y la investigación sigue las normas éticas institucionales para las investigaciones clínicas, así como las normas mundiales establecidas en el Protocolo de Helsinki.

Luego, se organizaron los resultados de los individuos en cuadros de dos por dos, comparando ambos grupos con el estándar de oro de la Curva de tolerancia a la glucosa de 4hrs (CTGO -4), determinándose los valores de eficacia de la siguiente manera:

		CTGO - 3H	
		Positivo	Negativo
Tamiz	Positivo	Verdaderos Positivos VP	Falsos Positivos FP
	Negativa	Falsos negativos FN	Verdaderos Negativos VN

Donde la

- Sensibilidad = $VP / VP + FN$
- Especificidad = $VN / FP + VN$
- Valor Predictivo Positivo = $VP / VP + FP$
- Valor Predictivo Negativo = $VN / FN + VN$

RESULTADOS:

Se escogieron 100 expedientes clínicos de pacientes que llenaron los criterios de selección, con edades cronológicas que oscilaron entre los 19 y 43 años de edad (media: 31.95 años), todas con edades gestacionales menstruales corroboradas por ultrasonido del primer trimestre entre las 24 semanas 0 días y las 28 semanas, 6 días. Los individuos escogidos son todos pacientes del Servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Regional "Lic. A. López Mateos", de la Ciudad de México, Distrito Federal. Ambos grupos quedaron distribuidos en cuadros de dos por dos de la siguiente manera:

Punto de Corte de 130 a 180 mg/dl:

		CTOG - 4 hrs.	
		Positivo (diabéticas)	Negativo (no diabéticas)
Tamiz 180 mg/dl	Positivo	Verdaderos Positivos VP 30	Falsos Positivos FP 20
	Negativa	Falsos negativos FN 0	Verdaderos Negativos VN 50

Sensibilidad:	98.4%	Intervalo de confianza al 95%:	86.3 - 99.8
Especificidad:	71.1		59.7 - 80.4
Valor predictivo positivo:	59.8		46.1 - 72.1
Valor predictivo negativo:	99		91.3 - 99.9
LR Positivo:	3.4		2.35 - 4.92
LR Negativo:	0.02		0.001 - 0.35

Podemos observar que de los 100 expedientes escogidos en donde se tomó como parámetro el punto de corte del valor de la glucemia de 180 mg/dl, hubo 50 curvas normales y 50 anormales, de las cuales 30 resultaron diabetes comprobadas por CTOG 3h y 20 con diagnóstico de intolerancia a los carbohidratos.

Punto de Corte de 130 a 170 mg/dl:

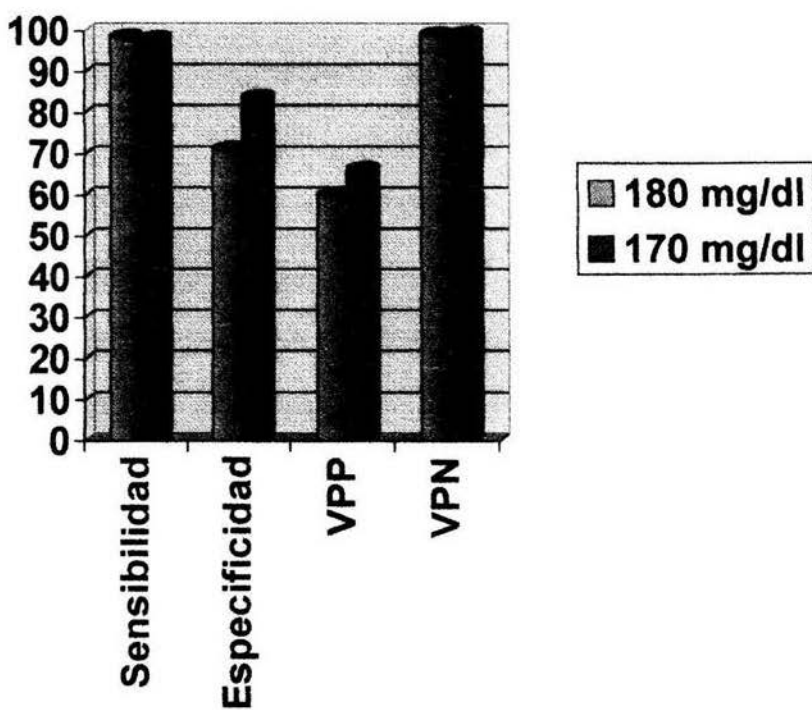
CTOG – 4 hrs.		
Tamiz 170 mg/dl	Positivo (diabéticas)	Negativo (no diabéticas)
	Verdaderos Positivos VP 24	Falsos Positivos FP 12
Negativa	Falsos negativos FN 0	Verdaderos Negativos VN 64

Sensibilidad:	98%	Intervalo de confianza al 95%:	83.4 – 99.8
Especificidad:	83.8		74.0 – 90.4
Valor predictivo positivo:	66.2		50.1 – 79.3
Valor predictivo negativo:	99.2		93.0 – 99.9
LR Positivo:	6.037		3.62 – 10.05
LR Negativo:	0.024		0.002 – 0.372

En el grupo de individuos a quienes se les sometió al nuevo punto de corte del Tamiz para el diagnóstico directo de diabetes gestacional, el cual fue de 170 mg/dl, encontramos que hubo 64 curvas normales, mientras que 36 pacientes se les reconoció como anormales, siendo corroborada la diabetes gestacional a través de CTOG 3h a 24 pacientes, mientras que 12 individuos se clasificaron como intolerancia a los carbohidratos.

Gráfico N°1

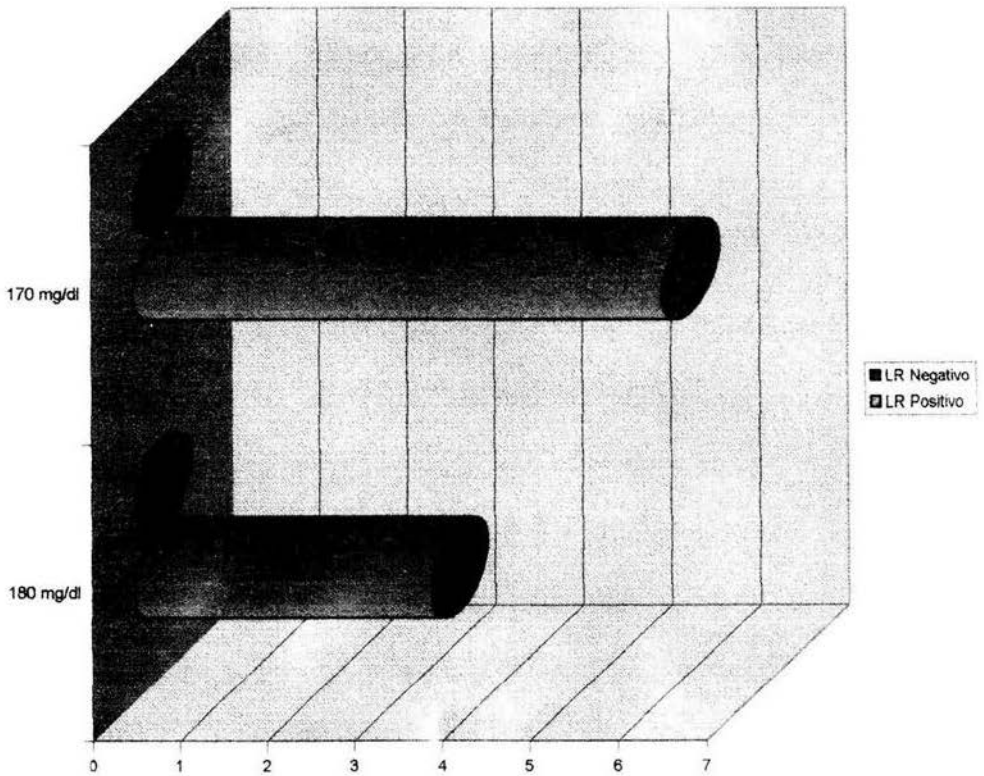
Valores de eficacia de los puntos de corte de 180 y 170 mg/dl del tamiz (carga 50g glucosa) en relación al diagnóstico directo de Diabetes Gestacional



Fuente: Datos obtenidos de la investigación

Gráfico N°2

Diferencia entre las Razones de Verosimilitud (LR) de los puntos de corte de 180 y 170 mg/dl para el diagnóstico de Diabetes Gestacional con el Tamiz (carga 50g glucosa).



Fuente: Datos Obtenidos de la Investigación

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Al comparar ambos puntos de corte, se observa que el modificar de 180 a 170 mg/dl el dintel de la prueba para el diagnóstico de diabetes gestacional, se logra mantener la misma sensibilidad, o sea, que se encuentra a la misma cantidad de enfermos en el grupo de diabéticos, pero se es capaz de discriminar con más precisión a los sanos, pues la Especificidad de la prueba con el punto de corte de 170 mg/dl mejora a un 83,8 %, valor estadísticamente significativo.

A su vez, aumenta la capacidad de la prueba para escoger a los verdaderamente positivos al mejorar el VPP a un 66,2% con el punto de corte en 170 mg/dl.

Con respecto a los valores de verosimilitud (likelihood ratios o LR), lo calculamos como método alternativo para verificar la eficacia de ambos puntos de corte como prueba diagnóstica, se definen como la probabilidad de un resultado dado a una persona positiva para la enfermedad (en nuestro caso, diabetes gestacional) dividido por la probabilidad de que el test de un resultado sin la enfermedad. Esta prueba nos indica la probabilidad de que un resultado positivo sea realmente positivo (LR+) y la probabilidad de que un resultado negativo sea realmente negativo. En nuestro caso, un LR+ de 6.037 nos habla de que la prueba es un buen método para detectar a las diabéticas, con una probabilidad de error (LR-) de 0.024.

Esto nos habla del doble de capacidad que tiene el punto de corte de 170 mg/dl al compararlo con el LR+ del punto de corte a 180 mg/dl (que resultó de 3.4), con intervalos de confianza al 95% similares entre ambos, para ser utilizado como prueba diagnóstica para Diabetes Gestacional.

CONCLUSIONES:

- El modificar el punto de corte del tamiz de glucosa de 180 a 170 mg/dl mantiene la sensibilidad de la prueba, pero mejora la especificidad de la misma, así como los valores predictivos positivos, sin modificar los valores predictivos negativos. Esto nos habla de la capacidad que tiene este nuevo nivel de determinación de Diabetes Gestacional para captar a un número semejante de enfermos con ambos puntos de corte, pero es mucho mejor al determinar cual paciente es sano.
- El punto de corte de 170 mg/dl tiene una eficacia doble al compararlo con el punto de corte de 180 mg/dl, para ser utilizado como prueba diagnóstica directa para Diabetes Gestacional, demostrado por tener un LR+ de 6.037, en comparación del LR+ del punto de corte de 180 mg/dl de 3.4.
- Invitamos a la comunidad científica a que tome los resultados obtenidos en esta investigación como una alternativa diagnóstica que sirve mejor para servicios que prestan atención al alto riesgo obstétrico, y en especial, en poblaciones donde la prevalencia de la Diabetes estacional es un verdadero problema de salud pública como es característica de nuestra población mexicana.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Clínicas Obstétricas y Ginecológicas "DIABETES Y EMBARAZO". Edit. McGraw-Hill Interamericana. México. 2000 Vol 1 Pp 3-11.
- 2.- Islas AS y Lifshitz Guinzberg A. « DIABETES MELLITUS » Edit. McGraw-Hill Interamericana. 2a. Edición. México 1999. Pp. 3-11.
- 3.- Duarte GM, Muñoz G y cols. "PREVALENCIA, DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES GESTACIONAL". Revista Salud Pública y Nutrición. Vol 5. No. 1. Enero-Marzo 2004. Pp.1-8.
- 4.- Pallardo Sánchez LF y González González A. "DIABETES Y EMBARAZO" Biblioteca Aula Médica. Madrid. 1999. Pp. 3-70.
- 5.- Arias F. "GUÍA PRÁCTICA PARA EL EMBARAZO Y EL PARTO DE ALTO RIESGO". Edit. Harcourt Brace. 2a. Edición. España 1997. Pp. 290-297.
- 6.- Gleicher. "TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES CLÍNICAS DEL EMBARAZO. " Edit. Panamericana. 3ª. Edición. Argentina 2000. Pp. 383-388.
- 7.- Fiorelli S., Alfaro H y Cejudo E. "COMPLICACIONES MÉDICAS EN EL EMBARAZO" Edit. McGraw-Hill Interamericana. 2a. Edición. México. 2004. Pp. 159-160.
- 8.- Vidaeff. A.C., Yeomans ER et al. « GESTATIONAL DIABETES : A FIELD OF CONTROVERSY » CME. Review article. Obstetrical and gynecological survey. E.U. 2003. Vol. 58. No 11 Pp 759-769.
- 9.- ACOG PRACTICE BULLETIN "GESTATIONAL DIABETES". Sept. 2001. No 30 Pp. 1-14.
- 10.- Andreasen KR y Schantz AL. "OBESITY AND PREGNANCY". Acta Obstet Gynecol Scandinavica. Denmark 2004. 83; 1022-1029.
- 11.-Khandelwal M., Reece A et al. "GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: CONTROVERSIES AND CURRENT OPINIONS " Current Opinión in Obstetrics and Gynecology. USA. 1999. 11: 157-165.
- 12.-Nuthalapaty FS y Rouse DJ. « THE IMPACT OF OBESITY ON OBSTETRICAL PRACTICE AND OUTCOME » Clinical Obstetrics and Gynecology. USA. 2004. 47 (4): 898-913.
- 13.-Maresh M. "SCREENING FOR GESTATIONAL DIABETES MELLITUS." Semin. Fetal Neonatal Med. 2005. Mayo 31.
- 14.-Forbach Sánchez G, Támez Pérez HE et al. « DIABETES Y EMBARAZO ». Arch Med Res. 2005. Mayo-Junio 36 (3): 291-9.
- 15.-Adamowicz R, Muszer M et al. "THE ROLE OF EARLY DIAGNOSTIC OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS". Wiad Lek. Polonia. 2004. 57 Suppl 1:8-10.

- 16.-Hall LF, Neubert AG. "OBESITY AND PREGNANCY". *Obstet Gynecol Surv. USA.* 2005. Apr; 60 (4): 253-60.
- 17.-Buchanan TA, Xiang AH. "GESTATIONAL DIABETES MELLITUS". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001. 162: 1008-1014.
- 18.-Blayo A, Mandelbrot L. "Screening and diagnosis of gestational diabetes". *Diabetes Metab. France.* 2004. Dec., 30 (6): 575-80.
- 19.-Albertico S, Strazzanti C et al. "GESTATIONAL DIABETES: UNIVERSAL OR SELECTIVE SCREENING". *J. Matern Fetal Neonatal Med. Italy.* 2004. Dec; 16 (6): 331-7.
- 20.-Bariboonhirunsarn D, Sunsaneevithayakul P et al. "INCIDENCE OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS DIAGNOSED BEFORE 20 WEEKS OF GESTATION". *J. Med. Assoc. Thai. Thailand* 2004. Sep; 87 (9): 1017-21.
- 21.-Schytte T, Jorgensen LG et al. «THE CLINICAL IMPACT OF SCREENING FOR GESTATIONAL DIABETES". *Clin Chem Lab Med. Denmark* 2004; 42 (9): 1036-42.
- 22.-Lepercq J. "IS THERE A STANDARD BIOLOGICAL SCREENING OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS?". *Gynecol Obstet Fertil. France.* 2004. Jun ; 32 (6) : 549-55.
- 23.-Seshiah V, Balaji V, Balaji MS. "DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF DIABETES IN PREGNANCY". *J. Indian Med Assoc.* 2004. Dec; 101 (12): 742-746.
- 24.-Yogev Y, Langer O et al. "GLUCOSE SCREENING IN MEXICAN-AMERICAN WOMEN". *Obstet Gynecol. USA.* 2004. Jun; 103 (6): 1241-5.
- 25.-Lu YP, Sun GS, Weng XY and Mao L. "EVALUATION OF THE GLUCOSE SCREENING RETEST DURING PREGNANCY". *Zhonghua Fu Chan Ke Za Chi. China.* 2003. Dec; 38 (12): 729-32.
- 26.-Rodríguez SJ, Vega ME. "PANORAMA DE LA DIABETES GESTACIONAL". *Diabetes Hoy Med. Sal. México.* 2004; 5 (6): 1320-2.
- 27.-Espinoza MA, Cariño N y cols. "RESULTADOS DE LA PRUEBA DE GLUCOSA, DESPUÉS DE DESAYUNAR, PARA DIAGNOSTICAR DIABETES MELLITUS GESTACIONAL". *Perinatol. Repr. Hum. México* 1997; 11 (2):104.
- 28.-Caraveo Enriquez VE, Tábano-Colaizzi L y cols. "EVALUACIÓN DE UN DESAYUNO COMO PRUEBA DE TAMIZ PARA LA DETECCIÓN DE DIABETES GESTACIONAL". *Ginecología y Obstetricia de México.* Marzo 2002. 70 : 112-7.
- 29.-Hernández Valencia M y Carrillo PA. "CONTROL PRENATAL ASOCIADO AL NÚMERO DE CONSULTAS COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO DE HIPERGLUCEMIA". *Ginecología y Obstetricia de México.* Diciembre 2002. Vol 70 Pp. 592-6.

- 30.-Hernández VM y Zárate A. "EL RIESGO DE DIABETES GESTACIONAL SE ESTABLECE DESDE LA VIDA FETAL Y POSNATAL". Ginecología y Obstetricia de México. Febrero 2003. Vol. 71. Pp. 60-5.
- 31.-Forsbach G, González VF y cols. "MORBILIDAD MATERNA Y FETAL EN UN GRUPO DE MUJERES CON DIABETES GESTACIONAL". Ginecología y Obstetricia de México. Junio 1999. Vol. 67. Pp. 273-5.
- 32.-Forsbach G, Vázquez JJ, y cols. "DIABETES Y EMBARAZO EN MÉXICO". Rev. Invest Clin. Mayo-Junio 1998. 50 (3):227-31.
- 33.-Creasy RK. "MATERNAL-FETAL MEDICINE: PRINCIPLES ANDS PRACTICE." Edit. Saunders. 5a. Edition. USA. 2004. Pp. 1023-1061.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**