



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
"ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"**

**EL USO DE GLUCEMIA EN AYUNO EN PRIMER TRIMESTRE  
COMO PREDICTOR DE RESULTADOS PERINATALES  
ADVERSOS**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
MEDICINA MATERNO FETAL**

**PRESENTA:  
DRA. DIANA YAZMIN COPADO MENDOZA**

**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA MATERNO FETAL  
DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS**

**DIRECTORES DE TESIS  
DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS  
DR. JUAN MANUEL GALLARDO GAONA**



**MÉXICO, DF**

**2016**



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

**EL USO DE GLUCEMIA EN AYUNO EN PRIMER TRIMESTRE COMO  
PREDICTOR DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS**



---

**DR. ENRIQUE ALFONSO GÓMEZ SÁNCHEZ**  
Director de Educación en Ciencias de la Salud



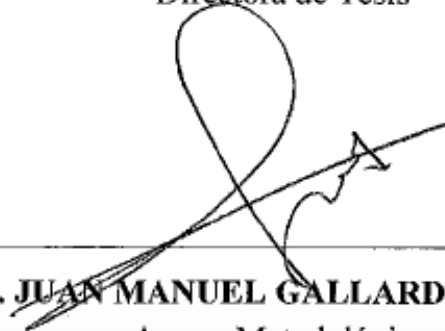
---

**DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS**  
Profesora Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal



---

**DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS**  
Directora de Tesis



---

**DR. JUAN MANUEL GALLARDO GAONA**  
Asesor Metodológico

## **I. Índice de contenidos**

1. Resumen .....	4
2. Abstract .....	6
3. Introducción .....	8
4. Planteamiento del problema.....	8
5. Antecedentes: Marco teórico.....	10
6. Objetivos, Hipótesis y Justificación .....	17
7. Diseño metodológico .....	23
8. Resultados... ..	25
9. Conclusiones .....	27
10. Anexos .....	29
11. Referencias bibliográficas .....	31

## **1. Resumen**

**Objetivo:** Evaluar el uso del valor de glucosa en ayuno de primer trimestre como factor pronóstico para resultados perinatales adversos en las pacientes con embarazo único del Instituto Nacional de Perinatología.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrolectivo y longitudinal de una cohorte de pacientes de Enero del 2012 a Diciembre del 2014 del Instituto Nacional de Perinatología con un embarazo único y glucosa en ayuno primer trimestre registrado. Se dividieron a estos valores por deciles y se analizó su relación con los resultados perinatales presentados. Se excluyeron las mujeres con diabetes mellitus pregestacional, hipertensión arterial sistémica crónica, lupus eritematoso sistémico, síndrome de antifosfolípidos, o enfermedad renal crónica, así como las pacientes con niveles de glucosa en ayuno por arriba de 105 mg/dl o tomas de glucosa realizadas después de la semana 24.

**Resultados:** Se obtuvo un total de 1130 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La edad promedio fue 30.9 años, el promedio de índice de masa corporal fue de 28.65 ( $\pm 5$ ) kg/m<sup>2</sup>, la ganancia de peso materno fue de 9.8 kg en promedio. A continuación se señalan los deciles con ORs que mostraron significancia estadística ( $p < 0.05$ ), así como sus intervalos de confianza. El decil 8 con rangos de glucosa en ayuno de 94-97mg/dL mostró un OR de 2.6 (1.6-6.4) para diabetes gestacional, dentro de los resultados perinatales la macrosomía mostró un OR de 1.9 (1-3.6), fetos grande para edad gestacional un OR de 2.2 (1.3-3.8), hipoglucemia se calculó con un OR de 2.7 (1.5-4.7) e hiperbilirrubinemia de 3 (1.6-5.7), la vía de finalización del embarazo por cesárea no mostró significancia estadística para este decil. El decil 9 con rangos de glucosa en ayuno de  $>98$ mg/dL mostró un OR de 9.7 (6-15) para diabetes gestacional, dentro de los resultados perinatales la macrosomía mostró un OR de 1.9 (1.1-3.4), fetos grande para edad gestacional un OR de 1.9 (1.2-3.1), hipoglucemia se calculó con un OR de 2 (1.1-3.5), hiperbilirrubinemia de 1.8 (0.9-3.6) y la vía de finalización del embarazo por cesárea un OR de 2 (1-3.8). Se aplicaron modelos de regresión logística para ajuste de variables intercurrentes y confusoras (ganancia de

peso durante el embarazo, control glicémico, uso de tratamiento para el control de los niveles de glucosa, peso pregestacional, índice de masa corporal) persistiendo dichos resultados.

**Conclusiones:** En base a los resultados encontrados podemos decir que la glucemia en ayunas resulta útil como un marcador temprano que puede usarse en la gestación como predictor de resultados perinatales adversos entre ellos: macrosomía, feto grande para edad gestacional, diabetes gestacional, hipoglicemia e hiperbilirrubinemia, estableciendo como punto de corte 94 mg/dL.

**Palabras clave:** Valor en ayuno en primer trimestre, resultados perinatales.

## **2. Abstract**

**Objective:** To evaluate the utility of fasting glucose value of first trimester as a prognostic factor for adverse perinatal outcomes in women with singleton pregnancy at the National Institute of Perinatology.

**Methods:** We realized an observational, retrospective and longitudinal study of a cohort of patients from January 2012 to December 2014 the National Institute of Perinatology with a singleton pregnancy and first trimester fasting glucose recorded was performed. We divided these values by decile and their relationship with those presented perinatal outcome was analyzed. Women with pre-gestational diabetes mellitus, chronic hypertension, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, or chronic kidney disease, and patients with fasting glucose levels were excluded above 105 mg / dl or measure of glucose levels after week 24.

**Results:** A total of 1130 patients who met the inclusion criteria were obtained. The average age was 30.9 years, the average BMI was 28.65 ( $\pm$  5) kg / m<sup>2</sup>, maternal weight gain was 9.8 kg on average. The deciles with ORs that showed statistical significance ( $p < 0.05$ ) and confidence intervals are indicated. The decile 8 fasting glucose ranges of 94-97mg / dL showed an OR of 2.6 (1.6-6.4) for gestational diabetes, in macrosomia perinatal outcomes showed an OR of 1.9 (1-3.6), large fetuses for gestational age an OR of 2.2 (1.3-3.8), hypoglycemia was calculated with an OR of 2.7 (1.5-4.7) and hyperbilirubinemia 3 (1.6-5.7), the route of termination of pregnancy by cesarean section showed no statistical significance for this decile. The decile 9 ranges fasting glucose > 98mg / dL showed an OR of 9.7 (6-15) for gestational diabetes, in macrosomia perinatal outcomes showed an OR of 1.9 (1.1-3.4), large fetuses for age gestational an OR of 1.9 (1.2-3.1), hypoglycemia was calculated with an OR of 2 (1.1-3.5), hyperbilirubinemia of 1.8 (0.9-3.6) and the route of termination of pregnancy by cesarean an OR 2 (1-3.8 ). We applied Logistic regression models to adjust intercurrent variables and confounding (weight gain during pregnancy, glycemic control, use of treatment to control glucose levels, prepregnancy weight, body mass index) obtaining the same results.

**Conclusions:** Based on our results we can say that fasting glucose is useful as an early marker that can be used during pregnancy as a predictor of adverse perinatal outcomes including: macrosomia, large fetus to gestational age, gestational diabetes, hypoglycemia and hiperbilirubinemia , establishing the cutoff 94 mg / dL.

**Keywords:** fasting value glucose in the first trimester, perinatal outcomes.



### **3. Introducción**

La diabetes gestacional se define como la instalación o detección de intolerancia a los carbohidratos por primera vez durante el embarazo, es una de las complicaciones más frecuentes durante la gestación y con grandes repercusiones para la madre y el feto. La incidencia de diabetes preexistente al embarazo es del 0.2 a 0.3%, y la de diabetes gestacional a nivel mundial del 3 al 5%, dichos números pueden variar dependiendo de la población y los criterios utilizados para su diagnóstico, así en Estados Unidos la incidencia es del 1 a 8%, mientras que en México la incidencia es del 11%. Dentro del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”, la prevalencia de la enfermedad se encuentra entre el 9.7 y el 13.9%.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) señala que esta patología complica aproximadamente un 7% de todos los embarazos, siendo su incidencia estimada del 17.8%. El riesgo de morbilidad en el recién nacido es hasta del 23%, con una tasa mortalidad que oscila entre el 0.5-6.5%.

La importancia de este trabajo radica en que a pesar de ser un problema con gran repercusión materno fetal, hasta el momento no contamos con un método estándar y uniforme para el diagnóstico, siguen en disputa múltiples propuestas sobre el momento y la herramienta más adecuada para el diagnóstico, inicio y seguimiento del tratamiento. Por lo que se propone la medición en ayuno de los niveles de glucosa sérica en primer trimestre en todas las embarazadas como una herramienta útil para la predicción de resultados perinatales oportunamente, pudiendo llevar el seguimiento lo más temprano y detallado posible de las pacientes con riesgo de presentar disglucemias y con ello resultados perinatales adversos.

### **4. Planteamiento del problema**

Desde 1964, la diabetes gestacional ha generado controversias, se han hecho propuestas para tratar de unificar criterios a nivel internacional para su detección, sin embargo no ha existido ni existe un consenso en cuanto a sus criterios diagnósticos. El camino no ha sido fácil, se han creado herramientas poco específicas que partieron de puntos

de corte derivados de criterios de normalidad estadística y validaban únicamente la evolución materna posterior al embarazo, dicha propuesta hecha por O'Sullivan. Posteriormente en 1982, Carpenter y Coustan modificaron los puntos de corte para la detección, sin embargo conservaban el mismo principio: el desarrollo o pronóstico materno para presentar diabetes mellitus en un futuro, sin considerar los resultados fetales y neonatales. Cerca del año 2000, la Asociación Americana de Diabetes y el International Workshop Conference on Gestational Diabetes decidieron adoptar estos puntos de corte y fue hasta el 2008 cuando apareció el estudio HAPO que resalta el hecho de ser el estudio pionero en evaluar la repercusión de la hiperglicemia *leve* materna y su relación con *resultados perinatales* adversos. En la siguiente tabla se sintetizan los criterios diagnósticos utilizados hoy en día por las instituciones más reconocidas para la clasificación de diabetes gestacional:

Pasos	Carga de glucosa (g)	Criterios diagnósticos	Ayuno	1-hr	2-hr	3-hr	Valores anormales para dx.
2 pasos	100	NDDG	5.8 (105)	10.5 (190)	9.1 (165)	8.0 (145)	2
2 pasos	100	CC	5.3 (95)	10.0 (180)	8.6 (155)	7.8 (140)	2
2 pasos	75	ADA	5.3 (95)	10.0 (180)	8.6 (155)	-	2
2 pasos	75	CDA	5.3 (95)	10.6 (191)	8.9 (160)	-	2
1 paso	75	IADPSG	5.1 (92)	10.0 (180)	8.5 (153)	-	1
1 paso	75	WHO	6.1 (110)	-	7.8 (140)	-	1

*Ann Intern Med.* 2013;159.

Posterior a la publicación de HAPO surge la necesidad de diversos investigadores de probar estos puntos de corte establecidos, dentro de su población, ofreciendo resultados paradigmáticos, ya que diferentes poblaciones incrementaban hasta en 2 o 3 veces la tasa de detección de diabetes gestacional al ajustarse a estos nuevos puntos de corte, como en nuestro caso, sin embargo no ofrecían una diferencia significativa en la detección de resultados perinatales o mejoría en el binomio materno fetal.

A pesar de llevar 50 años invertidos en el estudio de este tema, hasta hoy no contamos con un estándar de oro perfecto para la detección óptima de diabetes gestacional, y es ahí donde surge la idea de este protocolo, donde más que seguir cuestionando cual resultará el estándar de oro para el diagnóstico de diabetes gestacional nos proponemos conocer el uso del valor de glucosa en ayuno de primer trimestre como predictor de resultados perinatales. Enfrentando en este punto otro paradigma ya que no

existe una definición universalmente aceptada para considerar como normal el nivel de glucosa en ayuno en pacientes embarazadas, para algunas instituciones se define como *normal* el valor de glucosa hasta 125 mg/dl y para otros como los Criterios del Grupo Nacional de Datos de la Diabetes (NDDG) definen como normal hasta 105 mg / dl se. Según los criterios de Carpintero y Coustan criterios se debe considerar normal a la glucosa en ayuno hasta 95 mg/dl y por último el estudio HAPO y la International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) proponen como punto de corte 92 mg/dL por lo que también surge la necesidad de buscar un punto de corte ideal en nuestra sociedad para considerar el mayor factor pronóstico para la presencia de resultados perinatales adversos.

## **5. Antecedentes y Marco teórico**

Para hablar de diabetes gestacional, primero se debe entender que la diabetogenicidad del embarazo es ocasionada por una resistencia a la insulina, la cual disminuye la glucosa periférica ocasionando como respuesta un incremento en la utilización del glucógeno hepático, y un incremento en la concentración de glucosa plasmática. Esta resistencia se presenta predominantemente en el tejido muscular lo que provoca una disminución de la actividad de las enzimas fosfofructocinasa y cinasa pirúvica resultado en una disminución de la glicólisis en el tejido muscular y aumento de ácidos grasos libres por la mayor actividad de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Por otro lado, la hiperinsulinemia fetal se asocia con un mayor riesgo de peso bajo hasta en un 11%, macrosomía en 30-35% y con ello se contribuye a distocia y lesiones asociadas al nacimiento de dos a cuatro veces más, asfixia, síndrome de dificultad respiratoria dos a siete veces más frecuente, cardiomiopatía, alteraciones metabólicas como hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia y policitemia. (1)

Partiendo del principio que el excesivo crecimiento fetal presente en la diabetes gestacional es resultado de una hiperinsulinemia fetal, por un incremento mayor de glucosa y nutrientes que atraviesan la placenta y potencialmente modificados por el factor genético, resulta indispensable contar con un método diagnóstico ideal para la detección de esta patología. Sin embargo, a pesar de que existen estudios donde se demuestra que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia no sólo afecta el desarrollo fetal, si no también da una

repercusión en la obesidad infantil y la condición para enfermedades cardiovasculares, no contamos con un estándar de oro para la detección de la diabetes gestacional. (1)

A partir de lo anterior surge como propuesta el uso de la curva oral de tolerancia a la glucosa y desde 1964, O'Sullivan y Mahan publicaron los criterios de la prueba de tolerancia a la glucosa oral en el embarazo, utilizando una carga de tolerancia a la glucosa de 100g oral, sus resultados fueron creados en base a información de mujeres embarazadas la validez de estos fue derivada matemáticamente por el uso de dos desviaciones estándar por arriba de la media y su uso parte de la predicción para el futuro de la madre y la diabetes y no tanto para los resultados perinatales. Desde un punto de vista obstétrico, el significado de diabetes gestacional se refiere a la frecuencia y severidad de presentar resultados perinatales en el embarazo, más que el riesgo de que la madre pueda desarrollar diabetes mellitus en el futuro. (4)

La idea de realizar un estudio que de cierta manera resultara más específico, nació al observar la correlación que existía entre el excesivo crecimiento fetal o resultados perinatales adversos con los niveles de glicemia. Pettit et al, fue uno de los primero en demostrar que la incidencia de macrosomía o resultados perinatales adversos como el incremento en el número de cesáreas, estaban aún presentes por debajo de los criterios establecidos como límite para el diagnóstico de diabetes gestacional, y fue la unión de este con muchos estudios más que surgió la idea de realizar un estudio multinacional capaz de unificar criterios. (2,4)

Aunque actualmente la curva de tolerancia a la glucosa es un estudio comúnmente utilizado, las cargas de glucosa usadas han cambiado y el número de pacientes que se diagnostican se ve directamente influenciado. En 1990 en la Tercera Conferencia Internacional de Diabetes Gestacional se hizo la sugerencia de utilizar de manera universal la carga de 75 gramos de glucosa durante el embarazo reemplazando la propuesta por la organización mundial de la salud, quien propone el uso de una carga de 100 gramos sin embargo, la OMS no tomó en cuenta los cambios en el metabolismo de carbohidratos que suceden en las pacientes gestantes. (5,6,7)

Posterior a esta propuesta diferentes investigadores de distintas disciplinas como obstetricia, diabetología y neonatología propusieron el abordaje de nuevos estudios para correlacionar los niveles de glucosa sérica materna con resultados perinatales. En 1997 en la

prevalencia de diabetes gestacional iba en incremento en el mundo, y era indispensable el desarrollo de criterios diagnósticos para diabetes gestacional que partieran de la relación específica entre hiperglucemia y el riesgo de resultados perinatales adversos, surgiendo la controversia que envolvería el beneficio potencial o falta de este para el tratamiento de las pacientes diagnosticadas. (8)

En el 2008, La Fuerza de Tarea de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) concluyó que la evidencia hasta ese momento era insuficiente para ofrecer un beneficio o daño en el tamizaje de diabetes gestacional antes o después de la semana 24 de gestación, esta idea surgió al observar que a pesar del uso de la curva de tolerancia oral a la glucosa la morbilidad perinatal continuaba incrementándose. (9, 10)

El estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) fue diseñado para responder estas preguntas, determinando el nivel de intolerancia a la glucosa durante el embarazo que se encuentra asociado a resultados perinatales adversos, en pacientes sin diabetes pregestacional. Se incluyeron mas de 25 000 pacientes embarazadas no diabéticas de 15 diferentes centros localizados en 9 ciudades a las cuales se sometió a una curva de tolerancia a la glucosa de 75 gramos de 120 minutos entre la semana 24 a 32 de gestación (con una edad gestacional media de 27.8), fue un estudio doble ciego. Al momento del nacimiento se tomaron muestras de cordón umbilical para realizar la medición de glucosa y péptido C como marcador de insulina fetal. Y se realizaron medidas antropométricas a los neonatos hasta las 72 h de nacimiento. (11, 12, 13). Los principales resultados perinatales que se buscaron fueron macrosomía, nacimiento por cesárea, hipoglucemia neonatal clínica e hiperinsulinemia, y los resultados perinatales secundarios fueron parto pretérmino, distocia de hombros y / o lesión al nacimiento, admisión a unidad de cuidados intensivos neonatales, hiperbilirrubinemia y preeclampsia. (13) Dentro de los resultados el promedio de glucosa sérica en ayuno fue 80.9 mg dl, y a la hora y 2 horas posteriores a la carga de 75 gramos de glucosa se obtuvo un promedio de 134.1 mg dl y 111 mg dl respectivamente. El promedio de edad gestacional al nacimiento fue de 39.4 semanas de gestación. (14, 15)

Para el análisis categórico los niveles de glucosa sérica en ayuno se dividieron a priori en 7 categorías con incrementos de 5 mg/dL, partiendo de la categoría mas baja de menor de

75 mg/dL (Intervalo 1), y la mayor de 100 mg/dL (Intervalo 7). (11, 12,13) Los valores para las categorías a la hora y dos horas fueron elegidos de acuerdo a la proporción observada en el nivel de glucosa en ayuno. Las dos categorías mas bajas incluyeron aproximadamente al 50% de las participantes y las 2 categorías mas altas incluyeron únicamente al 1 y 3% de las participantes. (14)

La relación entre los valores de la curva de glucosa y cada uno de los resultados perinatales adversos fue evaluada utilizando los niveles de glucosa como una variable continua, y aplicando la corrección de las variables confusoras potenciales, los resultados se expresaron en Odds Ratio para cada uno de los resultados mostrando una significancia estadística a excepción de la relación entre hipoglucemia neonatal y los valores de la curva a las 2 horas. De igual forma se evaluaron los resultados secundarios mostrando una significancia estadística en la relación entre preeclampsia y distocia de hombros. Se definieron las cifras de glucemia a partir de las cuales la morbilidad es 1,75 veces la de la media de la población en relación a tres variables: peso al nacer, adiposidad subcutánea y péptido C en cordón superiores al percentil 90. (14, 15, 16). La conclusión principal derivada del estudio fue que la creación de criterios diagnósticos para la diabetes gestacional no es una tarea sencilla, sin embargo es importante señalar que el valor alterado en ayuno es el que se encuentra mas asociado con la presencia de resultados perinatales adversos. (16)

La información previamente mencionada sugiere que la intervención en formas leves de diabetes gestacional ofrece grandes beneficios, marcando un parteaguas en lo que se había realizado hasta entonces. Mientras que los criterios diagnósticos de la ADA con una curva de 75 gramos de glucosa requiere la elevación de dos valores, los puntos de corte propuestos por HAPO requieren la elevación de sólo uno de ellos, siendo significativo que dichos valores clasificarán al 16.1% de las gestantes como diabéticas gestacionales. (17, 18)

En resumen, el HAPO ofrece una oportunidad de revisión de los criterios diagnósticos para diabetes gestacional, los criterios propuestos para la curva de tolerancia a la glucosa de 75 gramos es cualquiera o más de los siguientes en los cuales se iguale o exceda su valor:

1. Glucosa en ayuno 92mg/dL (5.1mmol/L)
2. Glucosa sérica a la hora posterior a la carga de 180 mg/dL (10 mmol/L)
3. Glucosa sérica a las 2 horas posterior a la carga de 153 mg/dL (8.5 mmol/L)

Dichos criterios diagnósticos propuestos están basados en su valor predictivo para resultados perinatales adversos, de acuerdo a datos multinacionales y consensos internacionales. Permite realizar el diagnóstico con un solo valor alterado y el tratamiento ha demostrado ser benéfico con esos niveles de glucosa. (15, 16)

En nuestro país, en el 2012, Reyes et al realizó una revisión para explorar la prevalencia de diabetes gestacional definida por los criterios de la ADA comparándolos con los criterios propuestos por el IADPSG en la población mexicana mestiza, analizando la frecuencia de los recién nacidos grandes para edad gestacional en el mismo grupo de mujeres utilizando los dos criterios diagnósticos. Se incluyeron 803 embarazadas mestizas, con embarazo único sin enfermedades concomitantes y sin historia previa de diabetes mellitus pregestacional a las cuales se les realizó un cribado de dos pasos para el diagnóstico de diabetes gestacional en su ingreso al hospital para iniciar su control prenatal. Mostrando los siguientes resultados: Los criterios de la ADA identificaron a 83 mujeres (10.3%), mientras que los criterios de la IADPSG diagnosticaron a 242 (30.1%) como diabéticas gestacionales. La glucosa en ayuno en la curva de tolerancia oral a la glucosa de 100 gramos fue anormal en 116 mujeres (14.4%), y en 160 (19.9%) de acuerdo a los criterios de la ADA e IADPSG respectivamente  $p = 0.004$ . Con el uso de los criterios de la IADPSG 177 de las 803 pacientes participantes (22%) hubieran sido clasificadas como diabéticas gestacionales únicamente por la presencia de glucosa anormal en ayuno en la primera visita a control prenatal; de esas pacientes 29 (16.4%) tuvieron una curva de tolerancia oral a la glucosa normal, y las otras 148 (83.6%) tuvieron al menos un valor anormal en la curva de tolerancia oral a la glucosa subsecuente. La frecuencia de recién nacidos grandes para edad gestacional fue del 7.4% utilizando los criterios de la IADPSG y del 6% basado en los criterios de la ADA sin una diferencia significativa  $p = 0.64$ . Concluyendo que con el uso de los criterios de la IADPSG la prevalencia de diabetes mellitus gestacional se incremento casi al triple en comparación con los criterios de la ADA, sin embargo no se encontró una diferencia significativa en la prevalencia de recién nacidos grandes para la edad gestacional. (19)

Denotando a partir del estudio HAPO que los valores de glucosa en ayuno antes considerados normales pudieran predecir resultados perinatales, surgieron nuevos estudios entre el 2010 y 2013 que intentaron demostrar dicha asociación. Así, Shlomit y sus colaboradores,

se plantearon evaluar la asociaciones entre el valor de glucosa plasmática en ayunas de primer trimestre y la relación con resultados perinatales utilizando los mismos grupos para el análisis que usados en el estudio HAPO (1: <75 mg/dl, 2: 75–79 mg/dl, 3: 80–84 mg/dl, 4: 85–89 mg/dl, 5: 90–94 mg/dl, 6: 95–99 mg/dl, 7: 100–105 mg/dl), obteniendo como resultados que de un total de 6.129 mujeres que tuvieron una medición de glucosa en ayuno, el desarrollo de diabetes gestacional aumentó de 1,0% en la categoría más baja a 11,7% en el más alto (aOD 11,92 [IC 95% 5,39 -26,37]). La frecuencia de neonatos grandes para edad gestacional y/o macrosomía aumentó de 7,9 a 19,4% (2.82 [1.67- 4.76]). La tasa de cesárea aumento de 12,7 a 20,0% (1,94 [1,11-3,41]). Concluyendo que en el primer trimestre los niveles altos de glucosa en ayuno, dentro de lo que es actualmente considerado un rango no diabético, aumenta el riesgo de resultados adversos del embarazo, por lo que la detección temprana y el tratamiento de las mujeres con alto riesgo de estas complicaciones puede mejorar el resultado del embarazo.

En el 2012, Corrado y colaboradores se plantearon como objetivo evaluar la relación entre el valor de glucosa en ayuno en primer trimestre y los resultados de la curva de tolerancia a la glucosa (CTOG) en el diagnóstico de diabetes gestacional. Se recabaron los registros médicos de todas las mujeres que se sometieron a una CTOG realizadas de acuerdo con los criterios de IADPSG, durante el año 2010. De dichas pacientes se buscaron en sus expedientes valores en ayuno de primer trimestre, examen de laboratorio que por requisito tienen todas las pacientes en ese país. Todos los valores de glucosa en ayunas en el primer trimestre mayores o iguales a 5,1 mmol/L (92 mg/dL), se consideraron como un punto de corte diagnóstico. Por otra parte, se construyó una curva ROC y un modelo de regresión logística múltiple para calcular la capacidad de predicción de este valor de corte en el diagnóstico de GDM. En total se evaluó una población de 738 mujeres embarazadas, la prevalencia de DG fue del 11,9% por la CTOG. Sin embargo, cuando se consideró el valor de glucosa de primer trimestre en ayuno para cada paciente retrospectivamente, se encontraron 29 pacientes que deberían haber sido diagnosticadas como DG (glucemia  $\geq$  5,1 mmol / L), aunque su CTOG era normal. Sin embargo, el valor de glucosa en ayunas se consideró únicamente como predictivo y no diagnóstico, al observar en la curva ROC una AUC de 0,614 (IC del 95%: 0,544 a 0,684) y una ORa de 7,1 (IC 95%: 3,8 a 13,1) que se obtuvo en estas pacientes en comparación con el grupo de referencia (glucosa en ayunas <5,1 mmol / L). Por lo anterior se concluyó que no hubo una



relación completa en el diagnóstico de DG entre el valor de glucosa en ayuno de primer trimestre y los resultados de una CTOG de 2 horas de 75 g realizada a principios del tercer trimestre. Sin embargo, aunque no se puede utilizar como herramienta diagnóstica, queda claro que un valor de la glucosa en ayuno mayor o igual a 5,1 mmol / L puede ser considerado un factor de riesgo altamente predictivo de DG.

En nuestro en el 2011 López Caudana y colaboradores publicaron la relación de disglucemia anormal durante el embarazo y el aumento de la morbimortalidad en las mujeres y recién nacidos. Este estudio evaluó los marcadores tempranos para predecir este evento. Para ello evaluaron los valores de glucemia en ayuno, la insulina y el índice HOMA-IR en el embarazo temprano como predictores de diabetes gestacional (DG). Se realizó una cohorte prospectiva que incluyó 450 mujeres en seguimiento de control prenatal en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Los criterios eran mujeres mayores de 19 años, en seguimiento desde edades gestacionales tempranas, sin diagnóstico previo de disglucemia o hipertensión anterior, y con valores de glucemia en ayunas menores a 126 mg/dL. De igual forma se midieron la insulina y HOMA-IR en edades tempranas del embarazo. Posteriormente, entre la semana 24 a 36 de gestación se les realizó una CTOG de 3 horas con 100 g de glucosa con la aplicación de los criterios Carpintero-Coustan modificados. Se aplicaron múltiples modelos de regresión logística incluyendo un término de desplazamiento como indicador de tiempo en el riesgo permitió estimar el riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa (IG), DG, o hiperglucemia una hora después de la carga de glucosa . Se realizaron curvas ROC y calculó el área bajo la curva para realizar la comparación de la capacidad predictiva de los modelos. Como resultados se obtuvo que la incidencia de eventos de disglucemia fue del 20,7%. El riesgo de DG fue mayor para los valores más altos de glucosa en ayuno (RR 5 4.1, 95% CI 1.6-10.6), insulina (RR 5 4.1, 95% CI 1.2-14.2) y HOMA-IR (RR 56.4, 95% 1.9-21.9 CI). Un riesgo más alto de IG se encontró para valores de glucemia (RR 5 2.6, 95% CI 1.3-5.3). Las áreas bajo la curva ROC para los modelos ajustados con glucemia, insulina, o HOMA-IR fueron 0,749, 0,715, y 0,747, respectivamente (p= 0,4). De lo anterior se concluyó que la glucemia en ayuno resultó el mejor predictor para DG en el embarazo temprano en comparación con la insulina y HOMA-IR.

Con lo anterior queda claro que el camino en el estudio de esta patología ha sido largo y hoy en día el objetivo de dichos estudios no es descubrir una nueva herramienta diagnóstica, pues es un dilema que no tiene fin, sin embargo es de importancia encontrar una herramienta que pueda definir el pronóstico de nuestras pacientes según alteraciones disglucémicas desde etapas tempranas de la gestación.

## **6. Justificación**

En nuestro país la detección de diabetes gestacional se debe realizar según la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria con última modificación el 7 de abril de 2000 con la prueba de tolerancia a la glucosa en toda embarazada entre las semanas 24 y 28 de gestación. Si una hora después de una carga de 50 g de glucosa por vía oral, se encuentra una glucemia plasmática  $>140$  mg/dl, se efectuará la prueba diagnóstica. Se establece el diagnóstico de diabetes gestacional, si durante las semanas 24 a 28 del embarazo se presentan dos o más de los siguientes valores: en ayuno  $>105$  mg/dl; y, después de una carga de glucosa en ayuno de 100 g, valores superiores a 190 mg/dl a la hora poscarga, 165 mg/dl a las dos horas poscarga y 145 mg/dl a las tres horas. Sin embargo si esperamos hasta estas semanas la repercusión para la madre y el feto ya podría estar presente y no se ofrecería un área de oportunidad ideal para tomar medidas necesarias para modificar el pronóstico para ambos.

Así, en el Instituto Nacional de perinatología se tiene como método de detección de diabetes gestacional la realización de una curva de tolerancia a la glucosa con 75 gramos a su ingreso, si este fue oportuno desde primer trimestre, entonces desde ese momento se podrá realizar y así diagnosticar como intolerantes a la glucosa a las pacientes con un valor alterado en la curva o diabetes gestacional a las pacientes con dos valores alterados, tomando como puntos de corte para su diagnóstico un valor en ayuno mayor o igual a 95 mg/dL, a la hora mayor o igual a 180 mg/dL y a las dos horas mayor o igual a 155 mg/dL. Desde la aparición de HAPO se han realizado estudios ya mencionados en el marco teórico que muestran una relación entre los valores de ayuno tanto de las semanas 24 a 32 semanas como en primer trimestre como predictor de resultados perinatales adversos, haciendo resaltar que la glucosa en ayuno ofrece algunas ventajas frente a la curva de tolerancia a la

glucosa que es una prueba poco reproducible, requiere mayor tiempo invertido y es más costoso, además de requerir preparación de la paciente, y presenta ciertos inconvenientes al aplicarlo, como el sabor desagradables para la paciente y la presencia de vómitos. Mientras que el valor en ayuno de glucosa es bien tolerado, barato, fiable, reproducible y con poca variabilidad en los diferentes laboratorios. Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

*¿El valor en ayuno de glucosa sérica en primer trimestre es un marcador predictor de resultados perinatales adversos?*

### **Hipótesis**

El valor en ayuno de glucosa sérica en primer trimestre es un predictor de resultados perinatales adversos.

### **Hipótesis nula**

La glicemia sérica en ayuno de primer trimestre no es un predictor de resultados perinatales adversos.

### **Objetivos:**

#### **Objetivo Principal**

Evaluar el uso del valor de glucosa en ayuno de primer trimestre como factor pronóstico para resultados perinatales adversos en las pacientes con embarazo único del Instituto Nacional de Perinatología.

#### **Objetivo Secundarios**

1. Encontrar el punto de corte de el valor de glucosa en ayuno de primer trimestre que resulte como mejor predicar de resultados perinatales adversos.
2. Conocer el uso del valor de glucosa en ayuno de primer trimestre como predictor de diabetes gestacional

## **7. Diseño metodológico**

Se trata de un tipo de estudio de investigación *observacional*, utilizaremos un diseño de estudio *cohorte*, con una recolección de datos de tipo *retrolectiva*, por el análisis de datos será *analítico*, de acuerdo al número de mediciones será *longitudinal*. La duración del estudio será de Enero del 2012 a Diciembre del 2014.

## Tamaño de la muestra

Dado que a partir de Enero del 2012 se estableció en el Instituto Nacional de Perinatología la implementación de la curva de tolerancia oral a la glucosa de 75 gramos en 120 minutos de primer trimestre, se tomará como punto de corte esta fecha y se recabarán las curvas obtenidas en primer trimestre durante este periodo hasta Diciembre del 2014 con la finalidad de completar la muestra calculada que es de 818 curvas, más veinte pacientes que se sumarán por cada variable intercurrente dando un total de 898 curvas.

Es importante señalar que la muestra fue calculada en base a la incidencia de macrosomía presente en el Instituto Nacional de Perinatología que es de 5.7, utilizando un riesgo relativo de 1.95 que surge del estudio HAPO para macrosomía del intervalo número 4 con niveles de glucosa en ayuno de 85 a 89 mg/dL.

**Sample size for a cohort study**

This utility calculator calculates the sample size for a cohort study. Inputs are the expected incidence in unexposed, assumed relative risk, confidence level, and power.

**Input Values**

Expected incidence in unexposed:

Assumed relative risk:

Confidence level:

Power:

**Sample size for a Cohort study**

Analysed: Sat Jun 28, 2014 @ 09:24

**Results**

Sample size for specified values

Expected incidence in unexposed	0.057
Assumed relative risk	1.95
Confidence level	0.95
Power	0.8
Study type	Cohort study
Sample size per group	409
Total sample size (both groups):	818

	Fasting	
	total no. (no. with outcome)	odds ratio (95% CI)
Birth weight >90th percentile		
1	4035 (213)	1.00
2	7501 (572)	1.37 (1.16–1.62)
3	6168 (622)	1.72 (1.46–2.03)
4	2741 (323)	1.95 (1.62–2.35)
5	1883 (310)	2.73 (2.25–3.31)
6	672 (124)	3.00 (2.34–3.86)
7	217 (57)	5.01 (3.54–7.09)

## Criterios de inclusión

1. Se incluirán a las pacientes embarazadas atendidas por el servicio de Obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinoza de los Reyes” que cuenten con una curva de tolerancia a la glucosa de 75 gramos realizada entre Enero del 2013 a Diciembre del 2014 en primer trimestre, sin importar la presencia o no de algún valor alterado en la curva.

2. Las pacientes deberán contar con resolución del parto vaginal o cesárea en el Instituto Nacional de Perinatología y en el periodo de tiempo establecido.

## **Criterios de no inclusión**

1. Paciente con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica crónica, lupus eritematoso sistémico, síndrome de antifosfolípidos, enfermedad renal crónica o con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 1 o 2.

## **Criterios de exclusión**

1. Paciente que no cuente con expediente completo, materno o fetal, para la recolección de datos.

2. Pacientes con recién nacidos que presenten alguna cromosomopatía o defecto estructural al nacimiento.

## **Variables**

### **Variables independientes**

- Resultado del valor basal de la curva oral de tolerancia oral a la glucosa de primer trimestre (valor en ayuno) en mujeres con embarazo único.

### **Variables dependientes**

- Desenlaces primarios: Grande para edad gestacional. Macrosomía. Incidencia de cesáreas para finalización del embarazo.
- Desenlaces secundarios: Distocia de hombros o lesiones durante el parto, hiperbilirrubinemia neonatal, hipoglicemia neonatal, días de cuidados intensivos.
- Resultados durante la gestación: Evolución a diabetes gestacional.

## VARIABLES INTERCURRENTES

Ganancia de peso durante el embarazo, control glicémico, uso de tratamiento para el control de los niveles de glucosa, niveles de hemoglobina glucosilada.

## VARIABLES CONFUSORAS

Peso pregestacional, índice de masa corporal.

## Operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de Medición
Curva de tolerancia oral a la glucosa realizada en primer trimestre	Prueba diagnóstica que consiste en la toma inicial de una muestra de sangre (en ayunas de 10 a 12 horas). Seguidamente se ingiere una solución glucosada con 75 gramos de glucosa, con nueva toma de niveles séricos de glucosa a la hora y 2 horas.	Se tomarán los resultados de las tres tomas séricas de glucosa sin clasificarlas como sanas, ICHOS o DG, y a partir de los resultados se realizarán percentilas para el valor en ayuno. Considerando curvas de primer trimestre hasta la semana 13.6.	Cuantitativa continua	mg/dl
Grande para edad gestacional	Peso fetal por arriba del percentil 90 para la edad gestacional	Peso fetal por arriba del percentil 90 para edad gestacional y sexo fetal	Cualitativa Nominal	Presente o ausente
Macrosomía	Peso fetal al nacimiento por arriba de 4 000 g.	Peso fetal al nacimiento por arriba de 4 000 g.	Cualitativa Nominal	Presente o ausente
Finalización de embarazo vía cesárea	Intervención quirúrgica que tiene como objetivo extraer el producto de la concepción y sus anexos ovulares a través de una laparotomía e incisión de la pared uterina.	No se considerará alguna indicación extra que no sea sospecha de macrosomía, DCP o feto grande para edad gestacional.	Cualitativa Nominal	Presente o ausente

Hiperbilirrubinemia neonatal	Coloración amarilla de piel y mucosa por incremento de bilirrubina sérica	Niveles séricos de bilirrubina adaptados a la edad gestacional y considerados como hiperbilirrubinemia según la herramienta Bili Tools con criterios para fototerapia	Cualitativa Nominal	Presente o ausente
Hipoglicemia neonatal	Disminución de la glucosa sérica	Niveles séricos de glucosa <2.6mmol/L (47mg/dL) según la OMS	Cuantitativa Nominal	Presente o ausente
Requerimiento de cuidados intensivos neonatal	Admisión a cualquier tipo de unidad de cuidados más intensivos que los cuidados del recién nacido.	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	Cualitativa Nominal	Presente o ausente
Distocia de hombros	Retención de hombros de después de la salida de la cabeza fetal.	Retención de hombros de después de la salida de la cabeza fetal durante la fase de expulsivo	Cualitativa Nominal	Presente o ausente
Índice de masa corporal	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	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 los kg/m <sup>2</sup> . 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.	Cuantitativa	kg/m <sup>2</sup>

Ganancia de peso durante el embarazo	Diferencia de peso entre el peso al final de la gestación y el peso antes de la gestación.	Se calcula según la expresión matemática: ganancia de peso = peso al final del embarazo - 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 acudian al instituto a las distintas clínicas según sea el caso (clínica de infertilidad, clínica de pérdida gestacional recurrente, clínica de ginecología).	Cuantitativa	kg
Porcentaje de sobrepeso	Es el exceso de peso de acuerdo a la edad gestacional del embarazo expresado en porcentaje	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	Cuantitativa discreta	Porcentaje (%)
Control glicémico	Todas las medidas que facilitan mantener los valores de glucemia dentro de los límites de la normalidad.	Se definira como control glicemico a las pacientes que con las distintas intervenciones terapeuticas 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 periferica, o bien si no se cuenta con las pruebas de laboratorio que el servicio de endocrinología lo refiera asi en las notas del expediente posterior a la evaluación del automonitoreo de la paciente.	Cualitativa	Nominal Presente o ausente



## 8. Metodología

Se solicitaron al Departamento de Laboratorio clínico del Instituto Nacional de Perinatología los datos de las pacientes sometidas a curvas de glucosa desde la semana 7 de embarazo hasta la 13.6 durante el periodo de enero 2012 a diciembre 2014. Se empleó el registro de las Pacientes del Instituto Nacional de Perinatología para obtener los datos del expediente clínico disponible en el Departamento de Archivo de la Institución. Con la revisión inicial de los expedientes se seleccionó al grupo de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y se separaron del estudio aquellas con algún criterio de exclusión o no inclusión hasta completar el número de muestra requerido. El instrumento de recolección de datos utilizado fue una base de datos en Excel 2011, con preguntas y respuestas cerradas utilizando las variables ya descritas.

Para los cálculos estadísticos se utilizó el programa SPSS Statistics 17.0 software, con el cual se empleó estadística descriptiva para el análisis de las variables cuantitativas: medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y para variables cualitativas se utilizaron tablas de frecuencias absolutas, porcentuales y acumuladas con gráficas.

Para el análisis categórico de cada valor de glucemia en ayuno de primer trimestre, se formaron 10 grupos, categorías o deciles. A continuación se muestra cada categoría:

Decil	Decil 0	Decil 1	Decil 2	Decil 3	Decil 4	Decil 5	Decil 6	Decil 7	Decil 8	Decil 9
Valor de glucosa (mg/dL)	<70	71-74	75-77	78-80	81-83	84-85	86-89	90-93	94-97	>98

Se construyeron curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para poner a prueba la capacidad del primer valor de la curva de tolerancia oral a la glucosa en primer trimestre para discriminar pacientes con algún resultados perinatal adversos de los ya descritos en las variables dependientes. La área bajo la curva (AUC) se calculó usando un promedio de una serie de aproximaciones trapezoidales.

Posteriormente se aplicó la prueba exacta de Fisher para encontrar la asociación entre los valores en ayuno de primer trimestre y las variables dependientes, calculando los riesgos por Odds Ratio (ORs). Se utilizó un análisis de regresión logística múltiple para ajustar los ORs de las variables independientes y los intervalos confianza del 95% con las variables confusoras ya descritas. Finalmente se consideró significativa una  $p < 0,05$  para todos los datos analizados.

## 9. Resultados

Durante el presente estudio se obtuvo un total de 1130 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión ya descritos. La edad promedio del total de las pacientes ingresadas al estudio fue 30.9 años, con una mediana de 31 años y moda de 34 años. La media de número de embarazos por cada pacientes fue de 2.3 y el promedio de índice de masa corporal en las pacientes estudiadas al inicio de la gestación fue de 28.65 kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) con una media de peso al final del embarazo de 79.40 kg. La ganancia de peso materno fue de 9.8 Kg en promedio. Dentro de los resultados perinatales, se presentaron un total de 105 recién nacidos macrosómicos.

Variable	Media	Mediana	Moda	SD
Edad (años)	30.9	31	34	±6.3
Peso (kg)	71.18	69	70	±12.8
Talla (m)	1.40	1.57	1.56	±0.6
IMC pregestacional	28.65	27.9	30.3	±5
Gestas	23	2	1	Rango (1-4)
Macrosomía			105 (9.7%)	
Ganancia de peso	9.8	8	7	±5

Tabla 1. Características generales de la población

Un total de 253 (22.38%) pacientes tuvieron un valor alterado en la curva de tolerancia oral a la glucosa en primer trimestre y 362 (32.03%) tuvieron dos o más valores alterados del total de la población, datos a considerar para el análisis en cuanto a la progresión para diabetes gestacional, considerando como puntos de corte de la curva oral de tolerancia a la glucosa los establecidos en el INPer (valor en ayuno  $\leq 95$ mg/dL, a la hora  $\leq 180$  mg y a las dos horas  $\leq 155$  mg/dL).

Decil	Decil 0	Decil 1	Decil 2	Decil 3	Decil 4	Decil 5	Decil 6	Decil 7	Decil 8	Decil 9
Valor de glucosa (mg/dL)	<70	71-74	75-77	78-80	81-83	84-85	86-89	90-93	94-97	>98
Frecuencias	140	112	137	125	116	77	136	90	89	106
Porcentajes (%)	12.4	9.9	12.1	11.1	10.3	6.8	12.1	8.0	7.9	9.4

Al hacer el cálculo del área bajo la curva para cada uno de los deciles y los resultados perinatales adversos se obtuvieron valores con rangos entre 0.45-0.60, dejando en claro que la

intención de este trabajo no era utilizar el valor en ayuno como herramienta diagnóstica, si no como factor predictor de resultados perinatales con valores de disglucemia.

Como segunda herramienta en la Tabla 2 se muestra el cálculo de los odds ratio (ORs) de glucosa en ayuno dividido por deciles y su relación con las variables dependientes (primarias y secundarias). Los deciles se ajustaron de acuerdo a los valores de glucemia en ayuno obtenidos en nuestra población: Decil 0: <70 mg/dL, decil 1: 71-74 mg/dL, decil 2: 75-77 mg/dL, decil 3: 78-80 mg/dL, decil 4: 81-83 mg/dL, decil 5: 84-85 mg/dL, decil 6: 86-89 mg/dL, decil 7: 90-93 mg/dL, decil 8: 94-97 mg/dL, decil 9: >98 mg/dL. A continuación se señalarán los deciles con ORs que mostraron significancia estadística ( $p < 0.05$ ), así como sus intervalos de confianza:

El decil 8 con rangos de glucosa en ayuno de 94-97mg/dL mostró un OR de 2.6 (1.6-6.4) para diabetes gestacional, dentro de los resultados perinatales la macrosomía mostró un OR de 1.9 (1-3.6), fetos grande para edad gestacional un OR de 2.2 (1.3-3.8), hipoglucemia se calculó con un OR de 2.7 (1.5-4.7) e hiperbilirrubinemia de 3 (1.6-5.7), la vía de finalización del embarazo por cesárea no mostró significancia estadística para este decil.

El decil 9 con rangos de glucosa en ayuno de >98mg/dL mostró un OR de 9.7 (6-15) para diabetes gestacional, dentro de los resultados perinatales la macrosomía mostró un OR de 1.9 (1.1-3.4), fetos grande para edad gestacional un OR de 1.9 (1.2-3.1), hipoglucemia se calculó con un OR de 2 (1.1-3.5), hiperbilirrubinemia de 1.8 (0.9-3.6) y la vía de finalización del embarazo por cesárea un OR de 2 (1-3.8).

Se realizó un análisis adicional de regresión logística para el control de las variables confusoras: Índice de masa corporal (Sobrepeso y obesidad) y pacientes que fueron diagnosticadas por sus valores en la curva como intolerantes a la glucosa o diabéticas gestacionales, pero que permanecieron en control. De este análisis los resultados obtenidos fueron: para las pacientes en la decil 8 y su relación con macrosomía se obtuvo un Odd Ratio ajustado (ORa) de 2.8 (1-7.3), para fetos grande para edad gestacional en la misma decil el ORa fue de 5.7, las pacientes diagnosticadas como diabéticas gestacionales en el decil 8 tuvieron un ORa de 32 (6.8-150) y dentro de los resultados neonatales el ORa para hipoglucemia fue de 2.6 (1.3-1.5) e hiperbilirrubinemia de 3.6 (1.5-8.5).

## **10. Discusión**

Un punto importante a abordar es la incidencia de diabetes gestacional encontrada en este estudio, que fue del 32.03% considerando dos o más valores alterados de la curva, más 22.38% pacientes con un solo valor alterado en la curva de tolerancia oral a la glucosa en primer trimestre, tomando como referencia los puntos de corte usados en el Instituto de Perinatología, lo cual hasta cierto punto dispara casi al doble los hallazgos reportados en la literatura.

Como se esperaba encontrar, al interpretar el área bajo la curva calculada para cada decil y los resultados perinatales adversos, se encontró una muy pobre correspondencia, resultado que esperábamos ya que no se intenta colocar al valor en ayuno de primer trimestre como un estándar de oro para el diagnóstico de diabetes gestacional, sin embargo como bien se planteó en los objetivos e hipótesis de este estudio, si se encontró una correlación entre dicho valor y ciertos resultados perinatales.

Así podemos decir que es 2.8 veces más frecuente que las madres tuvieran niveles de glucosa en ayuno de primer trimestre por arriba de 94mg/dL en los recién nacidos que presentaron macrosomía y 3.2 veces más frecuente que las madres presentaran el mismo punto de corte en los fetos diagnosticados como grandes para edad gestacional. Así mismo, es 3.6 veces más frecuente encontrar este punto de corte en pacientes que desarrollaron diabetes gestacional. Los datos anterior considerando la corrección de OR con la regresión lineal para las variables confusoras. Dando a entender que si condiremos como punto de corte: 94 mg/dL en la glucemia en ayuno en primer trimestre es factible que podamos predecir los resultados perinatales adversos ya propuestos.

Si bien es cierto que ya han surgido estudios previos que intentan o sugieren el uso de valor en ayuno en primer trimestre como un factor predictor en este caso, observamos que para nuestra población el punto de corte cambia.

El estudio HAPO fue el primero en reportar que con un solo valor alterado en la curva se podría hacer el diagnóstico de diabetes gestacional y así dar el seguimiento a estas pacientes para predecir, disminuir o evitar en lo mayor posible los resultados perinatales, específicamente en este estudio se planteó como 92 mg/dL (5.2 mmol/L) el punto de corte diagnóstico en ayuno, tomando este valor porque son las cifras de glucemia a partir de las cuales la morbilidad es 1,75 veces la de la media de la población en relación a tres variables:

peso al nacer, adiposidad subcutánea y péptido C en cordón superiores al percentil 90. Ahora, dos factores que se deben señalar en este punto, el primer es que el estudio HAPO fue realizado entre la semana 24 y 32 a diferencia de nuestro estudio en el que se tomó en cuenta la curva de tolerancia realizada con la misma carga de glucosa (75g) pero en las primeras 13.6 semanas de gestación, por otro lado si consideramos el OR para nuestro caso fue mayor la relación de 2.8 veces la media de la población en relación a macrosomía. Por lo que nuestra propuesta sugiere a 94 mg/dL como punto de corte a considerarse un factor predictor de resultados perinatales adversos ajustado a nuestra población.

Lo anterior se menciona, porque muchos pudieran cuestionar el porque sugerimos este punto de corte como predictor, cuando ya estudios previos (HAPO) lo sugieren como diagnóstico en la curva de tolerancia oral a la glucosa aún con valores menores (92 mg/dL), sin embargo hacemos énfasis en que nuestra propuesta es realizarlo desde primer trimestre para tener la oportunidad de intervenir oportunamente antes de que aparezcan resultados perinatales y llevar así estas gestaciones con un seguimiento más estrecho. Y como segundo punto es importante considerar que en nuestra población aún no se adopta este punto de corte, empezando por el tamizaje realizado en nuestro Instituto, en donde inclusive ya existen estudio previos realizados por el Dr. Reyes en el 2012 en el que se establece que si adoptáramos como punto de corte 92 mg/dL y un solo valor alterado se triplicaría el diagnóstico de diabetes gestacional considerando el gasto económico que ello conlleva.

Y saliendo de las paredes del INPer, proponemos esta herramienta como un factor predictor inclusive para los centros de atención primaria como centros de salud o unidades de medicina familiar donde por rutina al menos todas las pacientes deben tener un valor de glucosa en ayuno a inicio del control prenatal, un estudio que resulta más económico, factible de realizar, con mejor estandarización de laboratorios y cómodo para la paciente.

Ya estudios previos se han dado a la tarea de analizar el valor en ayuno como valor predictor de resultados perinatales específicamente diabetes gestacional, y fue Corrado en el 2012 que sugiere tomar como factor predictor, remarcando no diagnóstico, a 92 mg/dL el valor en ayuno, sin embargo una de las diferencias que tenemos con este estudio fue para empezar la incidencia de diabetes gestacional que en nuestro estudio fue casi del doble.

Sin duda dentro de las desventajas del estudio, la primera es que es un estudio retrolectivo y por más que se intentó controlar las variables confusoras con análisis estadístico, siempre queda un brecha entre el factor de hacerlo prospectivo y llevar un control

de los datos, sobre todo de aquellas pacientes que recibieron medicamentos como metformina e insulina al realizarse el diagnóstico. Otra de las desventajas presentes en este estudio es la alta incidencia de disglucemias presentes, tanto de intolerancia a la glucosa (22.3%) como de diabetes gestacional (32.03%) que sin duda son pacientes que requirieron de algún tratamiento más, dieta o medicamentos.

Entrando de lleno a las desventajas observadas en los resultados, es cierto que se puede utilizar el valor en ayuno como factor de predictor específicamente para la presencia de macrosomía, feto grande para edad gestacional, hipoglicemia e hiperbilirrubinemia, sin embargo para la predicción de diabetes gestacional a pesar de mostrar un OR de 32 el intervalo de confianza es muy amplio de 6.8 a 150, por lo que deja un amplio margen de inseguridad.

## **11. Conclusiones**

En base a los resultados encontrados podemos decir que la glucemia en ayunas resulta útil como un marcador temprano que puede usarse en la gestación como predictor de resultados perinatales adversos entre ellos: macrosomía, feto grande para edad gestacional, diabetes gestacional, hipoglicemia e hiperbilirrubinemia, estableciendo como punto de corte 94 mg/dL. Haciendo énfasis en que la intención nunca fue proponerlo como prueba de diagnóstico, pero sí como factor predictor.

Este estudio ofrece una propuesta económica, factible de realizar, con estandarización dentro del laboratorio clínico y mayor comodidad para la paciente, lo que resulta en una herramienta reproducible para poder utilizarla en poblaciones donde no se tenga acceso a la curva de glucosa y en aquellas que sí, realizar un estudio lo más temprano posible para llevar un seguimiento más estrecho de las pacientes en riesgo.

## **12. Aspectos éticos de la investigación**

Este protocolo pone en alto como principios del mismo la declaración de Helsinki de 1875 enmendada en 1989, quedando claro que la investigación se debe basar en un conocimiento cuidadoso del campo científico usando protocolos aprobados y la información obtenida en este estudio estará disponible públicamente. El desarrollo del presente trabajo

atiende a los aspectos éticos que garantizan la privacidad, dignidad y bienestar del sujeto a investigación, no conlleva riesgo alguno para el paciente tomando como base la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, y de acuerdo al artículo 17 de este mismo título, considerándose una investigación sin riesgo (Categoría I), partiendo de la base que este sólo manejara documentos con enfoque retrolectivo, sin realizar intervención alguna.

### 13. Anexos

TABLAS DE RESULTADOS: RELACIÓN DE VARIABLES DEPENDIENTES POR DECIL

	Diabetes			Macrosomía			Grande para EG		
	AUC (IC95%)	OR (IC95%)	Valor p	AUC (IC95%)	OR (IC95%)	Valor p	AUC (IC95%)	OR (IC95%)	Valor p
<b>Decil 0 &lt;70</b>	0.48 (0.44-0.51)	0.5 (0.3-0.93)	<b>0.01</b>	0.5 (0.45-0.57)	1.5 (0.7-2.9)	0.1	0.4 (0.43-0.52)	0.49 (0.2-0.9)	0.03
<b>Decil 1 71-74</b>	0.49 (0.49-0.55)	0.8 (0.52-1.2)	0.1	0.49 (0.43-0.54)	0.8 (0.3-1.6)	0.3	0.49 (0.44-0.54)	0.8 (0.5-1.5)	0.4
<b>Decil 2 75-77</b>	0.48 (0.44-0.52)	0.7 (0.49-1.1)	0.09	0.5 (0.44-0.55)	1 (0.5-1.8)	0.5	0.5 (0.45-0.55)	1 (0.6-1.7)	0.3
<b>Decil 3 78-80</b>	0.47 (0.43-0.50)	0.5 (0.3-0.7)	<b>0.002</b>	0.45 (0.39-0.5)	0.2 (0.06-0.6)	<b>&lt;0.001</b>	0.45 (0.41-0.5)	0.2 (0.1-0.6)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Decil 4 81-83</b>	0.50 (0.46-0.54)	1.1 (0.7-1.6)	0.3	0.47 (0.42-0.53)	0.3 (0.1-0.9)	0.05	0.47 (0.42-0.51)	0.4 (0.2-0.9)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Decil 5 84-85</b>	0.48 (0.44-0.51)	0.4 (0.2-0.8)	<b>0.007</b>	0.47 (0.52-0.53)	0.5 (0.2-1.2)	0.1	0.49 (0.44-0.54)	0.8 (0.4-1.6)	0.01
<b>Decil 6 86-89</b>	0.49 (0.45-0.52)	0.8 (0.5-1.2)	0.2	0.5 (0.44-0.56)	1 (0.5-1.9)	0.4	0.5 (0.47-0.57)	1.4 (1-2.3)	0.05
<b>Decil 7 90-93</b>	0.48 (0.45-0.52)	0.7 (0.4-1.1)	0.1	0.48 (0.43-0.54)	0.6 (0.6-1.2)	0.2	0.49 (0.44-0.53)	0.7 (0.4-1.4)	0.2
<b>Decil 8 94-97</b>	0.53 (0.5-0.57)	2.6 (1.6-4)	<b>&lt;0.001</b>	0.53 (0.47-0.59)	1.9 (1-3.6)	<b>0.02</b>	0.53 (0.48-0.48)	2.2 (1.3-3.8)	<b>0.002</b>
<b>Decil 9 &gt;98</b>	0.6 (0.54-0.64)	9.7 (6-15)	<b>&lt;0.001</b>	0.53 (0.47-0.57)	1.9 (1.1-3.4)	<b>0.02</b>	0.53 (0.48-0.58)	1.9 (1.2-3.1)	<b>0.006</b>

	Hipoglucemia neonatal			Cesàrea			Hiperbilirrubinemia		
	AUC (IC95%)	OR (IC95%)	Valor p	AUC (IC95%)	OR (IC95%)	Valor p	AUC (IC95%)	OR (IC95%)	Valor p
<b>Decil 0 &lt;70</b>	0.47 (0.42-0.52)	0.3 (0.1-0.9)	0.39	0.44 (0.4-0.49)	0.3 (0.1-0.48)	<b>&lt;0.0001</b>	0.48 (0.44-0.51)	0.6 (0.2-1.9)	0.3
<b>Decil 1 71-74</b>	0.5 (0.45-0.56)	1.2 (0.6-2.1)	0.6	0.52 (0.48-0.56)	2 (1.1-3.6)	0.01	0.49 (0.49-0.55)	1.5 (0.7-2.9)	0.1
<b>Decil 2 75-77</b>	0.51 (0.45-0.56)	1.1 (0.6-2)	0.2	0.48 (0.44-0.52)	0.7 (0.5-1.2)	0.1	0.48 (0.44-0.52)	0.3 (0.1-0.9)	<b>0.02</b>
<b>Decil 3 78-80</b>	0.45 (0.40-0.5)	0.2 (0.1-0.7)	<b>0.002</b>	0.48 (0.44-0.52)	0.7 (0.4-1.1)	0.09	0.52 (0.52-0.56)	0.2 (0.09-0.9)	<b>0.01</b>
<b>Decil 4 81-83</b>	0.5 (0.45-0.56)	0.7 (0.3-1.6)	0.3	0.49 (0.45-0.53)	0.8 (0.4-1.5)	0.3	0.50 (0.46-0.54)	0.9 (0.3-2.3)	0.5
<b>Decil 5 84-85</b>	0.49 (0.43-0.54)	1.1 (0.6-2.1)	0.3	0.51 (0.47-0.55)	1.5 (0.8-2.5)	0.07	0.51 (0.45-0.56)	1.4 (0.7-2.8)	0.1
<b>Decil 6 86-89</b>	0.47 (0.42-0.53)	0.6 (0.3-1.2)	0.1	0.50 (0.50-0.54)	1.1 (0.7-1.7)	0.3	0.45 (0.40-0.5)	0.6 (0.2-1.4)	0.1
<b>Decil 7 90-93</b>	0.48 (0.42-0.52)	0.3 (0.1-1.9)	<b>0.02</b>	0.52 (0.52-0.56)	2 (1-4)	<b>0.01</b>	0.49 (0.44-0.53)	0.1 (0.02-0.9)	<b>0.01</b>
<b>Decil 8 94-97</b>	0.58 (0.49-0.6)	2.7 (1.5-4.7)	<b>0.001</b>	0.50 (0.46-0.54)	1 (0.6-1.8)	0.4	0.53 (0.48-0.48)	3 (1.6-5.7)	<b>0.001</b>

**RESULTADO DE ANÁLISIS DE REGRESION LOGÍSTICA**

Variable	OR	IC 95%	Valor p
<b>Macrosomía</b>			
En control	0.3	0.1-0.7	0.003
IMC pregestacional			
Sobrepeso	1.7	0.6-4.9	0.2
Obesa	2	0.6-6.4	0.2
Decil 0	0.7	0.6-6	0.2
Decil 8	2.8	1-7.3	<b>0.03</b>
<b>Grande para edad gestacional</b>			
En control	0.8	0.5-0.9	0.05
IMC pregestacional			
Sobrepeso	1.4	0.7-2.6	0.8
Obesa	0.9	0.9-6.2	0.9
Decil 8	5.7	1.2-27	<b>0.02</b>
Decil 9	4	1.3-19	<b>0.05</b>
<b>Cesárea</b>			
En control	0.6	0.6-1.3	0.8
IMC pregestacional			
Sobrepeso	1.1	0.7-1.8	0.4
Obesa	1	0.7-1.3	0.9
Decil 9	2.8	0.9-8.6	0.06
<b>Diabetes</b>			
En control	0.9	0.1-0.91	<b>&lt;0.0001</b>
IMC pregestacional			
Sobrepeso	0.9	0.1-2.3	0.9
Obesa	1.5	0.9-3	0.5
Decil 8	32	6.8-150	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Hipoglucemia</b>			
En control	0.6	0.3-1	0.06
IMC pregestacional			
Sobrepeso	0.8	0.4-1.6	0.6
Obesa	1.6	1.1-2.4	<b>0.009</b>
Decil 8	2.6	1.3-1.5	<b>0.004</b>
Decil 9	2	1-3.9	<b>0.03</b>
<b>Hiperbilirrubinemia</b>			
En control	1	0.5-2	0.8
IMC pregestacional			
Sobrepeso	0.8	0.3-1.9	0.6
Obesa	1.9	1.1.-3.3	0.013
Decil 1	0.1	0.02-0.8	<b>0.03</b>
Decil 2	0.05	0.005-0.5	<b>0.01</b>
Decil 3	0.1	0.01-0.6	<b>0.01</b>
Decil 6	0.1	0.01-0.6	<b>0.01</b>



Decil 8	3.6	1.5-8.5	<b>0.003</b>
Decil 9	2.9	1.2-6.9	<b>0.014</b>

## 14. Referencias

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S11-63.
2. 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.
3. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27 Suppl 1:S88-90.
4. Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *Int J Gyn Obst*. 2009;104(Suppl):S25–S26.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144: 768-773.
9. Rull J, Aguilar-Salinas C, Rojas R, Rios-Torres J, Gómez-Pérez F, Olaiz G. Epidemiology of Type 2 Diabetes in Mexico, *Archives of Medical Research*, Volume 36, Issue 3, May–June 2005, Pages188-196
10. 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
11. Joyce L, David J, Lois J. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; 24(1): 673–685

12. 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.
13. 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
14. Murguía-González A, Hernández-Herrera RJ, Nava-Bermea M. [Risk factors of birth obstetric trauma]. *Ginecol Obstet Mex.* 2013 Jun;81(6):297-303.
15. Ramírez-Torres MA. The importance of gestational diabetes beyond pregnancy. *Nutr Rev.* 2013 Oct;71 Suppl 1:S37-41.
16. 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.
17. 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 1323 275 person years. *BMJ.* 2013 Aug 13;347:f4539.
18. O'Sullivan JB, Mahan CM: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278 –285.
19. 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: across-sectional study. *Endocr Pract.* 2012 Mar-Apr;18(2):146-51
20. 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.
21. 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.
22. Noussittou P, Monbaron D, Vial Y, Gaillard RC, Ruiz J. Gestational diabetes mellitus and the risk of metabolic syndrome: A population-based study in Lausanne, Switzerland. *Diabetes Metab.* 2005;31:361-369.

23. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, Interdonato ML. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia, and oral glucose tolerance test in gestational diabetes diagnosis. *Diabetes Metab.* 2012 38(5):458-61.
24. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB, et al. Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group. *Diabetes Care.* 1998;21(8):1246-9.
25. Riskin-Mashiah S, Younes G, Damti A, Auslender R. First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1639-43
26. Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslender R. First trimester fasting hyperglycemia as a predictor for the development of gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(2):163-7.
27. López Caudana AE, López Ridaura R, González Villalpando C, Lazcano Ponce EC, et al. Prediction of alterations in glucose metabolism by glucose and insulin measurements in early pregnancy. *Arch Med Res.* 2011;42(1):70-6.