



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

T E S I S

**“INDICADORES CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS
ASOCIADOS A LA NECESIDAD DE TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO EN MUJERES CON DIABETES
MELLITUS GESTACIONAL”**

Que para obtener el título de especialista en:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

DRA. ALICIA SÁNCHEZ CEBALLOS

DR. RODRIGO ZAMORA ESCUDERO

Profesor Titular del Curso de Especialización en
Ginecología y Obstetricia

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

Director de tesis



CIUDAD DE MÉXICO

2018



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

**INDICADORES CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS ASOCIADOS A LA
NECESIDAD DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN MUJERES
CON DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

Directora de Educación en Ciencias de la Salud



DR. RODRIGO ZAMORA ESCUDERO

Profesor Titular del Curso de Especialización



DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

Director de Tesis

Investigador en Ciencias Médicas C. Adscrito a la Coordinación de Endocrinología

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
ANTECEDENTES	5
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIÓN	21
BIBLIOGRAFÍA.....	22
TABLAS.....	25

RESUMEN

Objetivo: Conocer los indicadores clínicos y bioquímicos asociados a la necesidad del uso del tratamiento farmacológico en mujeres con Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).

Material y métodos: Estudio de cohorte donde participaron 618 mujeres embarazadas divididas en: grupo 1, mujeres que recibieron tratamiento médico nutricio (TMN) y grupo 2, mujeres que recibieron TMN más tratamiento farmacológico. Se incluyeron mujeres con DMG, embarazo único con resolución en el Instituto, se excluyeron mujeres con Diabetes pregestacional y/o embarazo múltiple. Se analizaron los siguientes indicadores clínicos y bioquímicos: patologías asociadas, índice de masa corporal (IMC) pregestacional, edad mayor de 35 años, semanas de gestación al diagnóstico de DMG, glucosa en ayuno, valor de glucosa de 1-h y 2-h en la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG), IMC al ingreso, HbA1C al ingreso y los siguientes antecedentes maternos: diabetes en padres, DMG, óbito, preeclampsia e infertilidad; se calculó riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Resultados: Grupo 1: n=162 y grupo 2: n=416. Se encontró un RR significativo para tratamiento farmacológico en los siguientes indicadores: IMC pregestacional $>30\text{kg/m}^2$ RR: 1.32 (IC 1.0 – 1.76), glucosa en ayuno $>105\text{ mg/dL}$ RR 1.33 (IC 1.00 – 1.78) y HbA1C >6 RR 1.47 (IC 1.05 – 2.06). Para el resto de las variables estudiadas no se encontró diferencia significativa.

Conclusión: Los indicadores clínicos y bioquímicos de mujeres con DMG asociados al uso de tratamiento farmacológico son: IMC pregestacional $>30\text{kg/m}^2$, glucosa en ayuno $>105\text{ mg/dL}$ y HbA1C >6 . Se deben considerar estos indicadores al momento del diagnóstico de DMG para considerar el tratamiento farmacológico a la par del TMN.

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

ABSTRACT

Objective: To know the clinical and biochemical indicators associated with the use of pharmacological treatment in women with Gestational Diabetes Mellitus (GDM).

Material and methods: A cohort study involving 618 pregnant women divided into: group 1, women who received nutritional medical treatment (NMT) and group 2, women who received NMT plus pharmacological treatment. Were included women with GDM, single pregnancy with resolution in the Institute; were excluded, women with pregestational Diabetes and / or multiple pregnancy. The following clinical and biochemical indicators were analyzed: associated pathologies, pregestational body mass index (BMI), age over 35 years, gestation weeks at diagnosis of GDM, fasting glucose, glucose value of 1-h and 2-h in the oral glucose tolerance curve (OGTC), BMI at admission, HbA1C at admission and the following maternal antecedents: diabetes in parents, GDM, stillbirth, preeclampsia and infertility, the relative risk (RR) was calculated with confidence interval 95 % (95% CI).

Results: Group 1: n = 162 and group 2: n = 416. A significant RR for pharmacological treatment was found in the following indicators: pregestational BMI > 30kg / m² RR: 1.32 (CI 1.0 - 1.76), fasting glucose > 105 mg / dL RR 1.33 (CI 1.00 - 1.78) and HbA1C > RR 1.47 (IC 1.05 - 2.06). For the rest of the studied variables no significant difference was found.

Conclusion: the clinical and biochemical indicators of women with GDM associated with the use of pharmacological treatment are: pregestational BMI > 30kg / m², fasting glucose > 105mg / dL and HbA1C > 6. These indicators should be considered at the time of diagnosis of GDM in order to consider pharmacological treatment along with NMT.

Key words: Pregnancy, metformin, insulin, gestational diabetes mellitus.

ANTECEDENTES

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizada por hiperglucemia la cual resulta de un defecto en la secreción y/o acción de la insulina (1). La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) se define como la diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo y que no es claramente una diabetes manifiesta (2).

La prevalencia mundial de DMG se estima en 16.0%, y varía de acuerdo con la región del mundo, siendo del 10.4% en Norteamérica y la región del Caribe, hasta 25.0% en el Suroeste de Asia, así mismo, se ha estimado que más del 90% de los casos de hiperglucemia en el embarazo ocurren en países en desarrollo o en vías de desarrollo (3).

La prevalencia real de DMG en México es desconocida, ya que se encuentra fuera de los programas nacionales de detección; en el Instituto Nacional de Perinatología se ha reportado una prevalencia del 10.3% y podría ascender a casi el 30.1% si se aplicaran los criterios de la American Diabetes Association (ADA) 2017, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de grande para edad gestacional (7.4 vs 6.0%, $P= 0.64$) (4).

El tamizaje para DMG generalmente se realiza entre las 24–28 semanas de gestación, no obstante, en mujeres con alto riesgo, se recomienda al inicio del embarazo (5). De acuerdo a las directrices de la ADA, dicho tamizaje puede efectuarse mediante dos estrategias: a) CTOG de “un paso” 75-g-2h, ó, b) Abordaje de “dos pasos” con tamizaje de 50-g (no en ayuno), seguido de CTOG 100-g para aquellas mujeres con tamizaje positivo (2). Los diferentes criterios diagnósticos, identificarán diferentes grados de

hiperglucemia materna y riesgos materno–fetales (2). Se ha identificado que el tratamiento de niveles más altos de hiperglucemia, identificado mediante el abordaje de “dos pasos” reduce la presencia de macrosomía, grande para edad gestacional y distocia de hombros, sin incrementar los nacimientos de pequeño para edad gestacional (2).

Debido a que la DMG usualmente se diagnostica en el segundo o tercer trimestre de embarazo, la ventana de oportunidad para el tratamiento resulta limitada, y desafortunadamente, no todas las paciente alcanzan las metas de control de glucosa (6).

En el embarazo temprano, al mismo tiempo que aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuyen los niveles de glucosa y los requerimientos de insulina, lo cual permite un aumento rápido de los niveles de insulina en el segundo y tercer trimestre del embarazo, aquellas mujeres que cuentan con una función pancreática normal, tendrán una producción de insulina suficiente para alcanzar el reto proporcionado por la resistencia a la insulina fisiológica, manteniendo niveles de glucosa normales (7).

La severidad de la DMG se asocia a los niveles de glucosa maternos y tiene correlación directa con el riesgo de afectación fetal (8). En general, los riesgos específicos para el feto de la diabetes no controlada en el embarazo incluyen: aborto espontáneo, anomalías fetales, preeclampsia, pérdida fetal, macrosomía, hipoglucemia e hiperbilirrubinemia neonatal, entre otros. La diabetes en el embarazo incrementa el riesgo de obesidad y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) en la descendencia (7,10). Adicionalmente, se ha encontrado un mayor riesgo de complicaciones obstétricas,

recurrencia de DMG en embarazos subsecuentes y desarrollo de DM2, en mujeres en quienes se diagnostica DMG en la primera mitad del embarazo (9).

Al realizarse el diagnóstico de DMG, el abordaje inicial incluye tratamiento médico nutricio (TMN), que constituido por dieta, actividad física, vigilancia de la ganancia de peso y de las metas del monitoreo de glucosa: ≤ 95 mg/dL en ayuno, ≤ 140 mg/dL una hora postprandial y ≤ 120 mg/dL dos horas postprandial (7).

El porcentaje de mujeres que necesitarán tratamiento antenatal con insulina para alcanzar un control glucémico durante el embarazo en general es del 20%, sin embargo, puede ser tan variable como: 10.8 – 52.8 % (7,10).

La metformina es una biguanida con efectos antihiperglucemiantes, que promueve la sensibilidad tisular a la insulina inhibiendo la producción hepática de glucosa, aumentando la captación periférica de glucosa y de esta forma, disminuyendo los niveles de insulina (11).

La inulina es el primer agente recomendado para tratamiento en Estados Unidos de América, ya que no cruza la barrera placentaria en un grado medible (7).

Se ha visto que casi la mitad de las mujeres con DMG que recibieron inicialmente Metformina recibieron insulina para alcanzar las metas del control de la glucosa y aún no se tienen datos de la seguridad a largo plazo de todos los fármacos orales (7).

A pesar de que la primera línea de tratamiento consiste en dieta y ejercicio, se puede iniciar insulina si el ejercicio y la dieta solos son inadecuados, basados en las cifras de glucosa en ayuno y niveles de glucosa postprandial (5). En el caso de las mujeres que no logran alcanzar las metas de tratamiento, la terapia farmacológica se debe instituir

para reducir los niveles de glucosa, con el fin de propiciar un desarrollo fetal adecuado y minimizar las complicaciones neonatales. De ahí la importancia en la búsqueda de factores que predigan eficazmente cuáles mujeres con DMG son susceptibles de requerir manejo farmacológico temprano, ya que el tiempo para la implementación de dichas medidas es limitado (6, 8).

La alta prevalencia de Diabetes Mellitus en población mexicana, aunado a la asociación de complicaciones perinatales en mujeres con DMG requiere de la identificación oportuna de mujeres con alta probabilidad de empleo de tratamiento farmacológico para lograr el control temprano de los niveles de glucosa en la mujer embarazada. El objetivo del presente trabajo es conocer los indicadores clínicos y bioquímicos asociados a la necesidad del uso del tratamiento farmacológico en mujeres con DMG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en mujeres del Instituto Nacional de Perinatología, de Enero 2010 a Diciembre 2016, donde se incluyeron mujeres con DMG, embarazo único con resolución en el Instituto, excluyéndose mujeres con Diabetes pregestacional y/o embarazo múltiple. participaron 618 mujeres embarazadas divididas en: grupo 1, mujeres que recibieron tratamiento médico nutricio (TMN) y grupo 2, mujeres que recibieron TMN más tratamiento farmacológico.

Procedimiento

Se revisaron expedientes clínicos de mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión, previa capacitación y estandarización en la recolección de los datos.

En la primera consulta prenatal se registró peso pregestacional de la participante, historia clínica completa, así como peso corporal y talla. Se calculó el índice de masa corporal por el cociente del peso corporal (kg) entre la talla al cuadrado (m^2). La edad gestacional se calculó con la fecha de última menstruación si se desconocía o no era confiable, se empleó el cálculo por fetometría reportados en el ultrasonido realizado en el primer trimestre o lo más cercano al primer trimestre. Como parte del control prenatal a todas las participantes se solicitó en la primera consulta prenatal una curva de tolerancia oral a la glucosa 75g-2h, misma que se realizó en el laboratorio central del Instituto, con 8-12 horas de ayuno y dieta normal tres días previos a la toma de muestras.

Durante el periodo de estudio, el diagnóstico de DMG en el Instituto se realizó de acuerdo con los criterios de la Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus (glucosa en ayuno: 95 mg/dL, 1 hora postprandial: 180 mg/dL, 2 hrs postprandial: 155 mg/dl), las mujeres con diagnóstico de DMG recibieron tratamiento específico por los servicios de Nutrición, Endocrinología, Medicina Materno Fetal y Obstetricia.

El tratamiento médico nutricional (TMN) consistió en el cálculo de dieta, emisión de recomendaciones verbales y material informativo escrito. Así mismo, se realizó una capacitación en el monitoreo y registro de los niveles de glucosa en domicilio (automonitoreo). El TMN incluyó el empleo de terapia complementaria en donde se instruye respecto a una adecuada alimentación con disminución en la ingesta de calorías diarias y un plan de ejercicio con 30 minutos diarios, aunado a la ingesta de una dieta balanceada con 25 kcal/kg de peso ideal para la edad gestacional en el caso de mujeres con obesidad o sobrepeso y con 30 kcal/kg en el caso de peso normal. La dieta nunca tiene menos de 1500 calorías, cuenta con un 45-48% de carbohidratos complejos, 20-21% de proteínas, y 30-32% de lípidos, con modificaciones a la cantidad total de energía requerida cada 4 semanas. El tratamiento farmacológico fue indicado por personal médico del servicio de Endocrinología con base en los niveles de glucosa séricos y de automonitoreo recabados en cada consulta de control prenatal. Las metas del control de glucosa se establecieron de acuerdo a las recomendaciones de la ADA 2017: ≤ 95 mg/dL (5.3 mmol/L) en ayuno, ≤ 140 mg/dL (7.8 mmol/L) una hora postprandial y ≤ 120 mg/dL (6.7 mmol/L) dos horas postprandiales; en caso de no

cumplir con dichas metas, se realizó ajuste de tratamiento y/u hospitalización de la participante.

Variables del estudio

El objetivo primario del estudio consistió en la caracterización de indicadores clínicos y bioquímicos que pudiesen estar asociados a la necesidad de tratamiento farmacológico (Metformina / Insulina) en mujeres con DMG. Incluyéndose las siguientes variables como indicadores clínicos: definiéndose como edad a la cantidad de años cumplidos; peso, identificado como cantidad de kilogramos de la participante; talla, número de centímetros de altura, así mismo, se interrogó el peso pregestacional definido como cantidad en kilogramos que presentaba previo al embarazo. Se recabaron datos correspondientes a la presencia o no de Diabetes Mellitus tipo 1 ó 2 en abuelos (familiares de segundo grado) y padres (familiares de primer grado); antecedentes gineco – obstétricos, los cuales incluyen: número de gestaciones, definido como número de embarazos a la fecha de aplicación del estudio; presencia en embarazos anteriores de: DMG, óbito, RN con peso mayor de 4 000 gr, preeclampsia, nacimiento pretérmino o infertilidad, así como diagnóstico previo al embarazo de Pérdida gestacional recurrente. Las semanas de gestación de ingreso se calcularon de acuerdo con el número de semanas transcurridas a partir del primer día de sangrado del último periodo menstrual si se desconocía o no era confiable, se empleó el cálculo por fetometría documentados en el ultrasonido del primer trimestre o lo más cercano al primer trimestre. Se integraron valores bioquímicos los cuales incluyen: hemoglobina glucosilada (HbA1C) definido como el porcentaje de glicosilación de la hemoglobina resultado de la unión de la hemoglobina con carbohidratos libres unidos a cadenas

carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y 4; las mediciones de niveles de glucosa realizadas en suero materno se realizaron en ayuno (ausencia de ingesta de alimento en un mínimo de 8 horas al ingreso al estudio) y una y dos horas posterior a la ingesta de 75 g de preparación comercial de glucosa. Fueron incluidas como variables las semanas de gestación a la realización de la CTOG, el Índice de masa corporal (IMC) resultante de dividir el peso en kg entre la talla en metros al cuadrado; IMC pregestacional, el cual correspondía al IMC previo al embarazo calculado del peso previo al embarazo referido por la participante al ingreso a control prenatal. Se definió como tratamiento farmacológico a todo aquel fármaco necesario para el control glucémico, que incluye el uso de insulina, en las presentaciones: NPH, rápida, Lantus y Glargina, así como Metformina en las presentaciones 500 mg y 750 mg de liberación prolongada.

Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra se calculó para encontrar una incidencia de obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) del 45% en el grupo de tratamiento farmacológico comparado con una incidencia de obesidad ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) $\leq 30\%$ en el grupo de mujeres sin tratamiento farmacológico con un nivel de confianza del 95% y poder de 80%, se requieren al menos 140 mujeres por grupo.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico con el programa Statistical Package for the Social Sciences, versión 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) con estadística descriptiva para evaluar las características demográficas de la población agrupadas en frecuencias y

porcentajes para variables categóricas y medias con desviaciones estándar para variables cuantitativas. La comparación entre ambos grupos fue realizada a través de: Chi cuadrada para diferencia de proporciones y/o T de Student o prueba de U de Mann Whitney para la diferencia de medias. Se consideró significancia estadística una $p \leq 0.05$. El riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza al 95% (IC 95%), se calculó utilizando tablas de contingencia de 2x2.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 618 mujeres con DMG divididas en dos grupos; el grupo 1, compuesto por 162 mujeres (26.2%) y grupo 2, que incluyó a 456 mujeres (73.8%).

El 26.2% de todas las mujeres participantes requirió tratamiento farmacológico, de las cuales, el 10.5% recibió insulina mientras que el 15.7% fue tratada con Metformina en las presentaciones regular y de liberación prolongada (Metformina XR).

Las mujeres comprendidas en el estudio se encontraban entre la tercera y cuarta década de la vida. En su mayoría, habían tenido al menos un embarazo previo y contaban con un IMC previo al embarazo por arriba del catalogado como normal. El diagnóstico de DMG fue realizado alrededor de las 22 semanas de gestación para ambos grupos. Las mujeres incluidas en el grupo 1 presentaron valores más altos de glucosa en ayuno al momento del diagnóstico, así como un peso medido en la primera consulta mayor que las mujeres del grupo 2, (Ver tabla 1).

El 73.3% del total de las mujeres con sobrepeso no requirieron tratamiento farmacológico, así como el 68.9% de las mujeres con obesidad. Sin embargo, el 57.8% de las participantes que requirieron tratamiento farmacológico eran mujeres cuyo índice de masa corporal previo al embarazo se encontraba por arriba del normal, es decir, se catalogaron con sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2 < 30 \text{ kg/m}^2$) o cualquier grado de obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (Tabla 2).

Se analizaron las semanas de gestación a las cuales se resolvió el embarazo, así como el peso del RN al momento de la resolución, sin encontrar significancia estadística entre las mujeres que recibieron tratamiento farmacológico y aquellas con TMN (Tabla 3).

Los indicadores clínicos y bioquímicos y su asociación con tratamiento farmacológico en mujeres con DMG fueron expresados RR con (IC 95%), se muestran en la tabla 5.

El IMC pregestacional mayor a 30 kg/m² se observó en 49.6% de las mujeres que requirieron tratamiento farmacológico, al ser comparado con el grupo 2, se encontró una asociación significativa como indicador clínico de terapia farmacológica (RR=1.32, IC 95% 1.00 – 1.76). Sin embargo, el IMC >30kg/m² calculado en la primera consulta prenatal que si bien estuvo presente en el 20.6% de las mujeres del grupo 1, no correspondió a una diferencia significativa. La presencia de una medición de glucosa en ayuno mayor a 105 mg/dL realizada en la CTOG de diagnóstico, cumplió con una diferencia significativa respecto a aquellas mujeres incluidas en el grupo 2, requiriendo terapia farmacológica hasta 1.33 de las veces. Aunque no fue hallada dicha diferencia si se incluía a mujeres con glucosa en ayuno mayor a 100 mg/dL, ni en valores superiores a 195 mg/dL a la hora o de 170 mg/dL a las dos horas de la CTOG. Fue calculado que mujeres con una HbA1C superior a 5.7% no presentaron diferencia significativa entre grupos, no obstante, mujeres con HbA1C >6%, mostraron una diferencia fuertemente significativa, con una probabilidad de 1.47 veces de requerir tratamiento farmacológico.

Se encontró que la edad mayor de 35 años no influyó significativamente en la necesidad de tratamiento farmacológico. El 22.8% y el 50.7% de todas las participantes refirió Diabetes Mellitus en uno o más abuelos y uno o ambos padres respectivamente; sin embargo, los antecedentes heredofamiliares no estuvieron relacionados significativamente con en el empleo de tratamiento farmacológico. Se encontró que 223 mujeres, que representa el 36.0% de las participantes, refirieron comorbilidades al

ingreso al Instituto, no obstante, la presencia de comorbilidades en las mujeres, al menos de las analizadas en el presente trabajo (asma, cardiopatías, hipertensión arterial sistémica crónica, hipotiroidismo, miomatosis uterina, epilepsia e incompetencia ístmico cervical), no tuvo un impacto significativo como indicador de necesidad de tratamiento. El antecedente de preeclampsia estuvo presente en el 17.1% de las mujeres pertenecientes al grupo 1 y fue referido en 45 (11.7%) mujeres incluidas en el grupo 2, sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos. En cuanto a los antecedentes de infertilidad y PGR no se encontró una mayor frecuencia en la presentación en alguno de los grupos.

Cabe mencionar que el antecedente de DMG fue más frecuente en participantes del grupo 2 (n=30, 83.3%), sin embargo, no se corroboró diferencia significativa entre ambos grupos.

DISCUSIÓN

En el presente estudio encontramos que el IMC pregestacional $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, la glucosa de ayuno $\geq 105 \text{ mg/dL}$ en la CTOG y la HbA1C $> 6\%$ al momento del diagnóstico de DMG, son indicadores que se asocian con un mayor riesgo de requerir tratamiento farmacológico adicional al TMN inicial.

Se han investigado en la literatura un gran número de asociaciones entre características maternas y la necesidad de tratamiento farmacológico. Los factores de riesgo más comúnmente asociados son: antecedente de DMG, peso pregestacional (principalmente mayor de 30 kg/m^2), valores alterados en CTOG, glucosa en ayunas mayor de 95 mg/dL (como el factor más prominente), edad (<30 años) y diagnóstico temprano de diabetes en el embarazo con resultados controvertidos (3, 6, 8, 10, 12, 13, 14, 15)

La prevalencia de mujeres que requirieron tratamiento farmacológico en el presente estudio fue de 26.2% , el resto, alcanzó las metas establecida únicamente con TMN, de acuerdo con Watabe y Cols., (10) la proporción de mujeres que necesitarán tratamiento farmacológico con insulina para alcanzar un control glucémico durante el embarazo en general es del 20% , sin embargo, puede ser tan variable como: $10.8 - 52.8 \%$. En el estudio de Sapienza y Cols., (8) el 39.58% de 294 mujeres estudiadas requirió administración de insulina para alcanzar el control glucémico.

En nuestro estudio el tratamiento que se empleó con mayor frecuencia fue la metformina, seguido de la insulina, no se empleó glibenclamida, aunque la ADA recomienda el empleo de insulina como primer línea de tratamiento en mujeres con

DMG y como segunda línea de tratamiento el uso de antidiabéticos orales como metformina y glibenclamida dado que existen insuficientes estudios sobre la seguridad y eficacia de los antidiabéticos orales en el embarazo y los resultados a corto plazo, sin embargo no existe evidencia de la seguridad de los antidiabéticos orales a largo plazo, (7). De acuerdo a Sapienza y Cols., (8) las mujeres con DMG que requirieron insulina presentaron una probabilidad más alta de historia familiar de diabetes (OR 2.1, IC 1.22 - 3.66), obesidad, antecedente de DMG, macrosomía, hipertensión, mayor número de valores anormales en la CTOG y concentraciones séricas más altas de HbA1C, de los cuales solo se corroboró la glucosa de ayuno y la obesidad pregestacional en el presente estudio.

A pesar de la evidencia que soporta los resultados favorables de la metformina (19), no se ha aprobado oficialmente para el tratamiento de la DMG (16). Sin embargo, en trabajo publicado por Gray y Cols., (12) se enfatiza la seguridad de la metformina y sus efectos a largo plazo, así como su incorporación a los esquemas farmacológicos de tratamiento en mujeres con DMG, no solo en la presentación regular, sino también en la de liberación prolongada.

De acuerdo con los resultados obtenidos, no hubo diferencia en las semanas de gestación de resolución del embarazo ni en el peso del RN similar a lo reportado en otro estudio (10) donde no se encontraron diferencias significativas en los resultados obstétricos o complicaciones neonatales entre las mujeres con y sin tratamiento con insulina.

Respecto a la asociación encontrada con un IMC pregestacional mayor de 30 kg/m², el estudio de Mershell y Cols., (6) comenta que la prevalencia de tratamiento

farmacológico se asocia directamente con el peso materno, así mismo, las mujeres con un IMC elevado requirieron terapia farmacológica hasta en el doble de las veces comparado con mujeres con peso normal.

Muchos estudios han buscado factores asociados con un desenlace perinatal adverso. Algunos, como el de Langer y Cols., (17) encontraron una asociación entre complicaciones perinatales como macrosomía, hipoglucemia neonatal, síndromes hipertensivos y realización de cesárea ante la presencia de una glucosa en ayuno >105 mg/dl, concluyendo que los niveles de glucosa superiores a este valor son indicativos de inicio de terapia con insulina. Akinci y Cols., (18) reportó correlación significativa con niveles de glucosa en ayunas mayores a 105 mg/dl y la necesidad de tratamiento con insulina para diabetes gestacional. Recientemente, Meschel y Cols., (6) realizó un análisis multivariado, mostrando al valor de glucosa en ayuno de la CTOG como un predictor independiente para la necesidad de insulina con un punto de corte de 105 mg/dl y un valor predictivo positivo de 80.64% para la predicción de mujeres que requirieron insulina durante el embarazo.

En cuanto a los valores de HbA1C, autores como Sapienza y Cols., (8) asociaron como factores predictivos de necesidad a tratamiento a valores anormales en CTOG (OR 2.94, IC 1.45 - 5.95) y HbA1C (OR 2.63, IC 1.66 - 4.17).

Alcanzar las metas del control de la glucosa es crucial para la prevención de resultados adversos perinatales. Si bien, en algunos estudios como en el de Mershel y Cols., (6) se comenta acerca de que un valor alterado en la CTOG no predice la necesidad de medidas farmacológicas, puede representar formas leves de intolerancia a la glucosa, en las cuales una dieta eficiente puede ayudar a lograr las metas. Así, los factores de

riesgo predicen la necesidad de tratamiento farmacológico en DMG y constituyen una medida sencilla de aplicar. El tratamiento especializado y centrado en este grupo podría predecir la falla al tratamiento dietético y se podría asociar potencialmente con una mejora en los resultados perinatales, una posibilidad que requiere más investigaciones.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, podemos señalar que el tamaño de muestra es limitado para varios indicadores analizados, el carácter retrospectivo y una proporción considerable de mujeres con comorbilidades.

Se requieren estudios prospectivos con mayor tamaño de muestra para hacer una recomendación respecto de los indicadores para decidir el inicio del tratamiento farmacológico en el momento del diagnóstico de DMG sin esperar dos semanas iniciales de TMN.

CONCLUSIÓN

Los indicadores clínicos y bioquímicos de mujeres con DMG asociados al uso de tratamiento farmacológico son IMC pregestacional $>30\text{kg/m}^2$, glucosa en ayuno $>105\text{ mg/dL}$ y HbA1C >6 . Se deben considerar estos indicadores al momento del diagnóstico de DMG para considerar el tratamiento farmacológico a la par del TMN.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33 (Suppl 1): S 62 – S69 .
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S11–S24.
3. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103(2):176-85.
4. Reyes-Muñoz E, Parra A, Castillo-Mora A, Ortega-González C. Effect of the diagnostic criteria of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups on the prevalence of gestational diabetes mellitus in urban Mexican women: a cross-sectional study. *Endocr Pract*. 2012; 18(2): 146-51.
5. Aktun LH, Yorgunlar B, Karaca N, Akpak YK. Predictive Risk Factors in the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Med Insights Womens Health*. 2015;8:25-8.
6. Meshel S, Schejter E, Harel T, Maslovitz S, Germez N, Elimelech B, et al. Can we predict the need for pharmacological treatment according to demographic and clinical characteristics in gestational diabetes?. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(13):2062-2066.
7. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S114–S119.

8. Sapienza A, Pulcineli R, Coutheux T, Zugaib M. Factors predicting the need for insulin therapy in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 88(1):81-6.
9. Ramírez-Torres MA. The importance of gestational diabetes beyond pregnancy. *Nutr Rev.* 2014; (Suppl 1): S37-S41.
10. Watanabe M, Katayama A, Kagawa H, Ogawa D, Wada J. Risk Factors for the Requirement of Antenatal Insulin, Treatment in Gestational Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2016; 2016: 1-6.
11. Zhuo Z, Wang A, Yu H. Effect of Metformin Intervention during Pregnancy on the Gestational Diabetes Mellitus in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2014; 2014: 1-13.
12. Gray SG, McGuire TM, Cohen N, Little PJ. The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(6):765-772.
13. Wong VW1, Jalaludin B. Gestational diabetes mellitus: who requires insulin therapy?. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(5):432-436.
14. Ito Y, Shibuya M, Hosokawa S, Motoki Y, Nagata R, Konishi H, Miyazaki T, Matsunaga T, Nomura Y, Mihara T, Ito S, Sugiura K, Terauchi Y. Indicators of the need for insulin treatment and the effect of treatment for gestational diabetes on pregnancy outcomes in Japan. *Endocr J.* 2016;63(3):231-7.
15. Mitra S, Nayak PK, Sahoo J, Mathew A, Padma A, Kamalanathan S, Agrawal S. Predictors for antenatal insulin requirement in gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Aug;30(8):565-8.

16. Bowker S, Savu A, Yeung R, Johnson J, Ryan E, Kaul P. Patterns of glucose-lowering therapies and neonatal outcomes in the treatment of gestational diabetes in Canada, 2009-2014. *Diabet Med.* 2017; 10: 1 – 21.
17. Langer O. Maternal glyceimic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus, *Diabetes Care.* 1998; 21 (Suppl 2): B91-8.
18. Akinci B, Celtik A, Yener S, Yesil S. Is fasting glucose level during oral glucose tolerance test an indicator of the insulin need in gestational diabetes?. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2008; 82: 219–225.
19. Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Metabolism.* 2013;62(11):1522-1534.
20. Mendez-Figueroa H, Daley J, Lopes VV, Coustan DR. Predicting the need for medical therapy in patients with mild gestational diabetes. *Am J Perinatol* 2014; 31:105–12.

TABLAS

Tabla 1. Características de las mujeres con DMG incluidas en el estudio

Características	Media ± desviación estándar. N=618	
	Grupo 1. N=162	Grupo 2. N= 456
Edad	34.64 ± 5.48	34.32 ± 5.49
Número de embarazos	2.79 ± 1.49	2.68 ± 1.39
Edad gestacional al ingreso	18.10 ± 6.80	18.70 ± 6.57
Peso pregestacional	74.86 ± 14.28	71.98 ± 15.80
Peso primera consulta prenatal	77.39 ± 14.78	74.11 ± 14.84
Talla	1.56 ± 0.52	1.56 ± 0.55
IMC pregestacional	30.33 ± 5.0	29.39 ± 5.76
IMC al ingreso	31.48 ± 5.28	30.36 ± 5.48
Semanas de gestación al diagnóstico	22.31 ± 6.41	22.98 ± 6.58
CTOG ayuno	98.67 ± 11.18	96.14 ± 11.24
CTOG 1 hora	203.74 ± 23.40	200.37 ± 22.96
CTOG 2 horas	170.80 ± 27.03	167.09 ± 26.24
Semanas de gestación a la realización de HbA1C	25.65 ± 6.49	26.52 ± 6.24
HbA1C	5.52 ± 0.42	5.44 ± 0.42

IMC: Índice de masa corporal

CTOG: Curva de tolerancia oral a la glucosa

HbA1C: Hemoglobina glucosilada

Tabla 2. IMC pregestacional, p=0.033

IMC	Grupo 1. N= 162	Grupo 2. N = 416
Normal	18 (13.1%)	86 (22.8%)
Sobrepeso	51 (26.7%)	140 (73.3%)
Obesidad	68 (31.1%)	151 (68.9%)

IMC: Índice de masa corporal

Tabla 3. Resultados perinatales

Características	Media ± desviación estándar. N=618	
	Grupo 1. N=162	Grupo 2. N= 456
Semanas a las que se resolvió del embarazo	37.41 ± 2.56	37.55 ± 2.52
Peso RN (gr)	2766.78 ± 651.57	2811.86 ± 596.22

*RN: recién nacido
gr: gramos*

Tabla 4. Tipo de tratamiento recibido

Tipo de tratamiento	Frecuencia y porcentaje. N=162
TMN	456 (73.8%)
Farmacológico	162 (26.2%)
Metformina regular	60 (9.7%)
Metformina XR	37 (6.0%)
Insulina	65 (10.5%)

TNM: tratamiento médico – nutricio

Tabla 5: Riesgo del uso de tratamiento farmacológico en mujeres con DMG expresado como riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Factores de riesgo		Grupo 1. N= 162	Grupo 2. N = 416	RR (IC 95%)	Valor de p
Comorbilidades	Edad > 35 años	78 (48.1%)	222 (48.7%)	0.98 (0.75 – 1.28)	0.91
	Asma	1 (0.6%)	7 (1.5%)	0.474 (0.07 – 2.97)	0.37
	Cardiopatías	3 (1.9%)	8 (1.8%)	1.04 (0.39 – 2.75)	0.93
	HASC	13 (8.0%)	39 (8.6%)	0.95 (0.58 – 1.55)	0.83
	Hipitiroidismo	12 (7.4%)	47 (10.3%)	0.75 (0.44 – 1.27)	0.28
	Miomatosis uterina	15 (9.3%)	35 (7.7%)	1.15 (0.74 – 1.81)	0.52
	Epilepsia	3 (1.9%)	6 (1.3%)	1.27 (0.50 – 3.24)	0.62
	ICC	9 (5.6%)	25 (5.5%)	1.01 (0.56 – 1.79)	0.97
Antecedentes	Antecedente de DM en abuelos	36 (22.4%)	104 (23.0%)	0.97 (0.70 – 1.34)	0.87
	Antecedente de DM en padres	74 (45.7%)	236 (52.4%)	0.81 (0.67-1.01)	0.09
	Antecedente de DMG	6 (3.8%)	30 (6.7%)	0.63 (0.30 – 1.32)	0.19
	Antecedente de óbito	10 (6.3%)	19 (4%)	1.35 (0.64-2.8)	0.13
	Antecedente de preeclampsia	18 (17.1%)	45 (11.7%)	1.40 (0.91 – 2.16)	0.13
	Antecedente de infertilidad	18 (17.1%)	54 (14%)	1.20 (0.77 – 1.86)	0.42
	Antecedente de PGR	9 (5.6%)	25 (5.5%)	1.01 (0.56 – 1.79)	0.97
IMC	IMC pregestacional >30 kg/m ²	68/137 (49.6%)	151/377 (40.1%)	1.24 (1.1 – 1.53)	0.03
	IMC primera consulta prenatal >30kg/m ²	33 (20.6%)	79 (17.4%)	1.16 (0.84 – 1.60)	0.37
CTOG	Diagnóstico antes de las 20 SDG	62 (39.2%)	137 (31.1%)	1.29 (0.99 – 1.70)	0.06
	Glucosa en ayuno > 100 mg/dL	69 (42.6%)	184 (40.4%)	1.07 (0.82 – 1.39)	0.61
	Glucosa en ayuno >105 mg/dL	45 (32.6%)	117 (24.4%)	1.33 (1.1 – 1.78)	0.05
	Glucosa 1 hr > 195 mg/dL	96 (59.3%)	258 (56.6%)	1.08 (0.82 – 1.42)	0.55
	Glucosa 2 hr > 170 mg/dL	77 (47.5%)	205 (45.1%)	1.07 (0.82 – 1.40)	0.58
HbA1C	HbA1C >5.7%	45 (31.3%)	97 (24.6%)	1.27 (0.94 – 1.70)	0.11
	HbA1C >6%	27/144 (18.8%)	46/395 (11.6%)	1.47 (1.05 – 2.06)	0.03