Asociación entre curva diagnóstica de glucosa, control metabólico durante el embarazo y complicaciones neonatales en mujeres con diabetes gestacional.

Segura-Sánchez Luis-Esteban MD, Parra-Cabrera Socorro DrSc[1], López-Ridaura Ruy PhD[1], Trejo-Valdivia Belem PhD[2], Cejudo-Carranza Eliana MD[3], Oliva Benjamín MD[3], González-Carranza Edith MD[3.]

[1]Centro de Investigación en Salud Poblacional, Unidad de Investigación en Diabetes y Riesgo Cardiovascular, Instituto Nacional de Salud Pública, México.
[2]Centro de Investigación en Evaluación de Encuestas, Instituto Nacional de Salud Pública, México.
[3]Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General No. 4 "Luis Castelazo Ayala", México.

Autor de Correspondencia:
Parra-Cabrera Socorro DrSc,
Unidad de Diabetes y Riesgo Cardiovascular, Instituto Nacional de Salud Pública, Universidad No. 655 Colonia Santa María Ahuacatitlán, Cerrada Los Pinos y Caminera C.P. 62100, Cuernavaca, Mor. México. Tel. (777)329 3000
Correo electrónico: mparra@insp.mx

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus gestacional (DMG) es la intolerancia a los carbohidratos que inicia primeramente durante el embarazo. En México su prevalencia es del 11%. El diagnóstico se realiza entre las semanas 24-28 de gestación, siendo la alteración de la carga oral a la glucosa con 100 gr, en al menos dos de los momentos: en ayuno y/o, a la hora, a las 2 horas o a las 3 horas. Sin embargo, en este periodo ya se encuentra el daño fetal. El retraso en la terapéutica y descontrol metabólico aumenta el riesgo (59%) de complicaciones neonatales. Por lo anterior, es necesario identificar las características y factores que en estas mujeres generan un mayor riesgo de complicaciones en sus hijos.

Objetivos. Evaluar los patrones de asociación entre los momentos de diagnóstico de DMG, el descontrol metabólico y complicaciones neonatales.

Métodos. Se analizará una cohorte de mujeres embarazadas derechohabientes del IMSS admitidas con diagnóstico de DMG durante el periodo de Junio de 1997 a Agosto del 2010, en el hospital de Ginecología No. 4 del IMSS. Las complicaciones fetales se analizarán por medio de modelos logísticos en relación a cada momento de la curva diagnóstica ajustados por obesidad, edad, IMC pregestacional, control glucémico, ganancia de peso materno durante el embarazo, tipo de tratamiento.

Resultados. Se seleccionaron 426 (25%) con diagnóstico de DMG que tuvieran una curva diagnóstica completa y atendieran su parto en el Hospital No.4 del IMSS. El 16.27% tuvieron hijos con complicaciones, siendo Macrosomía (6.78%) la mas prevalente. La interacción de la glucosa a las 2 horas con la curva diagnostica realizada después de la semana 28 de gestación se asoció a complicaciones neonatales con una RM de 0.945 (IC 95% 0.90; 0.99), la glucosa a las 2 horas y >50% de las glucosas de control >95 mg/dl con una RM de 1.019 (IC 95% 1.01; 1.04) y la glucosa a las 2 horas en aquellas que ganaron más del peso recomendado y menos del peso recomendado con una RM de 1.028 (IC 95% 1.00; 1.04) y 1.044 (IC 95% 1.02; 1.07) respectivamente.

Conclusiones. Existe una asociación importante entre la glucosa a la hora y 2 horas con la aparición de complicaciones neonatales.

Palabras Clave: Diabetes Gestacional, PTOG, Complicaciones Neonatales.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como la intolerancia a los carbohidratos de severidad variable, que inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo (1, 2). Es el tipo más común de diabetes durante el periodo de gestación, complicando 3 a 15% de éstos (1). En México para la DMG no existe una estimación adecuada de su prevalencia debido a diferencias en su definición y a una falta de consenso en los criterios diagnósticos. A nivel nacional en el 2010, se estimó una incidencia de diabetes mellitus originada en el embarazo de 10.03% (SINAVE). No obstante, estudios realizados en poblaciones México-Americanas en Estados Unidos en el 2010 reportaron una prevalencia de DMG de 8.7% (3, 4). Otros estudios en diferentes estados de la Republica Mexicana, durante 1997-2012, estimaron una prevalencia de DMG del 6 a 30%, dependiendo de la prueba, criterios diagnósticos utilizados y la población estudiada (5-8).

La presencia de esta enfermedad está relacionada con factores de riesgo maternos como la resistencia fisiológica a la insulina (que se produce durante las 24 a 28 semanas de gestación), la obesidad, la edad materna y la carga genética. Además, la DMG está asociada con un aumento en la incidencia de morbilidad en las mujeres con DMG (1, 9). La exposición del producto a un ambiente hiperglucémico (10, 11), creado por el descontrol metabólico materno y la resistencia a la insulina creada por hormonas maternas como la progesterona, lactógeno placentario humano, cortisol y citocinas (1, 10); incrementan el riesgo de desarrollar complicaciones neonatales a corto y largo plazo (9, 12-15).

El daño metabólico en la mayoría de los casos se reconoce tardíamente cuando el daño al producto, durante su crecimiento intrauterino, ya está hecho (16). La forma más temprana y eficiente de reconocer este padecimiento es por medio de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) entre las semanas 24 – 28 de gestación (1, 13, 17-19). Durante el periodo del presente estudio, los criterios para identificar a las mujeres embarazadas no estaban diseñados con base a aquéllas con mayor riesgo de complicaciones neonatales; sino que identificaban a aquellas mujeres con alto riesgo para desarrollar diabetes posterior al embarazo o basados en

criterios para diabetes tipo 2. Lo que impedía identificar a las mujeres con mayor riesgo de presentar complicaciones neonatales y por consiguiente implementar estrategias de prevenirlas (19, 20).

Recientemente, los autores del estudio “Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes” (HAPO) por sus siglas en ingles, encontraron que el riesgo de complicaciones neonatales estaba asociado a la hiperglucemia materna (13). Los resultados de este estudio también indicaron que la asociación entre la glucemia materna y las complicaciones neonatales se asociaban de manera continua a través de las concentraciones de glucosa sin existir un punto de corte evidente (13, 21, 22). Además, en el estudio HAPO el riesgo de complicaciones neonatales era menor cuando la glucosa en ayuno estuvo por debajo de 80 mg/dl (13, 21). Sin embargo, no se encontró de manera significativa que alguna de las medidas de glucosa (en ayuno, a la hora y 2 horas) de la prueba de tolerancia diagnóstica fuera superior entre ellas para predecir la aparición de complicaciones neonatales. (13). Posterior a este hallazgo, la American Diabetes Association (ADA) y la International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) hicieron recomendaciones para establecer nuevos criterios y puntos de corte con los datos del HAPO (21).

Por lo anterior, el objetivo de este trabajo es identificar cuál de las mediciones o momentos de la curva de glucosa diagnóstica en pacientes con diabetes mellitus gestacional, discrimina mejor la aparición de complicaciones neonatales en los productos de estas mujeres.

MÉTODOS

Población de estudio

Los participantes de este estudio fueron mujeres embarazadas durante el periodo de 2000 a 2010, derechohabientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) No. 4 "José Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, Distrito Federal. Se incluyeron a todas las que cumplieran con los siguientes criterios: 1) tener el diagnóstico de DMG por medio de una curva de tolerancia a la glucosa completa y 2) que su parto fuera atendido en la UMAE No. 4 del IMSS. Se excluyeron de este estudio los embarazos gemelares, pacientes no diabéticas o con otro tipo de diabetes no gestacional en el embarazo y un segundo nacimiento consecutivo de una misma mujer durante el periodo de seguimiento.

A los sujetos de este estudio se les siguió hasta el momento del parto, el cual fue atendido en la misma UMAE No. 4 del IMSS. También durante este periodo se monitorearon tanto la evolución, como el tratamiento de su embarazo.

Prueba de tolerancia oral a la glucosa

El diagnóstico de DMG se realizó por medio de una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 100 gr, según lo recomendado por la ADA (17-19) al tiempo del estudio. Esta prueba se llevó a cabo a todas las mujeres embarazadas durante su ingreso a la UMAE No.4 del IMSS, la cual pudo ser posterior a un tamiz con una carga oral de 50 gr de glucosa con valores mayores de 130 mg/dl y menores de 180 mg/dl. Inmediatamente después a una glucosa en ayuno mayor a 126 mg/dl con 3 o más factores de riesgo (1, 17, 23-26); y a aquellas de alto riesgo cuando fue posible, durante las semanas 24 a 28 de gestación (1, 17, 23-26).

La PTOG consistió en obtener una muestra sanguínea para medir la glucemia en ayuno, a la hora (60 min), a las 2 horas (120 min) y a las 3 horas (180 min). Se considera diagnóstica cuando se presentan alteraciones en dos de cualquiera de sus momentos (17-19, 26).

Desenlace

Las complicaciones neonatales que se consideraron fueron: macrosomía, hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia, síndrome de distrés respiratorio, hipocalcemia neonatal y parto por cesárea. Esta información fue recuperada del expediente clínico, donde se encontraba de forma categórica (si la presentó o no) y se validó con la opinión de un experto clínico (endocrinólogo o médico internista experto en complicaciones del embarazo).

Variables independientes

En el momento de ingreso se determinaron la talla, peso, presión arterial y la curva diagnóstica a cada una de las mujeres. Asimismo, se registró la semana de embarazo, la semana de gestación cuando se realizó la curva diagnóstica, la glucosa con la que fueron referidas del primer nivel de atención, los datos socio-demográficos sobre ocupación, escolaridad y antecedentes familiares de diabetes gestacional previa u otro tipo de diabetes.

A partir del expediente médico, se captó el peso previo a la gestación, índice de masa corporal (IMC) pregestacional, historia obstétrica, antecedentes heredo-familiares de diabetes (tener algún familiar directo, como padres o hermanos con diabetes), antecedentes de productos macrosómicos o aquellos que pesaron al nacimiento $\geq$ a 4,000 g y comorbilidades. Durante el seguimiento de los sujetos, se les realizaron las mediciones de glucosas de control metabólico en intervalos de 3 semanas iniciando a su ingreso y se documentó el tratamiento durante el embarazo.

Análisis de glucosa

Las concentraciones plasmáticas de glucosa fueron medidas en el laboratorio de la UMAE No. 4, por medio del método enzimático hexocinasa-glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, descrito por Kunst y cols. (27).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo un análisis de los momentos de la prueba de tolerancia a la glucosa como exposición, considerándolas tanto de forma continua como categórica, para buscar su asociación con las complicaciones neonatales. Finalmente, se construyó una variable de dos valores (o dicotómica) de complicaciones neonatales con base a si el neonato presentó o no alguna complicación neonatal, que se usó como variable de desenlace (respuesta). El área bajo la curva de la prueba de tolerancia a la glucosa fue calculada por medio del método de trapezoide (cálculo que se realiza dividiendo el área debajo de la curva de tolerancia a la glucosa en figuras geométricas que facilitan su cálculo) (28) como una variable de ajuste que incluyera el efecto de los 4 momentos de la curva diagnóstica mencionados.

Para explorar la asociación entre las diferentes combinaciones de los momentos categóricos de la PTOG (el punto de corte propuesto por la ADA, la mediana, el cuartil 75 y el cuartil 90) y la aparición de complicaciones neonatales; también se realizó un análisis de arreglo factorial 2^4, el cual consiste en el cálculo de todas las combinaciones posibles de momentos alterados, el total de personas por combinación de momentos alterados y la frecuencia de complicaciones por combinación posible, seguido por una regresión de Poisson.

A continuación, se ajustaron modelos lineales generalizados de tipo logit para determinar el grado de asociación de cada momento de la prueba de tolerancia a la glucosa con las complicaciones neonatales sin ajustar por otras covariables. Posteriormente, se ajustaron los modelos por edad, IMC pregestacional, número de gestas, antecedente heredo-familiar de diabetes, realización de la PTOG antes de la semana 24 de gestación, número de internamientos, co-morbilidades maternas durante el embarazo, tipo de tratamiento durante el embarazo y número de glucosas durante el embarazo > de 95 mg/dl (ADA).

Por último, se ajustó un modelo logístico incluyendo los cuatro momentos de la curva de tolerancia a la glucosa y las complicaciones neonatales como desenlace.

Debido que no existió un suficiente tamaño de muestra en el grupo de complicaciones neonatales, no se pudo realizar el análisis para los diferentes tipos de complicaciones neonatales por separado y se colapsaron en una sola variable con dos categorías: sin complicaciones y ≥1 complicación. El protocolo fue aprobado por la comisión institucional del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Todas las participantes dieron su consentimiento verbal para este estudio. El análisis fue realizado con el software Stata v12.

RESULTADOS

Durante el periodo del 2000 al 2010, se refirieron 1,710 pacientes, a la UMAE no. 4, de los 23 centros de atención primaria del IMSS de la región Suroeste de la Ciudad de México, de éstas 835 (48.83%) mujeres tuvieron diagnóstico de diabetes gestacional. A un total de 426 mujeres (51.02%) se les realizó la prueba de tolerancia a la glucosa y al resto, 409 (48.98%) se les excluyó debido a que cumplieron con los siguientes criterios diagnósticos diferentes ya sea: 1) contar con dos glucosas en ayuno mayores a 126 mg/dl, o 2) con una glucemia casual mayor a 200 mg/dl, o 3) mediante una prueba de tamizaje mayor a 180 mg/dl (Gráfica 1).

Características Maternas

Las características de las madres con diabetes gestacional y su descendencia con y sin complicaciones neonatales se resumen en la Tabla 1. La edad materna promedio de las participantes con hijos que presentaron complicaciones fue menor al grupo que no tuvo el desenlace. La media de glucemia en ayuno, 2 horas y 3 horas fue diferente entre los grupos comparados ($p<0.05$). El grupo de mujeres con complicaciones en su descendencia fue significativamente más joven, con concentraciones de glucosas promedio más elevadas durante su embarazo y una mayor frecuencia de internamientos durante su gestación. Cabe señalar que el IMC y peso pre-gestacional entre ambos grupos de mujeres con DMG fue similar.

Los coeficientes de correlación de Pearson entre los momentos de la prueba de tolerancia a la glucosa materna fueron: 0.55 para las concentraciones de glucosa en ayuno (CGA) y glucosa a la hora, 0.56 para las concentraciones de glucosa en ayuno (CGA) y la glucosa a las 2 horas, 0.54 para las concentraciones de glucosa en ayuno (CGA) y glucosa a las 3 horas, 0.66 para las concentraciones de glucosa a la hora y la glucosa a las 2 horas, 0.48 para las concentraciones de glucosa a la hora y a las 3 horas y 0.74 para las 2 horas y a las 3 horas respectivamente.

Complicaciones Neonatales

En la misma Tabla 1 puede observarse la frecuencia de las complicaciones que presentaron los neonatos, siendo la macrosomía el evento que se presentó más frecuentemente seguido por hiperbilirrubinemia e hipoglucemia neonatal (ver Tabla 1).

Asociación entre los momentos de la curva de tolerancia a la glucosa materna y las complicaciones neonatales

En la tabla 2, se observan las asociaciones de cada momento de la curva diagnóstica entre cada momento de la prueba de tolerancia a la glucosa (PTOG), incluida el área bajo la curva de la PTOG contra la aparición de complicaciones neonatales. En la misma tabla, se muestra que existe una asociación significativa entre el ayuno, la medición de glucosa a las dos horas y el área bajo la curva de la PTOG con la aparición de complicaciones. Cuando se compararon los coeficientes de la regresión logística se observó que el primer momento de la PTOG fue la medición que más incrementó el riesgo de presentar una complicación neonatal, seguida por la glucosa a las 2 horas y el área bajo la curva de la PTOG (variable que aproxima el efecto de las 4 mediciones de la curva diagnóstica al mismo tiempo).

Al ajustar los modelos para cada momento de glucosa por edad, nivel de educación, IMC pregestacional, paridad, antecedente familiar de diabetes, tipo de tratamiento en el embarazo, número de internamientos, comorbilidades maternas, ganancia de peso durante el embarazo, 50% de las glucosas de control por arriba de 95 mg/dl, vía de interrupción del embarazo y realización de la curva después de la semana 28 de gestación (ver Tabla 3), se pudo observar una tendencia semejante en estos modelos y aquellos sin ajustar para cada uno de los momentos de la prueba de tolerancia a la glucosa y complicaciones neonatales. Sin embargo, en los modelos ajustados para cada momento de la curva, sólo la asociación entre la glucosa a las 2 horas fue significativa.

Por último, en la Tabla 4, se observa la asociación entre las complicaciones neonatales y todos los cuatro momentos de la prueba de tolerancia a la glucosa juntos. Debido a que el IMC entre el grupo de mujeres cuya descendencia desarrolló complicaciones y aquellas que no tuvieron hijos

con complicaciones fue similar y no modificó los coeficientes de la regresión se decidió omitir esta variable en el modelo final. Esto fue semejante para el peso pre-gestacional y número de internamientos

En este análisis se encontró la misma tendencia observada previamente, siendo la glucosa en ayuno y la glucosa a las 2 horas los momentos que se asociaron de forma significativa con la aparición de complicaciones en los hijos de madres con DMG. También se identificó cierta tendencia entre la glucosa a la hora y a las 3 horas con el desenlace, aunque ésta no fue estadísticamente significativa. Las asociaciones para la glucosa en ayuno y 2 horas fueron evidentes cuando se consideraron las interacciones entre los momentos de la curva con: a) la realización de la PTOG después de la semana 28, b) cuando el 50% de las glucosas de control se encontraron por arriba de 95 mg/dl y c) al incluir el término de interacción junto con la ganancia de peso durante el embarazo. Particularmente importantes para modificar el riesgo fueron: 1) la interacción entre la glucosa en ayuno y la realización de la curva diagnóstica después de la semana 28 de gestación; 2) las concentraciones de glucosa a las 2 horas y 3 horas, presentándose más de la mitad de las glucosas de control por encima del punto de corte del 95 mg/dl; y 3) el tercer momento de la curva diagnóstica con la ganancia de peso mayor y menor a la recomendada durante el embarazo.

Se exploró la asociación entre la aparición de complicaciones neonatales con los momentos de la curva de forma categórica, de acuerdo a los puntos de corte propuestos por la ADA, la mediana, el cuartil 75 y el cuartil 90. Sin embargo, no se encontró algún patrón de asociación evidente.

Otras variables maternas asociadas con complicaciones neonatales

También se encontró que las mujeres que tuvieron uno o más embarazos previos tenían mayor riesgo de presentar complicaciones en sus hijos que aquellas quienes era su primer embarazo. La presencia de otra patología materna durante el embarazo y de forma muy importante, la realización de la prueba de tolerancia a glucosa posterior a las 28 semanas de gestación, aumentan el riesgo de aparición de complicaciones neonatales.

DISCUSIÓN

Durante los 20 años pasados, la prevalencia de DMG ha aumentado de 10 – 100% en diversos grupos étnico-raciales en el mundo (9). La población de mujeres mexicanas es uno de los grupos étnicos de mayor riesgo para presentar DMG (4-6). Los hijos de estas mujeres se encuentran también en mayor riesgo de presentar complicaciones (4-6), quienes debido a la programación fetal durante la gestación (29), manifestada en las complicaciones neonatales a corto plazo como macrosomía, tienen un mayor riesgo a largo plazo (5.4%) cuando se cumple la edad entre 5 a 9 años de tener intolerancia a los carbohidratos al ser hijos de madres con DMG (30). Lo último, contribuye al incremento en la epidemia de obesidad infantil (31) y de diabetes en México (prevalencia 14.4% ENSANUT 2006) (32).

El objetivo de este estudio fue identificar los momentos de la prueba de tolerancia a la glucosa materna que se asociaran a la aparición de las complicaciones neonatales.

Los resultados mostraron que existe una asociación importante entre la glucosa en ayuno y la glucosa a las 2 horas con la presencia de complicaciones neonatales en mujeres con DMG. Este hallazgo podría estar relacionado a la resistencia a la insulina hepática, el consecuente incremento en la tasa de producción de glucosa hepática y la pérdida de la primera fase de secreción de insulina; lo cual se manifiesta en la alteración de las concentraciones de glucosa en ayuno de individuos con diabetes tipo 2 (33-38) y que puede ser restaurada con un buen control glucémico (39, 40). No obstante, esto último no puede ser demostrado con los resultados obtenidos en este estudio, se requieren otras investigaciones que permitan evidenciar la alteración fisiopatológica que suceden en estas mujeres cuando se alteran estos momentos de la curva diagnóstica. Lo que este hallazgo permite apoyar, es la recomendación de que se realice un control glucémico más estricto en estas mujeres con DMG para prevenir la incidencia de complicaciones neonatales.

Al categorizar las mediciones de glucosa de acuerdo a lo recomendado por la ADA, su mediana, cuartil 75 y cuartil 90, no se encontró un patrón de asociación con las complicaciones de los descendientes de

madres diabéticas. Esto último concuerda con lo ya encontrado por el estudio HAPO, el cual no pudo evidenciar un punto de corte en las mediciones de la curva de glucosa con 75 gr utilizada en los sujetos de su estudio; no obstante, este hallazgo fue similar al nuestro, aunque la carga de glucosa que utilizamos fue diferente (100 gr de glucosa) de acuerdo a las recomendaciones vigentes en el periodo cuando se realizó el estudio (18, 19)

Por lo anterior, se debe tener precaución al categorizar las mediciones de la PTOG; particularmente para la toma de decisiones clínicas y tratar de predecir la aparición de complicaciones neonatales.

Los datos obtenidos no permiten demostrar que esta prueba sea superior a la de 75 g en cuanto a la predicción de aparición de complicaciones neonatales. Para ello, en México y Latinoamérica se deberían realizarse estudios similares con la prueba de tolerancia a la glucosa con 75 gr.

Al incluir en el mismo análisis los cuatro momentos de la prueba de tolerancia a la glucosa, se encontró que las mujeres multíparas aumentan el riesgo de padecer complicaciones en sus hijos. Esto podría explicarse por la exposición repetida de estas mujeres (77.48% en esta población) en cada embarazo y a los cambios hormonales fisiopatogénicos de la resistencia a la insulina propio del embarazo (1).

Otro hallazgo de este estudio fue la realización del diagnóstico temprano, siendo importante considerar que las mujeres a las que se diagnostican como diabéticas gestacionales de forma tardía se encuentran con un riesgo acumulado muy elevado para presentar complicaciones neonatales en su descendencia. Se ha discutido en otros estudios si realmente el periodo entre las 24-28 semanas de gestación es el tiempo óptimo para realizar el diagnóstico de DMG; así como la necesidad de identificar de forma más temprana a las mujeres en riesgo por medio de métodos de tamizaje más efectivos (16, 41, 42).

Al considerar los momentos de la prueba de tolerancia a la glucosa, se observa que el efecto de estos momentos no puede ser considerado por sí solo. La asociación de cada medición de glucosa durante la curva diagnóstica con complicaciones neonatales, además de ser compleja para abordarse con un análisis simple, debe ser considerada con algunas interacciones

particulares, las cuales al actuar de forma conjunta, modifican el riesgo para la aparición de complicaciones neonatales. Primero, el momento de la curva a las 2 horas y 3 horas en aquellas mujeres que tienen un descontrol glucémico en más de la mitad de las glucosas tomadas durante el embarazo para su control, requeriría un control metabólico más estricto de estas mujeres para evitar complicaciones neonatales. El control glucémico durante la gestación reduciría el tiempo de exposición del feto en útero a la hiperglucemia materna, hiperinsulinemia materna, alteraciones en la organogénesis y programación genética; evitando también, la macrosomía y, a largo plazo, obesidad prematura y diabetes tipo 2 (29, 30, 43-45).

Segundo, la glucosa a las 2 horas y la ganancia de peso materno mayor y menor al recomendado son otras variables que al interactuar afectan el riesgo de aparición de complicaciones neonatales. La ganancia de peso en mujeres con IMC por arriba del punto de corte es relevante debido a que la adiposidad materna es un factor de riesgo importante para las complicaciones perinatales (29, 46-48). Así también, la ganancia de peso materno menor a lo recomendado durante el embarazo puede incrementar el riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino, que posteriormente, aumenta la incidencia de padecer diabetes tipo 2 a futuro (29, 45).

Si bien no es posible dividir por medio de una concentración de glucosa a aquellas diabéticas que tendrán complicaciones en su descendencia, la asociación importante encontrada entre la medición de la glucosa en ayuno y a las 2 horas permitirá a los cuidadores de la salud y a las instituciones que utilicen esta prueba como diagnóstico de las mujeres grávidas con DMG, el tratamiento y cuidado oportuno de las mujeres con estas alteraciones en particular. Debido a la evidencia existente, en otros estudios, de la exposición intrauterina a un ambiente materno hostil como factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones neonatales y a largo plazo (11, 29, 45), se deben dirigir los esfuerzos y futuras investigaciones para entender los mecanismos responsables de la programación fetal y cambios epigenéticos que permitan diseñar estrategias de prevención para la aparición de complicaciones en los hijos de madres diabéticas.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores de este estudio no tienen nada que declarar.

AGRADECIMIENTOS

Los autores de este estudio quieren expresar su gratitud especialmente a los individuos participantes en este estudio que amablemente brindaron su tiempo para realizarlo.

REFERENCIAS

1. Ben-Ziv G HM. Gestational Diabetes Mellitus. Fetal and Maternal Medicine Review. 2008;19(3):245-69.
2. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations 2001. Diabetes care. 2001;24 Suppl 1:S1-133. Epub 2001/06/14.
3. Kieffer EC, Tabaei BP, Carman WJ, Nolan GH, Guzman JR, Herman WH. The influence of maternal weight and glucose tolerance on infant birthweight in Latino mother-infant pairs. American journal of public health. 2006;96(12):2201-8. Epub 2006/11/02.
4. Kalamegham R, Nuwayhid BS, Mulla ZD. Prevalence of gestational fasting and postload single dysglycemia in Mexican-American women and their relative significance in identifying carbohydrate intolerance. American journal of perinatology. 2010;27(9):697-704. Epub 2010/04/14.
5. Forsbach G, Cantu-Diaz C, Vazquez-Lara J, Villanueva-Cuellar MA, Alvarez y Garcia C, Rodriguez-Ramirez E. Gestational diabetes mellitus and glucose intolerance in a Mexican population. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 1997;59(3):229-32. Epub 1998/03/05.
6. Forsbach G, Vazquez-Lara J, Alvarez-y-Garcia C, Vazquez-Rosales J. [Diabetes and pregnancy in Mexico]. Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion. 1998;50(3):227-31. Epub 1998/10/09. Diabetes y embarazo en Mexico.
7. Lopez-de la Pena XA, Cajero Avelar JJ, De Leon Romo LF. Prevalence of gestational diabetes in a group of women receiving treatment at the Mexican Institute of Social Security in Aguascalientes, Mexico. Archives of medical research. 1997;28(2):281-4. Epub 1997/07/01.
8. Reyes-Munoz E, Parra A, Castillo-Mora A, Ortega-Gonzalez C. Effect of the diagnostic criteria of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups on the prevalence of gestational diabetes mellitus in urban Mexican women: a cross-sectional study. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2012;18(2):146-51. Epub 2011/08/23.
9. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. Diabetes care. 2007;30 Suppl 2:S141-6. Epub 2007/07/13.
10. Garcia GD, Garcia DR. [Recent advances in the pathogenesis of diabetic embryopathy]. Revista medica de Chile. 2009;137(12):1627-35. Epub 2010/04/03. Avances en la patogenesis de la embriopatia diabetica.
11. Reusens B, Ozanne SE, Remacle C. Fetal determinants of type 2 diabetes. Current drug targets. 2007;8(8):935-41. Epub 2007/08/21.
12. Hadar E, Oats J, Hod M. Towards new diagnostic criteria for diagnosing GDM: the HAPO study. Journal of perinatal medicine. 2009;37(5):447-9. Epub 2009/09/04.
13. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. The New England journal of medicine. 2008;358(19):1991-2002. Epub 2008/05/09.
14. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. Diabetes. 1991;40 Suppl 2:121-5. Epub 1991/12/01.

15. Yogev Y, Metzger BE, Hod M. Establishing diagnosis of gestational diabetes mellitus: Impact of the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study. Seminars in fetal & neonatal medicine. 2009;14(2):94-100. Epub 2009/02/13.
16. Waugh N, Pearson D, Royle P. Screening for hyperglycaemia in pregnancy: Consensus and controversy. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2010;24(4):553-71. Epub 2010/09/14.
17. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2011;34 Suppl 1:S62-9. Epub 2011/01/14.
18. Gestational diabetes mellitus. Diabetes care. 2004;27 Suppl 1:S88-90. Epub 2003/12/25.
19. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes care. 2007;30 Suppl 2:S251-60. Epub 2008/02/27.
20. O'Sullivan JB, Mahan CM. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. Diabetes. 1964;13:278-85. Epub 1964/05/01.
21. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes care. 2010;33(3):676-82. Epub 2010/03/02.
22. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. Diabetes. 2009;58(2):453-9. Epub 2008/11/18.
23. Berger H, Crane J, Farine D, Armson A, De La Ronde S, Keenan-Lindsay L, et al. Screening for gestational diabetes mellitus. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC. 2002;24(11):894-912. Epub 2002/11/06.
24. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. American journal of obstetrics and gynecology. 1982;144(7):768-73. Epub 1982/12/01.
25. Hillier TA, Vesco KK, Whitlock EP, Pettitt DJ, Pedula KL, Beil TL. Screening for Gestational Diabetes Mellitus. Rockville MD2008 May.
26. Font-Lopez KC, Cejudo-Carranza E, Lopez-Caucana AE, Peralta-Pedrero ML, Diaz-Velasquez MF, Puello-Tamara E, et al. [A clinical guideline for diagnosis and treating of diabetes during pregnancy]. Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010;48(6):673-84. Epub 2010/12/28. Guia de practica clinica. Diagnostico y tratamiento de la diabetes en el embarazo.
27. Kunst A DB, Ziegenhorn J. UV-methods with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. In: Durfield, editor. Bergmeyer H, Methods of Enzymatic Analysis: Verlag Chemie; 1984. p. 163–72.
28. Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. Diabetes care. 1994;17(2):152-4. Epub 1994/02/01.
29. Nathanielsz PW, Poston L, Taylor PD. In utero exposure to maternal obesity and diabetes: animal models that identify and characterize implications for future health. Clinics in perinatology. 2007;34(4):515-26, v. Epub 2007/12/08.
30. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. Diabetes care. 1995;18(5):611-7. Epub 1995/05/01.

31. Sanchez-Castillo CP, Pichardo-Ontiveros E, Lopez RP. [The epidemiology of obesity]. Gaceta medica de Mexico. 2004;140 Suppl 2:S3-20. Epub 2005/01/12. Epidemiologia de la obesidad.
32. Rull JA, Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Rios-Torres JM, Gomez-Perez FJ, Olaiz G. Epidemiology of type 2 diabetes in Mexico. Archives of medical research. 2005;36(3):188-96. Epub 2005/06/01.
33. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. The Medical clinics of North America. 2004;88(4):787-835, ix. Epub 2004/08/17.
34. Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. Diabetes. 1988;37(6):736-44. Epub 1988/06/01.
35. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. Diabetologia. 2004;47(1):31-9. Epub 2003/12/11.
36. Kahn SE. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86(9):4047-58. Epub 2001/09/11.
37. Bergman RN, Finegood DT, Kahn SE. The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. European journal of clinical investigation. 2002;32 Suppl 3:35-45. Epub 2002/05/25.
38. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, Hazzard WR, Ensinck JW, Bierman EL, et al. Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1976;42(2):222-9. Epub 1976/02/11.
39. Vague P, Moulin JP. The defective glucose sensitivity of the B cell in non insulin dependent diabetes. Improvement after twenty hours of normoglycaemia. Metabolism: clinical and experimental. 1982;31(2):139-42. Epub 1982/02/01.
40. Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Hagura R. Increase in insulin response after treatment of overt maturity-onset diabetes is independent of the mode of treatment. Diabetologia. 1980;18(1):23-8. Epub 1980/01/01.
41. Namak S, Lord RW, Jr., Zolotor AJ, Kramer R. Clinical inquiries: which women should we screen for gestational diabetes mellitus? The Journal of family practice. 2010;59(8):467-8. Epub 2010/08/18.
42. Moses R, Griffiths R, Davis W. Gestational diabetes: do all women need to be tested? The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. 1995;35(4):387-9. Epub 1995/11/01.
43. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. The New England journal of medicine. 2005;352(24):2477-86. Epub 2005/06/14.
44. Das UG, Sysyn GD. Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age. Pediatric clinics of North America. 2004;51(3):639-54, viii. Epub 2004/05/26.
45. Higgins M, Mc Auliffe F. A review of maternal and fetal growth factors in diabetic pregnancy. Current diabetes reviews. 2010;6(2):116-25. Epub 2009/12/26.
46. Plagemann A, Harder T, Dudenhausen JW. The diabetic pregnancy, macrosomia, and perinatal nutritional programming. Nestle Nutrition workshop series Paediatric programme. 2008;61:91-102. Epub 2008/01/17.
47. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy - Are these the cause of the problem? Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2010;24(4):515-25. Epub 2010/09/14.

48. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. Acta endocrinologica. 1954;16(4):330-42. Epub 1954/08/01.

TABLAS

Gráfica 1. Diagrama del origen de la población de estudio de la cohorte de Diabéticas Gestacionales del Hospital de Ginecología, UMAE No. 4, IMSS, México, D.F.

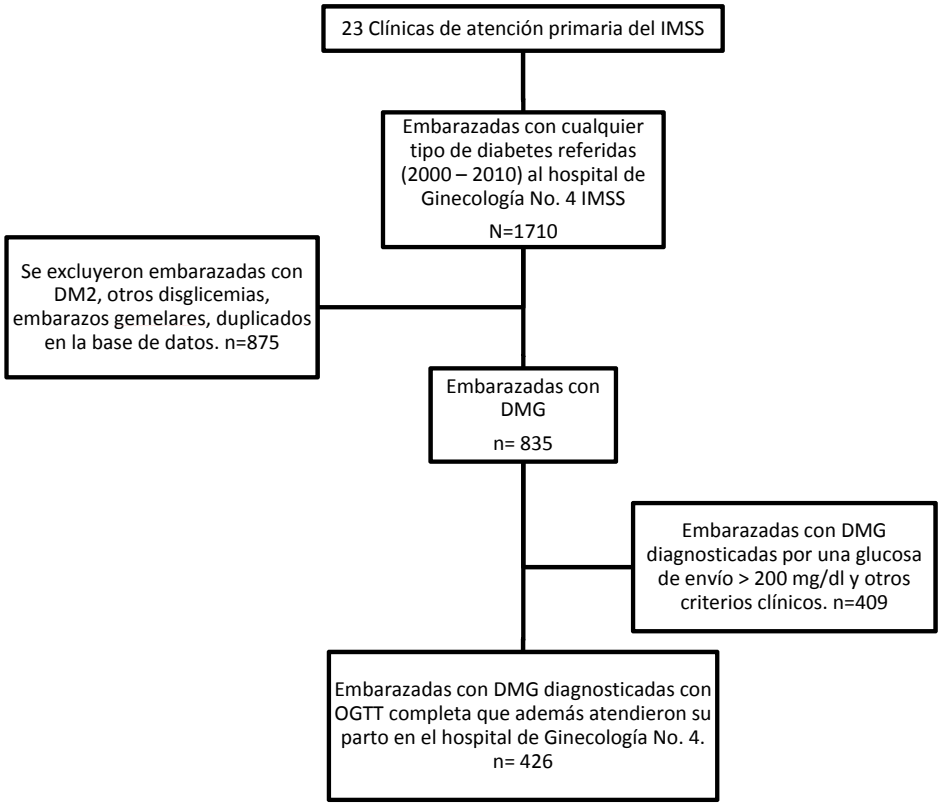

Tabla 1. Características de la cohorte de mujeres embarazadas con diagnóstico de Diabetes Gestacional por medio de la prueba de tolerancia a la glucosa con 100 gr, UMAE No. 4, IMSS, México, DF.

	Sin complicaciones neonatales (CN) n(%)	Con complicaciones neonatales (CN) n(%)	
	355(83.73)	69(16.27)	
		Macrosomía	23(6.78)
		Hiperbilirrubinemia	14(4.14)
		Hipoglucemia neonatal	12(3.55)
		Sd. Distrés respiratorio a	8(2.32)
		Hipocalcemia neonatal	3(0.89)
		Cesáreas	10(2.70)
		1 complicación neonatal	47(11.08)
		2 complicaciones neonatales	16(3.77)
		3 complicaciones neonatales	5(1.18)
		4 complicaciones neonatales	1(0.24)
Factores Maternos	**n(%)**	**n(%)**	**p-value**
Escolaridad			
Preparatoria o más	208(58.92)	48(69.57)	0.098‡
Ocupación			
Empleada	166(47.03)	34(49.28)	0.732‡
	X, (SD)	**X, (SD)**	
Edad	32.70(4.85)	31.22(5.21)	**0.0223≠**
Peso pregestacional	73.40(15.31)	74.36(15.42)	0.634≠
IMC pregestacional	30.05(5.56)	30.28(5.77)	0.800≠
Peso final	81.85(14.21)	82.57(14.63)	0.729≠
	n(%)	**n(%)**	
Ganancia de peso durante el embarazo			
Recomendada	135(38.14)	25(36.23)	0.870†
Mayor al recomendado	147(41.53)	31(44.93)	
Menor al recomendado	72(20.34)	13(18.84)	
Antecedente Familiar de DM	253(74.85)	57(83.82)	0.112‡
Multípara	262(73.80)	56(81.16)	0.197‡
Curva realizada ≥ 28 SDG	204(58.62)	35(51.47)	0.275‡
Co-morbilidades	108(31.76)	27(40.30)	0.175‡
	X(SD)	**X(SD)**	
Momentos de la PTOG			
Ayuno	109.73(20.96)	118.48(38.24)	**0.0071≠**
A la hora	218.90(36.80)	224.09(49.40)	0.314≠
A las 2 horas	201.04(47.07)	216.58(68.25)	**0.0212≠**
A las 3 horas	155.13(44.57)	168.52(76.90)	**0.0474≠**
Área bajo la curva de glucosa (mg/dl/min^2)	33142.14 (5909.77)	35050.00 (9364.35)	0.204≠
Promedio de glucemia durante embarazo [a]	99.03(15.06)	106.02(20.62)	**0.0101≠**
% de glucosas >95 mg/dl durante el embarazo [b]	0.54(0.41)	0.66(0.38)	0.068≠
Tipo de tratamiento	**n(%)**	**n(%)**	
Dieta + insulina	142(40.46)	36(52.17)	0.072‡
Uno o más internamientos	44(12.46)	15(21.74)	**0.042‡**
Factores del Neonato	**n(%)**	**n(%)**	
Sexo			
Femenino	170(48.02)	31(45.59)	0.713‡
Prematuros	23(8.24)	4(6.78)	0.706‡

[a] Promedio aritmético de las glucosas tomadas durante el seguimiento de la mujer embarazada hasta el parto.
[b] Del total de glucosas por embarazada durante el seguimiento se obtuvo el porcentaje de estas que fueron >95 mg/dl.
† Prueba de homogeneidad.
‡Prueba de comparación de proporciones.
≠Prueba para la comparación de medias.
Sd= síndrome

Tabla 2. Asociación entre los Momentos de la Prueba de Tolerancia a la Glucosa, el Área Bajo la Curva de la Prueba de Tolerancia a la Glucosa contra la Incidencia de Complicaciones Neonatales y sus Coeficientes de Regresión Estandarizados.

Variable	Razón de Momios	Coeficiente de Regresión†	Valor-P	IC 95%	Coeficiente de Regresión Estandarizado (SD)*
Glucosa en ayuno	1.0118	0.0117	0.012	0.0025; 0.0208	0.1575
Glucosa a la hora	1.0038	0.0038	0.238	-0.0025; 0.0101	0.0827
Glucosa a las 2 hrs	1.0053	0.0053	0.026	0.0006; 0.0098	0.1470
Glucosa a las 3 hrs	1.0043	0.0043	0.063	-0.0002; 0.0088	0.1208
Área bajo la Curva de la PTOG	1.00004	0.000038	0.031	0.0000036; 0.000073	0.1388

†Coeficiente del modelo lineal generalizado tipo lógit.
*SD: Desviaciones Estándar.
IC: Intervalo de Confianza

Tabla 3. Modelos ajustados entre cada momento de la prueba de tolerancia a la glucosa materna durante el embarazo con las complicaciones neonatales.

	Razón de Momios*	Error Estandar	Intervalo de Confianza 95%		Valor-p
Glucosa en ayuno	1.011	0.006	0.99	- 1.03	0.097
Glucosa a la hora	1.004	0.004	0.99	- 1.01	0.244
Glucosa a las 2 horas	1.007	0.003	1.00	- 1.01	**0.034**
Glucosa a las 3 horas	1.003	0.003	0.99	- 1.01	0.322

*Ajustado por edad en grupos (19-29 años; 30-39 años y >40 años), nivel de educación mayor a secundaria completa, IMC categórico (<25; 25 - <30 y >30), paridad, antecedente familiar de diabetes, tipo de tratamiento en el embarazo, internamientos durante el embarazo, co-morbilidades maternas, ganancia de peso durante el embarazo, esta variable fue categorizada en: ganancia de peso recomendada (ganancia de 0.29-0.40 kg/semana en embarazadas con un IMC normal, 0.18-0.29 kg/semana en mujeres con sobrepeso y 0.15 kg/semana en mujeres obesas), ganancia de peso mayor a lo recomendado y ganancia de peso menor a lo recomendado; 50% de las glucosas de control por arriba de 95 mg/dl, vía de interrupción del embarazo y realización de la curva después de la semana 28 de gestación.

Tabla 4. Modelo logístico múltiple ajustado entre las complicaciones neonatales y la prueba de tolerancia a la glucosa.

	Razón de Momios	Error Estándar	Intervalo de Confianza al 95%		valor-p
Prueba de Tolerancia a la glucosa (PTOG)					
Glucosa en ayuno	1.020	0.019	0.98	1.05	0.288
Glucosa a la hora	0.988	0.007	0.97	1.00	0.121
Glucosa a las 2 hrs	0.989	0.010	0.96	1.01	0.311
Glucosa a las 3 hrs	0.982	0.005	0.97	0.99	**0.004**
Edad	0.919	0.037	0.85	0.99	**0.039**
Multípara	3.242	1.749	1.12	9.33	**0.029**
Antecedente familiar de Diabetes	1.843	0.860	0.74	4.60	0.190
Tratamiento con Insulina durante el embarazo	2.338	1.028	0.98	5.53	0.053
Comorbilidades Maternas	2.707	1.054	1.26	5.80	**0.010**
Ganancia de peso en el embarazo igual al recomendado	1	-	-	-	-
Ganancia de peso en el embarazo mayor al recomendado	0.006	0.013	0.00	0.38	**0.016**
Ganancia de peso en el embarazo menor al recomendado	0.001	0.0006	0.00	0.04	**0.002**
50% de las glucosas de control durante el embarazo >95 mg/dl	0.041	0.076	0.01	1.50	0.082
PTOG después de las 28 SDG	250.850	673.614	1.29	48435.37	**0.040**
Interacción entre glucosa en ayuno y PTOG después de las 28 SDG	0.945	0.023	0.90	0.99	**0.023**
Interacción entre glucosa a las 2 hrs y 50% de las glucosas de control >95 mg/dl	1.019	0.009	1.01	1.04	**0.032**
Interacción entre glucosa a las 2 hrs y ganancia de peso mayor al recomendado	1.028	0.010	1.00	1.04	**0.009**
Interacción entre glucosa a las 2 has y ganancia de peso menor al recomendado	1.044	0.013	1.02	1.07	**0.001**

Complicaciones neonatales n=69 (16.27%)
Ganancia de peso durante el embarazo, esta variable fue categorizada en: ganancia de peso recomendada (ganancia de 0.29-0.40 kg/semana en embarazadas con un IMC normal, 0.18-0.29 kg/semana en mujeres con sobrepeso y 0.15 kg/semana en mujeres obesas), ganancia de peso mayor a lo recomendado y ganancia de peso menor a lo recomendado.
Glucosas de control son las glucemias en ayunas que se tomaron durante el seguimiento de las mujeres embarazadas posterior a la realización de la curva diagnóstica.
El modelo múltiple corresponde al ajuste de los 4 momentos de la prueba de tolerancia a la glucosa en un modelo con el desenlace de complicaciones neonatales y las co-variables antes mencionadas.