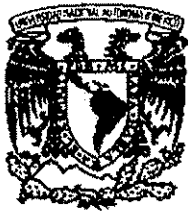


11717

268



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

H.G. "DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO".

**"UTILIDAD DEL TAMIZ METABÓLICO COMO MÉTODO
DE DETECCIÓN DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL"**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

Dr. César Sosa Figueroa



ISSSTE

MÉXICO, D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



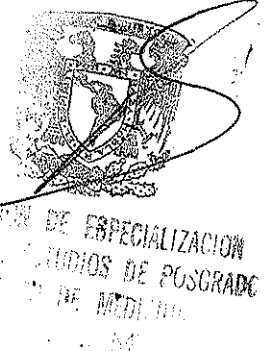
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

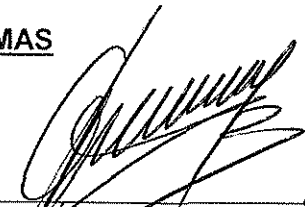
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

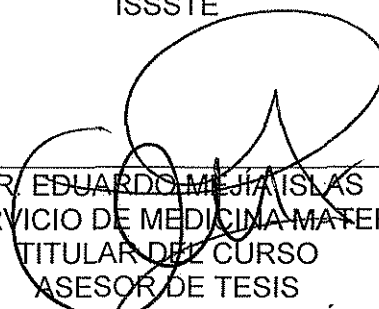
FIRMAS

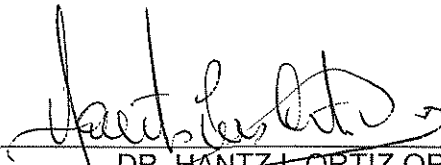



DR. ALBERTO CHAVEZ MERLOS
TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA
HOSPITAL DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO
ISSSTE


DR. ROBERTO CRUZ PONCE
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
HOSPITAL DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO
ISSSTE


DR. JORGE JUÁREZ VÁZQUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO
ISSSTE


DR. EDUARDO MEJÍAS ISLAS
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA MATERNO FETAL
TITULAR DEL CURSO
ASESOR DE TESIS
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS".
ISSSTE.


DR. HANTZI ORTIZ ORTIZ
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA
HOSPITAL DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO
ISSSTE



I. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION MEDICA
HOSPITAL GENERAL
★ OCT. 3 2002 ★
DR. DARÍO FERNÁNDEZ F
JEFATURA DE ENSEÑANZA

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por darme la vida y permitirme seguir disfrutando de este paraíso.

A mi Padre:

Por que se que nos volveremos a encontrar.

Despiértame cuando salga la luz.

A mi Madre:

Por su cariño y amor inmensos

A mis Hermanos:

Elizabeth, Javier, Carlos y especialmente a José Luis.

Por ser mi amigo, un padre generoso, por apoyarme en lo que he querido y creído, en mis aciertos y fracasos, por ser mi maestro y compañero de trabajo.

Gracias a Dios por ser mi Hermano.

A la familia Sosa Romero:

María Romero Patraca. Por su hospitalidad, cariño y atención.

Con muchísimo cariño para mis hermanitos, José Luis y Alejandro Sosa Romero.

A mis amigos y familia.

Juan García Soto, Israel Isaac Razo Reyes, José Luis Mallén González, Carlos Mandujano Castillo, Mirna Matamoros Zhenea.

Por su amistad desinteresada e incondicional >

A mi novia:

Gabriela Solórzano Reyes.

Por compartir un poquito su felicidad

A los Doctores:

Fernando Cerecedo Díaz, Rufino Retana Flores, Efrén Pérez Alamilla.

Por su amistad y enseñanzas.

Al Dr. Héctor Carrillo Villa y Marisol Cervantes:

Por su apoyo durante este trabajo de investigación.

ÍNDICE

	Pág.
ANTECEDENTES	1
MATERIAL Y MÉTODO	32
RESULTADOS	39
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	42
REFERENCIAS	46
TABLAS	51
FIGURAS	53

ANTECEDENTES

DEFINICIÓN

La diabetes gestacional (DG) corresponde a la intolerancia a carbohidratos que se detecta por primera vez durante el embarazo, independientemente que se requiera insulina, así como de que persista después del parto. Esta definición incluye tanto a mujeres que desarrollan diabetes durante el embarazo, como a aquellas que la padecen desde antes pero que no habían sido diagnosticadas (1).

Esta simple definición engloba aspectos complejos en relación con la glicemia, efectos fisiopatológicos y clínicos para los cuales existen diversas opiniones relacionadas con la detección y el manejo clínico de esta entidad.

Existe evidencia de que la hiperglicemia materna leve constituye un factor de riesgo para la morbilidad fetal, sin embargo, dicha morbilidad ocurre en la minoría de los casos. Así, la falta para reconocer y tratar esta condición puede originar una morbilidad innecesaria en algunas gestaciones, y por otra parte, una labor de detección excesiva puede generar intervenciones médicas innecesarias (2).

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial se reporta una incidencia para la diabetes gestacional que oscila entre 1 a 5%. En mujeres mexicanas existen indicios que hacen suponer una incidencia cercana al 12.8% como lo demuestran los estudios efectuados en Los Angeles, California en mujeres mexicano-estadounidenses.

En nuestro país, Forsbach y cols., en nuestro país comunicaron una incidencia del 4.3% en el Estado de Nuevo León. En la Ciudad de México, se observó una incidencia del 7% en un estudio realizado en el Hospital "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) (3,4)

CLASIFICACIÓN

Cuando la diabetes y el embarazo coexisten, se puede utilizar el sistema de clasificación de la Dra. White. Dicho sistema tiene como base la edad de inicio de la enfermedad, su duración y la presencia de alteraciones vasculares, lo que confiere un valor pronóstico al embarazo y además posibilita valorar a la paciente diabética. Una modificación reciente subdivide a la clase A en: A1 cuando la paciente se controla solamente con dieta y A2 cuando requiere de insulina para disminuir la hipoglicemia postprandial.

Lo anterior es importante, ya que en la Third International Workshop Conference on Gestational Diabetes patrocinado por The American Diabetes Association (ADA) en cooperación con The American College of Obstetrician and Gynecologist (ACOG), han hecho la siguiente consideración: Aquellas mujeres que solamente requieren dieta para lograr niveles de euglicemia, tienen una disminución significativa de mortalidad perinatal. En cambio, aquellas pacientes con diabetes gestacional que requieren de insulina para su control (A2), tienen un pobre resultado perinatal (5).

METABOLISMO ENERGÉTICO DURANTE EL EMBARAZO Y EN LA DIABETES GESTACIONAL

El embarazo incrementa la demanda de energéticos metabólicos que se requieren para crecimiento y desarrollo fetales y sus estructuras de sostén, que incluyen la placenta y el útero. El costo energético total relacionado con la gestación se ha calculado en casi 83 000 Kcal. Una mujer normal con peso adecuado aumenta aproximadamente trece kilogramos durante un embarazo no complicado.

El crecimiento del útero y su contenido contribuyen con casi 6 Kg, hay un aumento de líquidos corporales de casi 3 Kg y un cúmulo de grasa de casi 4 Kg.

Los cambios del gasto energético y la acumulación con grasa ocurren en momentos diferentes durante el embarazo.

Las tasas metabólicas basales maternas cambian poco durante las primeras 20 semanas pero se incrementan hasta casi 400 Kcal diarias con respecto a las cifras basales pregestacionales en la segunda mitad del embarazo.

Por otro lado, el depósito de grasa aumenta en etapas tempranas de la primera mitad del embarazo, alcanzando su máximo antes de la semana 30.

Por tanto, resulta práctico dividir la descripción de los cambios metabólicos que ocurren durante el embarazo en aquellos que se presentan en etapa temprana (una a 20 semanas) y los que se manifiestan en etapa tardía (21 a 40 semanas).

La valoración cuantitativa de los cambios metabólicos que ocurren durante el embarazo requiere calcular las velocidades de recambio de carbohidratos, grasa y proteínas (6).

Metabolismo energético durante el embarazo temprano.

Estudios iniciales de cambios metabólicos y hormonales durante el embarazo en mujeres no diabéticas, ni obesas revelaron una mayor sensibilidad que la normal al efecto de disminución de glucosa sanguínea por insulina exógena administrada durante el primer trimestre, en relación con el segundo y el tercero (7).

Catalano y cols., (8) realizaron estudios prospectivos longitudinales en seis mujeres no obesas antes y después del embarazo (a las 12-14 semanas) y encontraron un incremento de casi 120% en la respuesta insulínica de primera fase después de la administración intravenosa de glucosa, así como un pequeño incremento en la tasa k de desaparición de glucosa en sangre venosa en etapas tempranas del embarazo. Estas

mismas pacientes tuvieron un aumento de la proporción insulina/glucosa plasmática durante pruebas de tolerancia a la glucosa oral que indicaban mayor liberación de insulina. Esto último, pudiera relacionarse con el aumento de la cifra plasmática de estrógenos, ya que se ha demostrado que estos sensibilizan la capacidad de respuesta de las células beta de los islotes de Langerhans a la glucosa. Mediante la técnica denominada de "pinzamiento" euglicémico-hiperinsulinémico, que permite precisar la sensibilidad periférica a la insulina, ésta era casi igual antes y durante el embarazo temprano al igual que la capacidad de producción hepática basal de la glucosa determinada con el isótopo estable $6,6 \text{ } ^2\text{H}_2$ glucosa. De manera que estos resultados señalaron que, durante la etapa temprana del embarazo, la respuesta de primera fase de insulina a la glucosa era mayor, la tolerancia a la glucosa era normal o un poco aumentada y la sensibilidad periférica a la insulina (músculo) así como la producción hepática basal de glucosa eran normales.

La relación entre el aumento de insulina, una sustancia lipógena, con sensibilidad tisular normal o aumentada a ella durante el embarazo temprano, produce un medio metabólico que favorece el aumento de la lipogénesis y almacenamiento de grasa como preparación para la mayor necesidad energética de la unidad feto placentaria en crecimiento durante la segunda mitad del embarazo.

Observaciones adicionales apoyan este concepto como las variaciones en cifras sanguíneas de diversas hormonas que ocurren durante etapas tempranas del embarazo, que incluyen cortisol, estrógenos y progestágenos, que estimulan la acumulación de grasa. De manera particular, se considera que el importante aumento de la concentración plasmática de cortisol contribuye al incremento en la lipogénesis (9).

En conclusión, el embarazo temprano se caracteriza por una mayor secreción de insulina en respuesta a la glucosa, una sensibilidad periférica a la insulina ligeramente aumentada, una tolerancia a la glucosa normal o levemente aumentada y acumulación de grasa materna.

Metabolismo energético durante etapas avanzadas del embarazo.

El embarazo en fase tardía se caracteriza por un crecimiento acelerado del feto, incremento brusco de diversas hormonas diabetógenas que incluyen Lactógeno Placentario Humano (LPH) y estrógenos, así como resistencia creciente a múltiples acciones de la insulina. Esto último ha sido demostrado por diversos autores, especialmente con la técnica del "pinzamiento" euglicémico-hiperinsulinémico (10).

Catalano y cols., (7) comunicaron un decremento superior al 50% en la sensibilidad periférica a la insulina (músculo) durante el tercer trimestre, en comparación con mujeres en el primer trimestre y mujeres no embarazadas. Adicionalmente, reportaron un incremento de casi el 30% en la secreción hepática basal de glucosa a pesar de cifras elevadas de insulina sérica, lo cual indica una resistencia hepática a la insulina (7).

Otros autores como Ryan y cols., (11) utilizando también la técnica de "pinzamiento" señalaron un decremento de casi 33% en la sensibilidad periférica a la insulina en embarazadas durante el tercer trimestre en comparación con mujeres no embarazadas.

Por otra parte, Buchanan y cols., mediante pruebas de tolerancia a la glucosa intravenosa y estimando la sensibilidad a la insulina con la técnica del modelo mínimo de Bergman (12), encontraron menor sensibilidad durante el tercer trimestre en un 33% de lo normal,

en tanto que las concentraciones de insulina sérica estaban elevadas casi al triple (6). Las causas de dicha resistencia a la insulina durante etapas avanzadas del embarazo no están totalmente dilucidadas. La aparición concomitante de la resistencia a la insulina y el aumento de la cifra sanguínea del Lactógeno Placentario Humano, una hormona con intensa actividad lipolítica y antiinsulínica (7) sugiere que el LPH y otras hormonas diabetógenas (Cortisol, Progesterona y Estrógenos) pudieran originar gran parte de la resistencia observada a la insulina (13).

La fase avanzada del embarazo también se caracteriza por la aparición de lo que se ha denominado "inanición acelerada" (6) que corresponde a un patrón metabólico derivado de la extracción continua de nutrimentos de la sangre materna por el feto.

En mujeres no embarazadas, el hígado constituye la única fuente de glucosa e inicia su participación aproximadamente seis horas después de la última comida, esto es, cuando termina la absorción de nutrimentos del tubo digestivo. Bajo estas circunstancias, el hígado de mujeres no embarazadas produce glucosa a una velocidad de casi 2.2 mg/Kg/min, la mayor parte de la cual proviene de glucógeno y el resto de la gluconeogénesis (8). Entre el 50 a 60% (1.1 a 1.3 mg/Kg/min) de la secreción hepática de glucosa es captada y oxidada por el sistema nervioso central y el resto por diversos tejidos que incluyen eritrocitos, leucocitos y médula ósea (13). En estos tejidos, la captación de glucosa no depende de la insulina y es mediada por una proteína específica de transporte de glucosa llamada GLUT 1 (10).

Durante el tercer trimestre del embarazo, la captación de glucosa por el feto se ha calculado en casi 6 mg/Kg/min (12). Para poder satisfacer este requerimiento adicional, es

necesario aumentar la producción de glucosa hepática materna en casi 3 mg/Kg/min, que equivale a un 14%.

Calan y cols., informaron el incremento de la tasa basal de producción de glucosa hepática durante etapas avanzadas del embarazo (23) en un 16%, en tanto que Catalano y cols., comunicaron un 30% (7).

Además de la glucosa, el producto también obtiene aminoácidos de la circulación materna y como resultado, su concentración permanece relativamente baja, limitando el potencial de gluconeogénesis hepática a partir de estas sustancias. Lo anterior, se resuelve con una mayor fragmentación y utilización de grasa. La lipólisis no solo produce glicerol, que es un excelente sustrato para la gluconeogénesis hepática (3), sino además proporciona ácidos grasos cuya oxidación genera la energía necesaria para impulsar la gluconeogénesis y acetil-CoA, que activa la piruvato carboxilasa, primera enzima limitante en la vía de la gluconeogénesis (8).

Por otra parte, las cifras altas de ácidos grasos libres inhiben la captación y oxidación de glucosa conservándola para uso del sistema nervioso central y el feto (4). Los cambios metabólicos descritos son semejantes a los que ocurren durante el ayuno prolongado en mujeres no embarazadas, cuando se utilizan ácidos grasos para cubrir casi todas las necesidades de energía corporal y la gluconeogénesis a partir de aminoácidos disminuye a un mínimo para proteger las reservas de proteínas esenciales (6). En el embarazo, el cambio del metabolismo de carbohidratos al de grasas, que durante el ayuno requiere de dos a tres días para manifestarse por completo, se realiza en 14 a 18 horas y se le ha denominado apropiadamente como de "inanición acelerada" (14).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El cambio de utilización de carbohidratos al de grasa es regulado por hormonas. La merma de la concentración plasmática de insulina, producida por la concentración decreciente de glucosa, permite que aumente la lipólisis (14), gluconeogénesis y producción hepática de glucosa.

El concepto de inanición acelerada en etapas avanzadas del embarazo es apoyado por la demostración de que la glucosa y la alanina plasmáticas (aminoácido gluconeogénico importante) disminuyen y que los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos plasmáticos (productos de la lipólisis y oxidación de las grasas) aumentan horas antes de observar estos cambios en personas sin embarazo.

La resistencia a la insulina en etapas avanzadas del embarazo origina cambios importantes en la cifra posprandial de energéticos metabólicos. Así, en respuesta a comidas ricas en carbohidratos, la concentración de glucosa plasmática aumenta mucho más durante el embarazo. Asimismo, ocurren aumentos similares en triglicéridos plasmáticos, especialmente en lipoproteínas de muy baja densidad (13,14).

En resumen, la etapa avanzada del embarazo se caracteriza por el crecimiento fetal y las respuestas maternas a las necesidades crecientes de nutrimentos por el feto, lo que incluye un cambio acelerado de la utilización de carbohidratos a la de grasas, denominado patrón de inanición acelerada, favorecido por resistencia periférica a la insulina y cifras sanguíneas altas de hormonas lipolíticas.

La diabetes gestacional usualmente ocurre durante la segunda mitad del embarazo aunada a la aparición paralela de resistencia a la insulina. Sin embargo, es poco probable que esta resistencia sea la única causa de diabetes gestacional.

En primer lugar, para producir intolerancia a la glucosa con presencia de un páncreas endocrino sano, dicha resistencia tiene que ser muy intensa, tal como la que se verifica en el síndrome de resistencia extrema a la insulina tipo B, donde anticuerpos contra el receptor de la insulina producen un síndrome similar a la diabetes mellitus no insulino dependiente. La resistencia encontrada en la diabetes gestacional nunca alcanza el grado que ocurre en el síndrome tipo B. En segundo lugar, todas las mujeres embarazadas presentan resistencia a la insulina, pero menos del 10% desarrollan diabetes gestacional (3-5). Lo anterior indica que la resistencia no puede ser el único trastorno responsable y sugiere que las pacientes con diabetes gestacional tienen además un defecto en la secreción de insulina.

En relación con lo señalado, Buchanan y cols., (15) encontraron que la primera fase de secreción de insulina en respuesta a glucosa intravenosa disminuía mucho en mujeres con diabetes gestacional durante el tercer trimestre, en comparación con mujeres embarazadas no diabéticas. De manera similar, Kuhl informó que la respuesta de insulina a la glucosa oral e intravenosa era tardía y estaba disminuida durante etapas avanzadas del embarazo, en comparación con la gestante no diabética. Estas diferencias en la secreción de insulina no pudieron explicarse por variaciones en la liberación de proinsulina .

La diabetes gestacional representa un trastorno heterogéneo en el que la resistencia a la insulina determinada genéticamente, la obesidad y la edad, contribuyen a la intensidad del proceso (13). Por tanto, no es sorprendente que se haya comunicado que tal resistencia es comparable o mayor en la diabetes gestacional que en mujeres embarazadas no diabéticas.

En este tenor, Ryan y cols., comunicaron un aumento del 60% en dicha resistencia durante el segundo trimestre en mujeres con diabetes gestacional en comparación con embarazadas no diabéticas. La hiperglicemia en pacientes con diabetes gestacional parece ser consecuencia de una mayor producción hepática de glucosa y la citada resistencia a la insulina (11).

Al respecto, Catalano y cols., (6) encontraron que la producción de glucosa hepática responde menos a la supresión por insulina en la diabetes gestacional, lo que sugiere resistencia hepática a la hormona.

HORMONAS VINCULADAS CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA E

HIPERINSULINEMIA EN EL EMBARAZO

Las hormonas de la reproducción aumentan conforme avanza la gestación. Estas hormonas inducen resistencia periférica a la insulina y contribuyen a alteraciones de la función de células β .

Estrógenos y progesterona

Los estrógenos y la progesterona aumentan en etapas tempranas del embarazo y se ha señalado a estas hormonas en la modificación del metabolismo de la glucosa materna. En animales tratados con estrógenos, hubo un decremento significativo en la concentración de glucosa después de una prueba de tolerancia al carbohidrato. Este decremento se vinculó con un incremento casi al doble en la concentración de insulina. En adipositos de rata en cultivo, el tratamiento con estrógenos no tuvo efecto sobre el transporte de glucosa, pero sí una unión importante de insulina. Se ha señalado a la progesterona con un vínculo con 60 a 70% de aumento en la respuesta a la insulina ante una carga de glucosa, pero no disminuyó la tolerancia a ésta. La progesterona disminuyó el transporte

máximo de glucosa y la unión a insulina en adipositos de ratas en cultivo. Nelson y cols., calcularon el recambio endógeno de glucosa y la captación del carbohidrato en el modelo de rata con ovariectomía utilizando inyección de un trazador y una pinza de euglicemia. El tratamiento con progesterona no cambió la ingestión de glucosa mediada por insulina en tejido periférico, pero aminoró la capacidad de la insulina para suprimir la producción endógena de glucosa (15).

Cortisol

En etapas avanzadas del embarazo, la concentración materna de cortisol es casi 2.5 veces mayor que fuera del embarazo. Rizza y cols., comunicaron que la tasa de producción de glucosa hepática aumentaba y la sensibilidad a la insulina disminuía durante pinzas de euglicemia-hiperinsulinemia bajo condiciones experimentales de inyección intravenosa lenta de una gran cantidad de cortisol en 24 horas. Giorgino y cols., demostraron que el exceso de glucocorticoides en músculo estriado se caracteriza por una menor fosforilación total de tirosina del receptor de insulina y del contenido del sustrato 1 del receptor de insulina. Concluyeron que la resistencia a la insulina inducida por glucocorticoides parecía producto de mecanismos posteriores al receptor (17).

Lactógeno Placentario Humano

Aumenta conforme avanza la gestación. Se sugiere al lactógeno placentario humano como una de las hormonas principalmente encargadas de la menor sensibilidad a la insulina conforme avanza la gestación. En realidad, la inyección durante doce horas de la noche de lactógeno placentario humano produce alteración de la tolerancia a la glucosa que se manifiesta por aumento de la insulina y la glucemia en respuesta a una carga de glucosa oral. En adipositos en cultivo, el lactógeno placentario humano disminuyó el transporte máximo de glucosa, pero no cambió la unión de insulina. Brelje y cols.,

informaron que el lactógeno placentario humano estimula directamente la secreción de insulina en células de islotes pancreáticos humanos en cultivo. Se desconoce si tales adaptaciones tienen relación con defectos posteriores al receptor de insulina que causan resistencia a la hormona in vivo (18).

Prolactina

La concentración de prolactina plasmática aumenta 5 a 10 tantos durante el embarazo. Gustafson y cols. Comunicaron que la concentración basal de insulina y la posterior a una carga de glucosa así como la respuesta de insulina eran mayores en mujeres con hiperprolactinemia que en testigos durante una curva de tolerancia a la glucosa. Cuando se cultivaron células de los islotes de rata con prolactina, se obtuvo un incremento al triple, dependiente del tiempo, en la secreción de insulina. En adipocitos de rata en cultivo, la prolactina disminuyó el transporte máximo de glucosa, pero no cambió la unión de insulina. Skouby y cols., utilizaron una curva de tolerancia a la glucosa en 15 embarazadas sin diabetes gestacional y en 15 con diabetes gestacional y después cuantificaron las respuestas de insulina, glucagón y prolactina en el embarazo avanzado y posparto. No hubo diferencias en la concentración basal de prolactina entre los dos grupos durante el embarazo o en el periodo posparto. Las cifras de prolactina no se alteraron durante pruebas de tolerancia a la glucosa oral y no se encontró correlación entre el deterioro de la tolerancia a la glucosa y la concentración de prolactina en ningún grupo. Concluyeron que las cifras anormales de prolactina no tienen importancia fisiopatológica para la aparición de la diabetes gestacional, lo que sugiere que se requiere de mayores investigaciones (19).

FACTORES PARA EL EQUILIBRIO ENERGÉTICO EN EL EMBARZO.

Factor de necrosis tumoral α (TNF α)

Es una citosina producida no sólo en monocitos y macrófagos sino también en células T, neutrófilos, fibroblastos y adipocitos. Los animales y seres humanos obesos muestran una correlación positiva entre la concentración de TNF- α y el índice de masa corporal e hiperinsulinemia. La inyección de TNF- α produce aumento de la resistencia a la insulina en la rata y células de músculo estriado humano incubadas en cultivo. Aunque la concentración de TNF- α circulante en el plasma de pacientes obesas es muy baja en comparación con la que se encuentra en pacientes quemadas y caquéticas, pruebas recientes indican que las células de músculo estriado expresan mRNA para TNF- α y que debiera actuar en forma paracrina. TNF- α parece alterar la insulina, lo que se demuestra por fosforilación creciente de la serina de IRS-1, que inhibe la actividad de tirosincinasa del receptor de insulina. Aunque la neutralización de TNF- α en ratas obesas y resistentes a la insulina mejora la sensibilidad a la hormona y la autofosforilación de su receptor, la neutralización de TNF- α circulante no mejora la sensibilidad a la insulina en seres humanos. Catalano y cols., informaron que los cambios en la sensibilidad a insulina desde el embarazo temprano (22 a 24 semanas) hasta el tardío (34 a 36 semanas) tienen relación con TNF- α . Hubo un incremento significativo del 25% en TNF- α que correlacionó con el cambio en porcentaje de grasa corporal de las etapas tempranas a tardías del embarazo. Concluyeron que esos datos apoyan al importancia de TNF- α como factor contribuyente al decremento en la sensibilidad a la insulina en el embarazo (19).

Leptina

La leptina, un producto del gen de la obesidad (*ob*), es una hormona polipeptídica de 167 aminoácidos originalmente identificada por clonación posicional en 1994. Se produce y secreta en tejido adiposo, puede inhibir la ingestión de alimentos y aumentar el gasto de energía al actuar sobre el hipotálamo. La concentración circulante de leptina en seres humanos tiene un estrecho vínculo con la concentración de insulina en ayuno y el porcentaje de grasa corporal, lo que la hace un marcador de obesidad y el síndrome de resistencia a la insulina. Se encuentran receptores de la leptina no sólo en el hipotálamo (hipotálamo ventromedial, núcleo arqueado) sino también en músculo, hígado, páncreas, adipocitos, útero, placenta, ovario y células linfoides. En ratones *ob/ob* (*ob* mutación en el gen de leptina) que carecen de leptina, su administración se vinculó con un aumento de la concentración de hormona luteinizante, mayor peso ovárico y uterino y cambios significativos en la histología ovárica y uterina, lo que identifica así potencialmente al péptido como un regulador permisivo de la madurez reproductiva. En la rata, la inyección de leptina aumentó de manera aguda y significativa la velocidad de inyección de glucosa en una pinza de euglicemia-hiperinsulinemia. El tratamiento crónico con leptina disminuye la grasa visceral, inhibe la producción hepática de glucosa y estimula la captación de esta última en el músculo durante la pinza de euglicemia-hiperinsulinemia.

La cifra plasmática de leptina se encuentra muy aumentada en embarazadas en comparación con mujeres no embarazadas. Masuzaki y cols., encontraron que la concentración de leptina plasmática estaba muy incrementada durante el segundo trimestre y se mantuvo alta en el tercero. La concentración de leptina plasmática 24 horas después del alumbramiento a menos que la cuantificada durante el primer trimestre. Highman y cols., mostraron que la leptina plasmática materna aumentó mucho durante etapas tempranas del embarazo, antes de cualquier cambio importante en la grasa corporal y la tasa metabólica en reposo, y sugirieron que el embarazo parece ser un

estado de resistencia a la leptina. En seres humanos, la mayor concentración de leptina en venas umbilicales que en las arterias correspondientes y el decremento notorio durante el periodo neonatal sugieren que la placenta es una de las principales fuentes de leptina en la circulación fetal. Si bien la concentración plasmática de leptina aumenta durante el embarazo en el ratón y la rata, su mRNA no lo hace en esas placentas. Tal vez la producción de leptina puede regularse de modo diferentes en especies diversas durante el embarazo. Las cifras de leptina en sangre del cordón tuvieron correlación positiva con el peso al nacer, el índice ponderal y la talla y circunferencia cefálica. La concentración de leptina en sangre del cordón, no así la de insulina, tuvo relación negativa con el aumento de peso del nacimiento a los cuatro meses. Así, la leptina puede tener un papel importante en el crecimiento fetal y el metabolismo materno de la glucosa. El que la leptina regule directamente el crecimiento fetal o las señales de insulina y el equilibrio de la energía durante el embarazo aún continúa sin ser dilucidado (20).

SISTEMA DE SEÑALES DE LA INSULINA

La insulina es la principal hormona que regula la concentración de glucosa en sangre. Actúa por estimulación de la entrada de glucosa y su metabolismo en los adipocitos y por inhibición de la gluconeogénesis hepática. Aunque el definir las moléculas y pasos clave en las señales de la insulina ha sido un reto importante para la investigación bioquímica, se ha logrado gran progreso en la comprensión de los mecanismos de transmisión de señales de insulina, como el descubrimiento de los sustratos del receptor de insulina .

La insulina inicia su acción por unión al receptor de la hormona, que se encuentra en virtualmente todos los tejidos de vertebrados. El número de receptores de insulina varía de tan poco como 40 en eritrocitos circulantes hasta más de 200 000 en adipocitos y hepatocitos. El receptor de insulina pertenece a la gran familia de receptores de factores de crecimiento con actividad intrínseca de tirosinasa. Está constituido por dos

subunidades α unidas cada una a una subunidad β y entre sí por puentes disulfuro. La subunidad β tiene actividad de tirosincinasa (enzima). Al unirse, la insulina produce un cambio conformacional en el receptor, que activa a la subunidad β para autofosforilar al menos seis fragmentos de tirosina. La autofosforilación de esas moléculas aumenta la actividad de la tirosincinasa, que lleva a un aumento de la fosforilación de tirosina de sustratos celulares. En 1991 se purificó y clonó una proteína importante del citosol que participa en las señales de la insulina, denominada sustrato del receptor de insulina-1 (IRS-1). El IRS-1 y otros sustratos, conocidos por lo general como proteínas dique, se unen a los sustratos intracelulares fosforilados y transmiten así la señal descendente. La distribución de los miembros de la familia de proteínas IRS es específica de tejidos. Estudios recientes han indicado que la proteína IRS-2 es más abundante que la IRS-1 en hígado y páncreas, aunque ambas se expresan ampliamente y son abundantes en el músculo. IRS-1 e IRS-2 pueden tener participaciones diferentes en las señales de la insulina. En el ratón con delección con el gen IRS-1 hay retraso del crecimiento y una forma leve de intolerancia a la glucosa, que incluye disminución del 50% en el transporte de ésta estimulado por insulina en músculo estriado y tejido adiposo, lo que confirma que la vía de IRS-1 tiene un papel importante en la regulación del crecimiento y el metabolismo de la glucosa. La delección con gen de IRS-1 sólo produce resistencia leve a la insulina, pero no diabetes franca, porque la secreción de insulina aumenta para compensar la resistencia. La rotura del gen IRS-2 causa resistencia a la insulina en tejidos periféricos y el hígado, y los ratones presentan insuficiencia de células β a las 12 semanas de edad, lo que sugiere participación de IRS-2 en el páncreas.

La insulina estimula la unión y activación de la enzima cinasa de lípidos, fosfatidilinositol-3 (PI-3)-cinasa α IRS-1. La PI-3 cinasa está constituida por una subunidad reguladora de 85 kD (p85) que se vincula con la IRS-1 fosforilada y activa a la subunidad catalítica de 110

kD. La formación PI (3,4,5)P3 es necesaria para la acción de la insulina en el transporte de la glucosa. La estimulación de la actividad de la PI-3 cinasa se vincula con el transporte de glucosa estimulado por insulina en músculo y células grasas, por activación de la translocación de vesículas que contienen transportador de glucosa GLUT4 a la membrana plasmática.

Se conoce bien que la captación de glucosa estimulada por insulina en células ocurre a través de una familia de proteínas de membrana integrales altamente vinculadas que comparten similitud significativa en su secuencia, denominadas GLUT1-GLUT4. La distribución tisular de esos transportadores de glucosa es bastante especial. De ellos, GLUT4, el transportador de glucosa sensible a insulina se expresa de manera exclusiva en músculo estriado, miocardio y tejido adiposo, en tanto que la expresión de GLUT1 es relativamente baja en esos tejidos. En condiciones basales, GLUT4 pasa por ciclos lentamente entre la membrana plasmática y uno o más compartimientos intracelulares, con la mayor parte del transportador ubicado en compartimientos vesiculares del interior de la célula. Después de la estimulación por insulina, aumenta la velocidad de exocitosis de vesículas de GLUT4 y disminuye el proceso de endocitosis. Así, el cambio de las vesículas GLUT4 estimulado por insulina produce un aumento de GLUT4 sobre la superficie celular e incrementa así la captación de glucosa (21).

SISTEMA DE SEÑALES DE INSULINA DURANTE EL EMBARAZO Y LA DIABETES GESTACIONAL

Unión del receptor de insulina y actividad de cinasa

Aunque la resistencia a la insulina es un hallazgo universal en el embarazo y la diabetes gestacional, pocos estudios se han dedicado a los mecanismos celulares encargados de la resistencia a la insulina. Casi todos los estudios han señalado que no hay decremento

significativo en la unión del receptor de insulina en el embarazo normal y la diabetes gestacional. Estos datos sugieren que la resistencia a la insulina durante el embarazo tal vez es específica de tejidos y puede vincularse con sucesos posteriores al receptor que cambian vías metabólicas específicas para la disposición de glucosa.

La actividad de tirosincinasa del receptor de insulina es una de las posteriores al receptor inmediatas que regulan las señales de la insulina. Estudios en ratas han señalado que el embarazo se vincula con una menor actividad de tirosincinasa del receptor de insulina en el hígado, no así en el músculo estriado. En un estudio en músculo estriado humano se informó que la actividad de tirosincinasa del receptor de insulina no cambia en el embarazo. Estudios recientes de uso de métodos nuevos, han señalado que la actividad de tirosincinasa del receptor de insulina en músculo estriado de embarazadas obesas a término disminuyó de 30 a 40% en comparación con el de no embarazadas obesas y esta actividad disminuyó todavía más en mujeres con diabetes gestacional. Además, la autofosforilación del receptor se alteró en sujetos con diabetes gestacional, algo compatible con la mayor resistencia a la insulina en ellas. En la actualidad, no se conocen bien los mecanismos de alteración de la actividad de la tirosincinasa en el receptor de insulina en la diabetes gestacional y la diabetes no insulino dependiente. En estudios recientes, se ha encontrado que la sobreimpresión del factor 1 de diferenciación de la membrana plasmática celular (PC-1), una glucoproteína, puede participar en la resistencia a la insulina en sujetos con o sin diabetes no insulino dependiente. Se ha demostrado que PC-1 inhibe la actividad de tirosincinasa del receptor de insulina in vitro. En embarazadas y pacientes con diabetes gestacional, las cifras de PC-1 no fueron significativamente mayores en músculo estriado en comparación con mujeres no embarazadas. Estos datos sugieren que el aumento de PC-1 en músculo estriado pudiera tener participación en una menor actividad de cinasa del receptor de insulina que contribuye a la resistencia a la hormona y diabetes gestacional inducida por el embarazo. Un segundo mecanismo

podiera relacionarse con la fosforilación serina/treonina del receptor de insulina, que se ha demostrado inhibe la actividad de tirosincinasa de dicho receptor (22).

Fosfatasas de tirosina proteínicas

La fosforilación de tirosina del receptor de insulina y las proteínas IRS es equilibrada por reacciones de desfosforilación realizadas por fosfatasas de tirosina en proteínas unidas a membranas celulares (PTPasas). Se han postulado como factor patogénico en la resistencia a la insulina en obesas y diabéticas no insulino dependientes. En estudios celulares y moleculares, la fosfatasa vinculada con el antígeno de leucocitos (LAR), la PTPasa transmembrana de tipo receptor y la enzima intracelular no receptora PTP1B han mostrado tener un impacto directo sobre las señales de insulina en modelos de células íntegras. Puesto que las señales de insulina pueden incrementarse por disminución de la abundancia o actividad de PTPasas específicas, los agentes farmacológicos dirigidos a bloquear la interacción entre PTPasas individuales y el receptor de insulina pueden tener importancia clínica potencial para el tratamiento de estados de resistencia a la insulina como la obesidad y la diabetes mellitus tipo II. Datos de músculo estriado de Indios Pima no diabéticos sensibles a la insulina y resistentes a ella mostraron un aumento de 33% en la actividad de PTPasa citosólica basal en sujetos sensibles a hormona, pero no en los resistentes a ella. La concentración de mRNA de PTP1B aumenta en sujetos resistentes a la insulina después de una pinza de euglicemia-hiperinsulinemia, en tanto que se suprimen en sujetos sensibles en un 50% a la insulina. El gen de ratón transgénico que codifica PTP1B mejoró la sensibilidad a la insulina y su concentración plasmática en ratones PTP-1B^{+/+}. En este estudio también se halló que en ratones con delección con el gen PTP1B, la fosforilación de tirosina del receptor de insulina estimulado por la hormona aumentó y los ratones eran resistentes al aumento de peso inducido por una dieta rica en grasas y la resistencia a la insulina. Estos datos son compatibles con un papel de

PTPasa, en especial PTP1B en la regulación de la sensibilidad a la insulina y el metabolismo energético, que los establecen así como blanco terapéutico potencial en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y la obesidad. Además, varios estudios han demostrado que el vanadato, un inhibidor competitivo de la fosfatasa de PTB1B administrado por vía oral normaliza la hiperglucemia en seres humanos y animales diabéticos al incrementar la captación de glucosa por el músculo estriado, tal vez por aumento del estado de fosforilación en el receptor de insulina o las proteínas IRS (23).

Proteínas del sustrato del receptor de insulina

Los sustratos del receptor de insulina son la primera familia de proteínas señal que se unen al receptor de la hormona y traducen su información en diferentes sustratos por varias cascadas de señales con entrecruzamiento. La concentración de la proteína y la fosforilación de tirosina de proteínas IRS estimulada por la insulina son indispensables para la sensibilidad a la hormona en tejidos sensibles a ella. En ratones transgénicos con delección, la ausencia de IRS-1 o IRS-2 causa resistencia leve a la insulina o diabetes sacarina no insulino dependiente, respectivamente. Se ha comunicado en el músculo de ratas preñadas una menor expresión de IRS-1. En una investigación reciente se encontró que la concentración de proteína IRS-1 en músculo estriado humano disminuyó en 22 a 44% durante etapas avanzadas de la gestación o en la diabetes gestacional, respectivamente, en comparación con las cifras de testigos no embarazadas pareadas. En ese estudio también se halló que en el músculo estriado de pacientes embarazadas y con diabetes gestacional, la fosforilación de tirosina IRS-1 estimulada por insulina disminuyó de manera significativa, 28 y 41%, respectivamente, en comparación con mujeres no embarazadas. En gestantes y pacientes con diabetes gestacional, la concentración de proteína IRS-2 en músculo está aumentada. Estos hallazgos sugieren que la resistencia a la insulina durante el embarazo puede ejercerse a través de

decrementos en la cascada de señales de la hormona en el ámbito de las proteínas de IRS. El aumento de IRS-2 puede compensar la disminución de IRS-1; sin embargo, la primera no parece compensar el menor transporte de glucosa estimulado por insulina que ocurre en el músculo estriado de embarazadas y pacientes con diabetes gestacional . En un estudio reciente se comunicó que el gen de IRS-2 humano tiene un elemento de respuesta primaria a la progesterona , una de las principales hormonas del embarazo, lo que sugiere su importancia fisiológica en la regulación ascendente de IRS-2 podría ser el conservar la función de células hepáticas o β pancreáticas (23).

Fostatidilinositol-3-cinasa

Es una cinasa doble de proteínas y lípidos. Tiene una subunidad reguladora de 85 kD y una catalítica de 110 KD. Hay muchas pruebas que indican que se requiere de la activación de PI-3-cinasa por la insulina para la translocación de GLUT-4. La primera prueba de que se requiere PI-3-cinasa para la estimulación insulínica de la captación de glucosa proviene de experimentos que muestran que se abolieron por completo la translocación de GLUT4 estimulada por insulina y la captación de glucosa por una baja concentración manomolar de wortmanina y LY 294002 en una variedad de tejidos sensibles a la insulina. No obstante, hay otros estudios que sugieren que aunque necesaria, la activación de PI-3-cinasa no es suficiente para promover la translocación del transportador de glucosa. Se desconoce si hay un cambio en la actividad de PI-3-cinasa en la resistencia a la insulina inducida por el embarazo. Las cifras proteínicas de p85 en músculo estriado de embarazadas y pacientes con diabetes gestacional fueron inesperadamente más altas en comparación con no embarazadas (22). Hay al menos siete formas alternativas de subunidades reguladoras de PI-3 cinasa y están en estudio sus papeles potenciales en la regulación de la captación de glucosa.

Transportadores de glucosa

El sistema de transporte de glucosa es importante en la regulación de la captación de glucosa estimulada por insulina en tejidos sensibles a la hormona. A diferencia de lo que se encontró en músculo estriado, estudios de tejido adiposo humano han encontrado que la expresión de la proteína GLUT4 estaba disminuida en embarazadas y que el decremento era más intenso en mujeres con diabetes gestacional (23). Es más, la insulina indujo translocación de GLUT4 de microsomas de baja densidad a membranas plasmáticas en testigos, pero no alteró la distribución subcelular en pacientes con diabetes gestacional. Un estudio reciente encontró que la sobreexpresión de GLUT4 humana en roedores C57BL6/J Lepr db/+ diabéticas gestacionales espontáneas mejora las señales de insulina en diabetes gestacional, lo que produce una mayor secreción de insulina estimulada por glucosa y un mejor control de glucemia (20). Los mecanismos para la expresión y distribución alterada de GLUT4 en la resistencia a la insulina inducida por el embarazo no son claros, pero pudieran vincularse con hiperinsulinemia debido a que los sujetos obesos insulinoresistentes muestran cambios similares.

DIAGNOSTICO DE LA DIABETES GESTACIONAL

En el año de 1973, O'Sullivan y cols. (24) valoraron una prueba de glucemia efectuada una hora después de una carga de 50 g de glucosa en sangre venosa entera mediante el método de Somogyi-Nelson. En dicho estudio se encontró que un umbral de 130 mg/dl tenía una sensibilidad de 79% y una especificidad de 87% para diabetes gestacional en un grupo de 752 embarazadas en etapa tardía del segundo trimestre y en el tercer trimestre sometidas a la prueba de detección y al parámetro de curva de tolerancia a la glucosa oral.

Las medias y desviaciones estándar se calcularon para cuatro cifras de glucosa en sangre venosa (en ayuno, y una, dos y tres horas después). Así, dichos autores propusieron los umbrales diagnósticos que se muestran a continuación:

Hora	Cifras redondeadas	Umbrales redondeados
Ayuno	90 mg/dl	90 mg/dl
1 Hora	165 mg/dl	165 mg/dl
2 Horas	1436 mg/dl	145 mg/dl
3 Horas	127 mg/dl	125 mg/dl

Estos criterios se usaron hasta fines del decenio de los setentas, cuando casi todos los laboratorios que hacían análisis de glucosa cambiaron de sangre entera a plasma o suero. Sin embargo, las cifras de glucosa en plasma o suero son casi un 14% mayores en relación con las de sangre venosa entera y en 1979, el National Diabetes Data Group (NDDG) ajustó los criterios de O'Sullivan y Mahan de modo ascendente para compensar dicho cambio (24).

Al parecer, utilizaron cifras redondeadas de O'Sullivan y Mahan e inexplicablemente aumentaron las cifras a las dos horas de 165 a 170 mg/dl antes de aplicar el factor de conversión. La American Diabetes Association y la ACOG (25) recomendaron dichos umbrales, que se muestran a continuación:

Hora	Sangre venosa	Plasma venoso
Ayuno	90 mg/dl	105 mg/dl
1 Hora	170 mg/dl	190 mg/dl
2 Horas	145 mg/dl	165 mg/dl
3 Horas	125 mg/dl	145 mg/dl

Para el año de 1982, se propuso un conjunto alternativo de umbrales diagnósticos, basados también en los criterios de O'Sullivan y Mahan (24). Puesto que en casi todos los laboratorios se había cambiado del método de Somogyi-Nelson de análisis de glucosa, que incluía una pequeña cantidad de azúcares reductores diferentes a la glucosa, a los métodos enzimáticos de análisis, más específicos, Carpenter y Coustan (26) restaron primero 5 mg/dl de cada una de las cifras originales no redondeadas de O'Sullivan y Mahan y posteriormente agregaron un 14% para compensar el cambio de la glucosa en sangre venosa entera al nivel plasmático. Las cifras resultantes se redondearon después a los 5 mg/dl más cercanos y se muestran a continuación

Hora	Sangre Entera (Somogyi-Nelson)	Plasma (Glucosa Oxidasa)
Ayuno	90 mg/dl	95 mg/dl
1 Hora	165 mg/dl	180 mg/dl
2 Horas	143 mg/dl	155 mg/dl
3 Horas	127 mg/dl	140 mg/dl

La mejor forma de saber cuáles son las adaptaciones más precisas sería repetir la metodología original e implementar los estudios paralelos respectivos (12). Así, Sacks y colaboradores (27) elaboraron tales estudios y encontraron que las derivaciones del National Diabetes Data Group estaban por arriba de los intervalos de confianza del 95%, en tanto que los valores recomendados por Carpenter y Coustan (26) siempre se encontraron dentro de estos límites.

Por lo anterior, en el año de 1998 en la Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes (2) se recomendó la modificación de Carpenter y Coustan de los criterios de O'Sullivan y Mahan con base en los trabajos de Sacks y cols., (17) así como de numerosos estudios clínicos que mostraron tasas de morbilidad perinatal en estudios que emplearon los umbrales más bajos.

Anteriormente, también ha habido confusión en cuanto a qué paciente debe someterse a estudio. Antes de 1994 la ACOG recomendaba hacer una prueba de tolerancia a la glucosa oral a la hora con carga de 50 g a todas las mujeres de 30 años o mayores y a las más jóvenes cuando tenían factores de riesgo (15). En ese entonces, la ACOG notó que no se habían demostrado los beneficios de las pruebas de detección en la población y modificó su recomendación, de suerte que en algunos grupos con riesgo fuese el examen universal, en tanto que en otros se necesitarán esquemas diferentes (22). Por ejemplo, un programa de embarazo en adolescentes, en el que todas las pacientes son muy jóvenes, daría tan pocos casos de diabetes gestacional que el estudio basado en el riesgo sería más eficaz en cuanto a costo que el universal. Por el contrario, en la población estadounidense indígena, como la de los indios Pima, la prevalencia de diabetes es tan alta que la posibilidad de diabetes gestacional es mayor que el riesgo vinculado con una prueba de detección positiva, por lo que tal vez sea mejor olvidar ésta y proceder de

manera directa a la curva de tolerancia. La American Diabetes Association aconsejó el muestreo universal durante el embarazo con la carga de 50 g de glucosa una hora después hasta el año de 1977 (14). En ese tiempo, la American Diabetes Association tomó una posición similar a la de la ACOG, al señalar que parece haber un grupo de bajo riesgo, en quien el estudio no sería eficaz en cuanto a costo (21). Para considerarse en ese grupo de bajo riesgo, la mujer debe ser menor de 24 años con peso corporal normal, sin antecedente de diabetes familiar y no ser miembro de un grupo étnico y racial con alta prevalencia de la enfermedad. Aunque no se señala explícitamente, también sería razonable agregar que la paciente no debe tener antecedentes de resultados obstétricos adversos, como óbito o macrosomía. Los individuos que cumplen con todos los criterios previos no necesitan estudios. La Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes llegó a conclusiones similares (28). Según encuestas realizadas en 1990, 1995 y 1996, casi todos los miembros de la ACOG practican el examen universal de diabetes gestacional.

DETECCIÓN DE LA DIABETES GESTACIONAL.

El riesgo del feto aumenta de manera continua al incrementarse la glicemia materna. En este rubro no existe un umbral que discrimine entre embarazos de bajo riesgo y embarazos de alto riesgo. Los criterios diagnósticos para la diabetes gestacional pueden establecerse de manera no rigurosa para identificar únicamente gestaciones muy riesgosas (pasando por alto algunos embarazos de riesgo) o de manera rigurosa pero con la consecuencia de incluir casos falso positivos. Después de años de numerosas experiencias y recomendaciones, este último enfoque fue el adoptado por la Cuarta Conferencia Internacional en Diabetes Gestacional (28)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DETECCIÓN

El procedimiento de detección identifica mujeres embarazadas quienes presentan un riesgo suficiente para elaborar una prueba diagnóstica, la curva de tolerancia a la glucosa oral.

Ha sido recomendado ampliamente realizar la prueba de detección cuantificando la glucosa plasmática en toda mujer embarazada entre la semana 24 y la semana 28 de la gestación. Sin embargo, algunas mujeres presentan características clínicas que indican un riesgo muy bajo para diabetes gestacional que incluso tal detección pudiera omitirse (29f). Otras mujeres embarazadas presentan características clínicas consideradas de alto riesgo en quienes la prueba de detección debiera realizarse de manera más temprana. De acuerdo con lo anterior, la detección para la diabetes gestacional incluye la evaluación de las características clínicas de toda mujer embarazada para determinar el riesgo de diabetes gestacional y realizar la prueba de detección de glucosa sérica en mujeres quienes no tienen un perfil de bajo riesgo.

La evaluación inicial se realiza en la primer consulta prenatal. Aquellas mujeres con características clínicas de alto riesgo, deben someterse a prueba de detección lo antes posible. Para ello, se recomienda la prueba de la carga oral de 50 g de glucosa seguido por la curva de tolerancia a la glucosa oral si las concentraciones encontradas así lo señalan (30i). Tabla 2

Por otra parte, si existe la sospecha clínica de hiperglicemia (poliuria, polidipsia) la cuantificación de glucosa en ayunas puede ser suficiente para confirmar el diagnóstico de diabetes.

Las mujeres que presentan un riesgo medio, deben valorarse mediante prueba de detección entre la semana 24 y la semana 28 de la gestación. Las mujeres con bajo riesgo no requieren prueba de detección.

A toda mujer con características clínicas de riesgo para desarrollo de diabetes gestacional debe practicarse la prueba de detección.

En la mayoría de los casos se realiza el procedimiento de dos pasos; el paso 1 consiste en la cuantificación de glucosa plasmática una hora después de una carga oral de 50 g de glucosa, y el paso 2 constituye la curva de tolerancia a la glucosa oral, que se realiza en mujeres en quienes el primer paso indicó que presentan riesgo de diabetes gestacional. Como cualquier prueba diagnóstica su sensibilidad y especificidad varían según el punto de corte utilizado.

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de diabetes gestacional se basa en los resultados de la curva de tolerancia a la glucosa oral, a excepción de mujeres en quienes se encontró una hiperglicemia severa. No existe consenso en la conducta o interpretación de la curva de tolerancia a la glucosa oral. El enfoque más ampliamente recomendado corresponde al propuesto por la Cuarta Conferencia Internacional en Diabetes Gestacional (29).

IMPLICACIONES PRENATALES DE LA DIABETES GESTACIONAL.

La morbilidad prenatal en mujeres con diabetes gestacional se limita a un aumento en la frecuencia de entidades hipertensivas. Los datos más evidentes se relacionan con la preeclampsia (20,21) y existe una asociación más controversial con la hipertensión inducida por el embarazo (22). Por lo cual se recomienda un monitoreo cuidadoso de la presión

arterial, la ganancia de peso y la proteinuria, especialmente durante la segunda mitad de la gestación.

El riesgo prenatal principal de la diabetes gestacional se relaciona con el feto. Algunos autores han reportado un aumento en la frecuencia de defectos congénitos importante, pero dicha asociación parece limitarse a productos de madres quienes presentan una hiperglicemia severa (glucosa en ayuno mayor a 120 mg/dl).

Históricamente, el óbito representó una importante complicación en las gestaciones de mujeres diabéticas, incluyendo mujeres embarazadas con diabetes gestacional no tratada (26). En consecuencia, se recomienda el monitoreo de los movimientos fetales y la cardiotocografía en embarazos complicados con diabetes gestacional con el objeto de detectar fetos con riesgo de muerte intrauterina.

Se han reportado índices variables de asociación con macrosomía, hipoglicemia, ictericia, síndrome de distress respiratorio, policitemia e hipocalcemia en productos de mujeres con diabetes gestacional (29).

La macrosomía y las complicaciones intraparto asociadas se consideran como los tipos más importantes de morbilidad. De manera simplista, la macrosomía es consecuencia de un aporte excesivo de glucosa al feto como consecuencia de hiperglicemia materna. De hecho, existe una asociación débil entre el grado de glicemia materna y el peso al nacimiento (30). Otros factores maternos reportados en asociación con macrosomía incluyen obesidad (29) y concentraciones maternas elevadas de aminoácidos y lípidos (30-31).

JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus gestacional es la principal alteración metabólica que causa ingreso en la Unidad de Medicina Materno-Fetal del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” con una elevada morbimortalidad secundaria a los cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono, así como, por las repercusiones de la gestación sobre la diabetes (cetoacidosis, hipoglucemia, nefropatía, retinopatía, neuropatía, corionariopatía), y las repercusiones de la diabetes sobre la gestación (amenaza de parto pretérmino, hipertensión, polihidramnios y procesos infecciosos). Asimismo, repercusiones de la diabetes sobre el embrión y el feto tales como abortos, malformaciones congénitas, muerte fetal, alteraciones en el crecimiento, alteraciones en la madurez pulmonar, complicaciones intraparto, metabolopatías, entre otras.

OBJETIVOS

General.

Valorar la eficacia del tamiz metabólico como método en la detección de los trastornos del metabolismo de los carbohidratos en pacientes embarazadas.

Específicos.

- ✓ Realizar el tamiz metabólico en pacientes de alto riesgo.
- ✓ Detectar tamiz metabólico positivo, sugestivo de alteración del metabolismo de los hidratos de carbono.
- ✓ Realizar Curva de Tolerancia a la Glucosa en pacientes con tamiz positivo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus gestacional es la primera complicación médica clínicamente asintomática en el embarazo, con una morbimortalidad perinatal y materna elevada, es por ello importante un método eficaz de detección para los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono en pacientes con factores de riesgo.

MATERIAL Y MÉTODO

TIPO DE POBLACIÓN (UNIVERSO DEL PROBLEMA)

Grupo Problema.- Mujeres embarazadas de cualquier edad en quienes se realizó prueba de detección para diabetes gestacional atendidas en el Servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", I.S.S.S.T.E., durante el periodo comprendido entre enero y agosto del 2002.

TIPO DE ESTUDIO

Al presente trabajo se le clasifica de la siguiente forma:

- Observacional
- Transversal
- Prospectivo
- Descriptivo

Por lo que corresponde a una encuesta descriptiva (33)

ESPECIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

Edad materna.- Tiempo transcurrido desde el nacimiento. Variable de tipo numérico se expresa en años.

Peso corporal.- Peso actual de la paciente expresado en kilogramos. Variable de tipo numérico.

Talla.- Estatura corporal. Variable de tipo numérico se expresa en centímetros.

Índice de Masa Corporal.- Es la relación del peso sobre la talla al cuadrado.

Nivel Socioeconómico.- Nivel de vida de un individuo, clasificado como bajo, medio y alto.

Variable de tipo nominal.

Unidad de Referencia.- Unidad médica de origen. Variable de tipo nominal.

Edad gestacional.- Es el tiempo transcurrido desde el primer día de la última menstruación. Se expresa en días o semanas. Variable de tipo numérico.

Número de Gestas.- Número total de embarazos. Variable de tipo numérico.

Número de Paras.- Expulsión o extracción por cualquier vía, de un feto de 500 gr o más vivo o muerto. Variable de tipo numérico.

Número de Abortos.- Es la expulsión o extracción de un feto o embrión de menos de 500 gramos o menos de 20 semanas de gestación, independientemente de la existencia o no de vida. Variable de tipo numérico.

Número de Cesáreas.- Es el número total de partos por vía abdominal. Variable de tipo numérico.

Sobrepeso.- Índice de Masa Corporal mayor o igual a 26. Variable de tipo numérico.

Obesidad.- Se refiere al Índice de Masa Corporal mayor de 29. Variable de tipo numérico.

Diabetes Mellitus.- Enfermedad metabólica crónica caracterizada por un déficit de insulina pancreática, acompañado de hiperglicemia y aumento del catabolismo de proteínas y grasas. Variable de tipo nominal.

Diabetes Gestacional.- Corresponde a la intolerancia a carbohidratos que se detecta por primera vez durante el embarazo, independientemente que se requiera insulina, así como de que persista después del parto. Esta definición incluye tanto a mujeres que desarrollan diabetes durante el embarazo, como a aquellas que la padecen desde antes pero que no habían sido diagnosticadas.

Feto Nacido Muerto.- Es la muerte del producto de la concepción antes de la expulsión o su extracción completa del cuerpo de la madre, independientemente del tiempo de duración del embarazo.

Producto Macrosómico.- Es igual a un producto con peso mayor de 4,000 gramos. Variable de tipo nominal.

Muerte Neonatal.- Es la muerte de un recién nacido dentro de las primeras cuatro semanas de vida (28 días). Variable de tipo nominal.

Pre-eclampsia / eclampsia.- Elevación de la Presión Arterial Media de 20 mmHg o más sobre las cifras previas del primer trimestre del embarazo o bien, una cifra absoluta de Presión Arterial Media de 105 mmHg o más en dos ocasiones con un mínimo de seis horas de diferencia entre una y otra.

A la pre-eclampsia se le clasifica en leve y severa.

Cuando se agregan convulsiones o estado de coma, estamos frente a un caso de eclampsia.

Polihidramnios.- Es la presencia de líquido amniótico que supera el rango normal para la edad gestacional o según algunos autores como el volumen de líquido amniótico mayor de 1500 a 2000 ml en el tercer trimestre.

Oligohidramnios.- Es el volumen del líquido amniótico que es anormalmente bajo para la edad gestacional. Variable de tipo nominal.

Infertilidad.- Es la incapacidad de llevar a término la gestación. Variable de tipo nominal.

Parto traumático.- Se refiere a las lesiones maternas o fetales ocasionadas durante la atención de un parto difícil. Variable de tipo nominal.

Cesárea Iterativa.- Se refiere a la presencia de dos o más partos abdominales subsecuentes. Variable de tipo numérico.

Hipertensión Arterial Crónica.- Corresponde cuando una paciente presenta hipertensión arterial antes del embarazo o de las 20 semanas de gestación.

Moniliasis recidivante.- Infección micótica de repetición en tracto genital femenino. Variable de tipo nominal.

Infección de Vías Urinarias Recidivante.- Presencia de bacterias en cualquier sitio del árbol urinario, en repetidas ocasiones. Variable de tipo nominal.

Prueba de Detección de Diabetes.- Determinación de la glucosa plasmática una hora después de la ingesta de 50 gramos de glucosa. Variable de tipo numérico.

Curva de Tolerancia a la Glucosa Oral.- Determinación de la glucosa plasmática a la 0,1,2,3 horas posteriores a la ingesta de 100 gramos de glucosa y el aporte diario de 200 gramos de carbohidratos durante al menos tres días antes de la prueba. Variable de tipo numérico.

Complicaciones Prenatales.- Se refiere a la presencia de procesos patológicos antes del nacimiento o durante la gestación. Variable de tipo nominal.

Complicaciones Transparto.-Complicaciones que se presentan en el transcurso de la atención del parto. Variable de tipo nominal.

Complicaciones Transcesárea.- Presencia de procesos patológicos durante la intervención cesárea. Variable de tipo nominal.

Peso del Producto.- Es el primer peso de un nacido vivo o muerto tomado en el transcurso de los primeros 60 minutos de vida. Variable de tipo numérico.

Apgar.- Escala de exploración física que pretende establecer los efectos secundarios al manejo obstétrico, anestésico o de reanimación. Variable de tipo ordinal.

Reanimación.- Medidas encaminadas a lograr la homeostasis del recién nacido,

Capurro.-.- Escala que evalúa la edad gestacional con base en ciertas características físicas del producto

DETERMINACIÓN ESTADÍSTICA DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Al tratarse de un estudio descriptivo, el cálculo de la muestra se realizó mediante la siguiente fórmula:

$$n = (1.96)^2 (1/4)$$

δ

y al fijarse un error del 10%, el tamaño de muestra requerido, se obtuvo de 96 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- ✓ Pacientes derechohabientes del ISSSE
- ✓ Pacientes embarazadas de cualquier edad
- ✓ Con embarazo mayor a 24 semanas
- ✓ Con factores de riesgo para diabetes mellitus gestacional
- ✓ A las que se realice prueba de tamiz
- ✓ Pacientes con Tamiz positivo y en quienes se realice Curva de Tolerancia a la Glucosa oral.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✓ Datos incompletos en el expediente
- ✓ Pacientes atendidas fuera de la unidad
- ✓ Pacientes con ingesta inadecuada de la solución glucosada
- ✓ Pacientes que no acudan por resultados de tamiz metabólico

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- ✓ Pacientes que teniendo tamiz positivo no acudan a la realización de Curva de Tolerancia a la Glucosa oral.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN

Se utilizaron procedimientos de estadística descriptiva de acuerdo a métodos convencionales, tales como media, desviación estándar, porcentajes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

El grupo de estudio estuvo conformado por 123 pacientes con edades comprendidas entre 14 y 44 años de edad (edad media, 33.98 años \pm 5.75 DE). La distribución por grupos etáreos se muestra en la figura 1, en donde es posible apreciar que el 79.6% de las pacientes estuvieron comprendidos entre los 26 a los 40 años de edad. Una paciente (0.82%) fue menor de 16 años y 30 pacientes (24.3%) tuvieron 40 años o más.

El peso promedio de las pacientes fue de 67.63 Kg \pm 8.06 DE (intervalo, 52 a 90 Kg) y su distribución por frecuencias correspondiente se ilustra en la figura 2. Asimismo, la distribución de las pacientes según su talla se muestra en la figura 3, encontrándose una talla promedio de 155.76 cm \pm 5.06 DE (intervalo, 144 a 170 cm).

En relación con el Índice de Masa Corporal se encontró que 25 pacientes (20.3%) tuvieron un peso considerado como normal. Setenta y cuatro pacientes (60.1%) tuvieron sobrepeso y 24 pacientes (19.54%) tuvieron obesidad y la distribución de los pacientes según el Índice de Masa Corporal se muestra en la figura 4.

En la figura 5 es posible apreciar que el nivel socioeconómico más frecuentemente registrado fue el medio en 83.7% de los casos (103 pacientes), seguido del nivel socioeconómico bajo en 13.8% (17 pacientes) y 2.4% (3 pacientes) refirieron tener un nivel socioeconómico alto.

Sesenta y un pacientes fueron referidos de su Clínica de Medicina Familiar (49.5%) al Servicio de Medicina Materno Fetal y el 50.41% de las pacientes fueron referidas del Servicio de Obstetricia riesgo normal (fig.6).

La distribución por frecuencia según los antecedentes obstétricos se muestran de la figura 7 a la figura 10.

En la tabla I se resumen los factores de riesgo restantes para diabetes gestacional.

En relación con el tamiz metabólico se encontró que 39 pacientes tuvieron resultado positivo que equivale al 31.70%. Diecisiete pacientes tuvieron resultado diagnóstico para diabetes mellitus gestacional (13.82%) y en el 54.47% la prueba de tamiz metabólico resulto negativa (67 pacientes) (Véase figura 11).

Se realizó Curva de Tolerancia a la Glucosa oral en 41 pacientes, de las cuales 24 pacientes obtuvieron resultado negativo (58.53%), y diecisiete pacientes (41.47%) tuvieron resultado diagnóstico para diabetes gestacional a partir de esta prueba (Fig. 12).

En la determinación basal doce pacientes resultaron con niveles anormalmente elevados de glucosa (29.26%). Dieciséis pacientes (39.02%) tuvieron niveles por arriba de 180 mg/dl a la hora del estudio. En la cuantificación de glucosa plasmática a las dos horas se encontraron 11 pacientes (26.8%) con valores superiores a 155 mg/dl. A las cuatro horas de la Curva de Tolerancia a la Glucosa oral se encontraron diez pacientes (24.39%) con niveles superiores a 140 mg/dl (Véanse figuras 13 a 16).

Cincuenta y ocho pacientes presentaron complicaciones perinatales (47.15%), mismas que se resumen en la tabla II.

En el periodo de estudio se obtuvieron 94 recién nacidos vivos y un recién nacido muerto. Veintiocho pacientes se mantenían en control de su embarazo (Véase figura 17).

El peso promedio de los recién nacidos fue de 2855.20 gramos \pm 659.41 DE. Únicamente se obtuvo un producto macrosómico (1.06%).

La talla promedio de los recién nacidos fue de 49.10 centímetros \pm 1.5 DE.

Se registró un Apgar al minuto promedio de 7.74 \pm 1.05 y a los cinco minutos en promedio de 8.78 \pm 1.03.

Seis recién nacidos requirieron de maniobras de reanimación neonatal que correspondió a 6.31 %.

En promedio la edad valorada por la escala de Capurro fue en promedio de 37.4 \pm 1.7 semanas de gestación.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Antes del descubrimiento de la insulina por Frederick Banting en 1921 era muy difícil que una mujer diabética lograra embarazarse; cuando así sucedía, la mortalidad materna era muy alta, pues alcanzó cifras del 45% a 65%.

El mejor conocimiento de la fisiopatología de la diabetes asociado al embarazo, así como el tratamiento con insulina para lograr niveles normales de glucosa en la madre, han logrado abatir casi por completo la mortalidad materna. No obstante, la morbimortalidad perinatal en la actualidad a nivel mundial continúa siendo alta, y las malformaciones congénitas en hijos de madres diabéticas son de dos a tres veces más frecuentes que en la población general.

El ambiente endocrino durante el embarazo es diabetogénico, ya que la mayor parte de las hormonas placentarias, incrementan la resistencia a la insulina endógena. Dichos cambios en la mujer normal, no tienen manifestaciones ni repercusión alguna, en cambio cuando la gestación se da en mujeres con alteraciones en el metabolismo, los efectos se extienden en el embarazo e incrementan la morbimortalidad materna, fetal y neonatal. Tomando en consideración que la diabetes mellitus gestacional es asintomática en una gran proporción, su identificación temprana es vital.

Por lo anteriormente comentado, surgió la necesidad de valorar en nuestro ámbito profesional y hospitalario las pruebas de detección y diagnóstico encaminadas a la identificación de las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, así como valorar la morbimortalidad materna y fetal en pacientes con factores de riesgo para diabetes gestacional.

Para la realización del presente estudio, se definió a la diabetes gestacional como la intolerancia a los carbohidratos que se detecta por primera vez durante el embarazo, independientemente de que se requiera insulina o no, y de que persista después del parto.

Existe una gran controversia sobre si la valoración selectiva de la diabetes durante el embarazo se debe establecer como rutina o si por el contrario, debe limitarse a las pacientes con riesgo de desarrollarla.

En el presente trabajo solo se incluyeron pacientes con riesgo de desarrollar diabetes gestacional y se analizaron múltiples factores como la edad, obesidad, historia familiar, antecedentes de muertes perinatales, entre otros.

Respecto a la edad se observó que nuestra población tiene una media de aproximadamente treinta y cinco años, lo cual sitúa a nuestros pacientes con alto riesgo de padecer diabetes gestacional, ya que en la literatura universal menciona los treinta años de edad como un factor significativo para diabetes gestacional.

Se obtuvo para el peso una media de 67.6 Kg y una talla promedio de 1.55 m y mostrada esta relación respecto al Índice de Masa Corporal, mostró que prácticamente el 50% de nuestra población tiene sobrepeso y 29.2 presentaba obesidad, con el consiguiente riesgo de resistencia a la insulina.

El medio socioeconómico bajo a nivel mundial, dificulta el acceso a la atención prenatal, sin embargo, la población atendida en nuestro medio es de clase media, asimismo, la atención médica es gratuita y no tuvo mayor trascendencia en los resultados obtenidos.

El 51% de nuestros pacientes son referidas de las clínicas de medicina familiar y 49% del Servicio de Obstetricia riesgo normal con diagnóstico de embarazo de alto riesgo, por lo que seguramente nuestra incidencia de diabetes gestacional se encuentra alta respecto a otras unidades hospitalarias que no cuentan con el Servicio de Medicina Materno Fetal.

La multiparidad no ocupa un lugar importante como factor de riesgo en nuestro servicio, ya que no se registró ningún caso de gran múltipara.

Por otra parte, se observó que el antecedente de infertilidad sólo integra el 5% de las pacientes con diabetes gestacional y que 50% de éstos tiene tres o más pérdidas gestacionales.

Respecto a la realización aplicación del Tamiz Metabólico, este se llevo a cabo en 123 pacientes, de los cuales 17 pacientes resultaron con Tamiz diagnóstico (13.8%). Treinta y nueve pacientes fueron positivos y de estos al realizar la Curva de Tolerancia a la Glucosa oral, 19 pacientes resultaron negativos y en 17 pacientes (13.8%) se corroboró el diagnóstico de diabetes gestacional. Dando un total diagnóstico para diabetes gestacional en el 27.6% de los tamices realizados, con lo que se corrobora la importancia de la realización del test de O'Sullivan en pacientes con factores de riesgo para diabetes gestacional, justificando la utilización de los recursos e infraestructura destinados a nuestro Servicio de Medicina Materno Fetal.

El resultado perinatal fue satisfactorio, 95 recién nacidos de los cuales 94 resultaron vivos y solamente uno con muerte perinatal, secundaria a ruptura prematura de membranas y prematuridad. La valoración de Apgar al primer minuto fue menor de siete solo en diez recién nacidos y a los cinco minutos solo dos con Apgar menor de ocho.

Solamente seis recién nacidos ameritaron maniobras de reanimación neonatal.

La extracción fetal se realizó en más del 90% por vía abdominal, con valoración de la edad gestacional por la escala de Capurro de 37.4 en el 53.6% de los pacientes.

Como siempre se ha manifestado en la literatura, los antecedentes herofamiliares, siguen siendo el factor de riesgo más importante a considerar en la génesis de la diabetes gestacional debido a su incidencia, que en presente estudio 56 de ellas (45.5%) presentaban dicho factor.

Otros factores como el hipotiroidismo, epilepsia, cardiopatía, antecedente de pre-eclampsia o cerclaje, hipertensión crónica, de malformaciones, etc, tienen baja incidencia de diabetes mellitus gestacional, sin embargo, siempre será valioso el test de O'Sullivan para descartar alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono.

REFERENCIAS

1. Metzger BE, Coustan DM, Organizing Committee. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: Suppl 2: B161-B167.
2. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes: The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 146-56.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of diabetes mellitus in pregnancy. *ACOG Technical Bulletin* 1986; 92: 1-5.
4. Grupo de Estudio Sobre Diabetes Mellitus. Diabetes y Embarazo. Importancia Diagnóstica. *Rev Med IMSS (Mex)* 1992; 30: 35-7.
5. American Diabetes Association. Position statement : Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1980; 9:430-1.
6. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264:E60-E67.
7. Yen SSC. Endocrine regulation of metabolism homeostasis during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1973, 16: 130-147.

8. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, et al. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1667-72.
9. Burke CW, Roulet F. Increased exposure of tissues to cortisol in late pregnancy. *BMJ* 1970; 1: 657-9.
10. Bleicher SK, O'Sullivan JB, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. V. The interrelations of glucose, insulin and free fatty acids in late pregnancy and postpartum. *N Engl J Med* 1964; 271: 866-72.
11. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin actino during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985; 34: 380-9.
12. Berman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endoc Rev* 1985; 6: 45-86.
13. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, et al. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose: Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 1981; 30: 100-7.
14. Metzger BE, Ravnkar V, Vileisis RA, et a. Accelerated starvation and the skipped breakfast in late normal pregnancy. *Lancet* 1982; 1: 588-92.
15. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance.

Diabetes 1979; 28: 1039-57.

16. Nelson T, Schulman G, Granger D, et al. Progesterone administration induced impairment of insulin suppression of hepatic glucose production. *Fertil Steril* 1994; 62: 491-6.

17. Gibson M, Tulchinski D. The maternal adrenal. In: Tulchinski D, Ryan KJ, eds. *Maternal-Fetal Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1980, pp129-43.

18. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormone in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol* 1988; 67: 341-7.

19. Peraldi P, Spiegelman B. TNF and insulin resistance: Summary and future prospects. *Mol Cell Biochem* 1998; 182: 169-75.

20. Chehab FF, Mounzich K, Lu R, et al. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997; 275: 88-90.

21. White MF, Kahn CR. The insulin signalin system. *J Biol Chem*. 1994; 269: 1-4.

22. Sun XJ, Rothenberg P, Kahn CR, et al. The structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. *Nature* 1991, 352: 73-8.

23. Vaben L, Wegryn W, Klein-Hitpass L. Human insulin receptor substrate 21 (IRS-2) is a primary progesterone response gen. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 485-95.

24. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 895-900.
25. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
26. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, et al. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 557-61.
27. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, et al. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 146-56.
28. Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991; 40: Suppl 2: 197-201.
29. Langer O, Levy J, Brustam I, et al. Glycemic control in gestational diabetes mellitus – how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 646-53.
30. Naylor CD, Sermer M, Chen F, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997; 337: 1591-6.
31. Sacks DA, Abu-Fadil S, Karten GJ, et al. Screening for gestational diabetes with one-hour 50-g glucose test. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 89-93.

32. Cousins I, Baxi L, Chez R, et al. Screening recommendations for gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 493-6.

33. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Bioestadística médica. 2a ed. Ed. El Manual Moderno. México, 1997, pp120-60.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

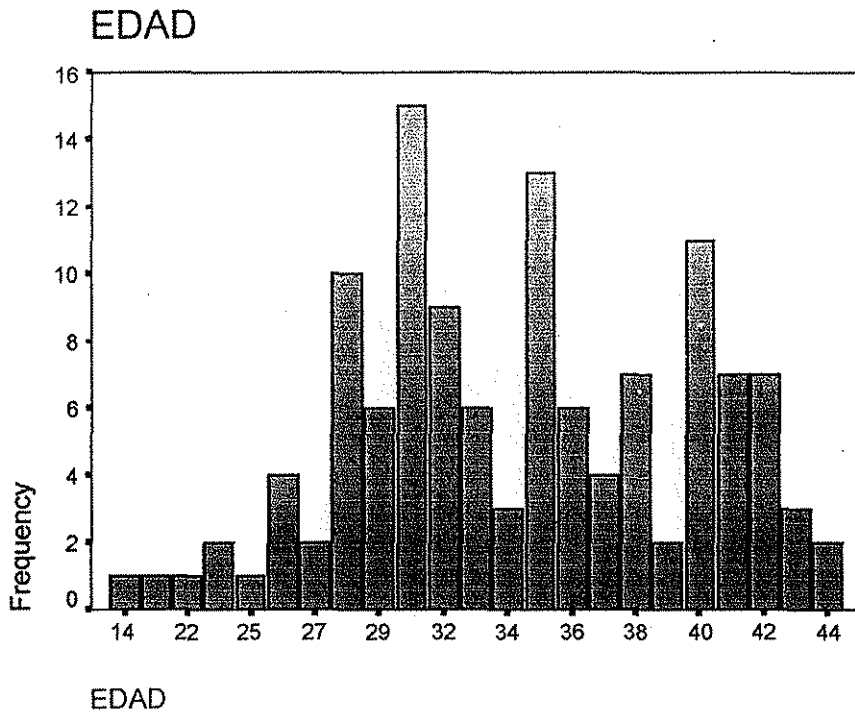
TABLA I. FACTORES DE RIESGO PARA DIABETES GESTACIONAL

FACTOR	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
Historia Familiar de Diabetes Mellitus	56	45.5
Infección de Vías Urinarias Recidivante	2	1.6
Antecedente de Pre-eclampsia	2	1.6
Edad mayor a 30 años	78	6.4
Hipertensión Arterial Crónica	2	1.6
Multigesta	15	12.2
Aborto repetitivo	6	4.9
Infertilidad	12	9.8
Diabetes gestacional previa	5	4.1
Historia de Feto Muerto	5	4.1
Historia de Malformaciones	6	4.9
Polihidramnios	6	4.9
Cesárea Iterativa	8	6.5
Antecedente de Producto Macrosómico	6	4.9
Edad menor de 16 años	1	0.8
Antecedente de Prematuridad	2	1.6
Cerclaje	2	1.6
Historia de Cardiopatía Circular de Cordón	3	2.4
Asma	1	0.8
Hipotiroidismo	1	0.8
Miomatosis Uterina	7	5.7
Embarazo Gemelar	6	4.9
Placenta Previa	7	5.7
Crisis Epiléptica	1	0.8
Insuficiencia Venosa	1	0.8
	2	1.6

TABLA II. COMPLICACIONES PERINATALES

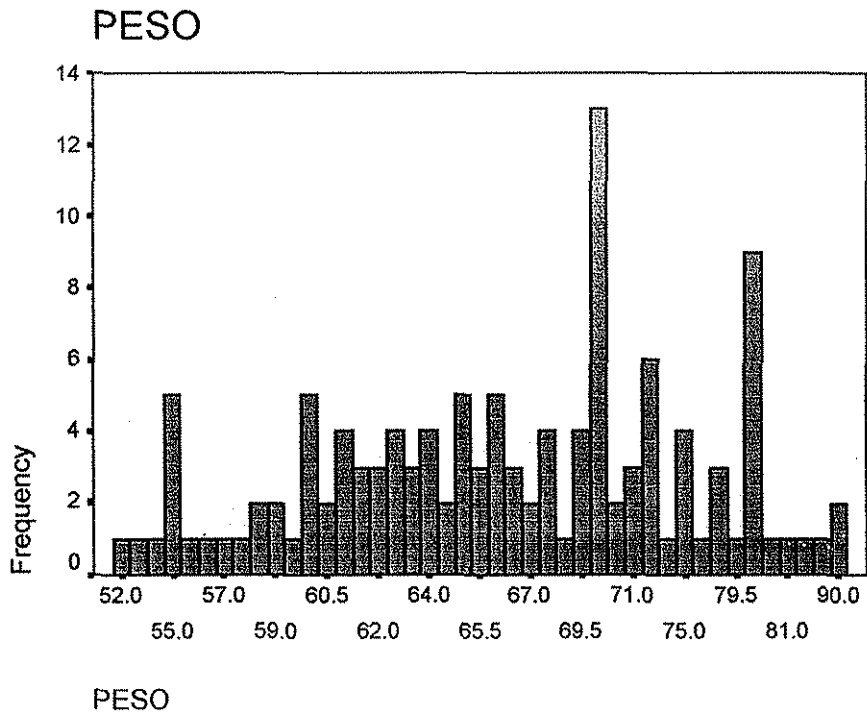
COMPLICACIONES PERINATALES	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
Crisis Asmáticas	1	1.7
Sufrimiento Fetal Agudo	1	1.7
Amenaza de Parto	6	10.34
Pretérmino + Infección de Vías Urinarias		
Pre-eclampsia + Restricción del Crecimiento Intrauterino	1	1.7
Óbito + Desprendimiento de Placenta	1	1.7
Oligohidramnios	1	1.7
Ruptura Prematura de Membranas	3	5.1
Infección de Vías Urinarias	16	27.5
Asfixia Perinatal	2	3.4
Amenaza de Parto	1	1.7
Pretérmino + Polihidramnios + Infección de Vías Urinarias		
Pre-eclampsia leve + Oligohidramnios + Restricción del Crecimiento Intrauterino + Baja Reserva Placentaria	1	1.7
Pre-eclampsia Severa	3	5.1
Desprendimiento de Placenta	1	1.7
Infección de Vías Urinarias +Cervicovaginitis	5	8.5
Difícil Control Metabólico	1	1.7
Infección de Vías Urinarias + Ruptura Prematura de Membranas	2	3.4
Cervicovaginitis	1	1.7
Infección de Vías Urinarias + Difícil Control Metabólico	1	1.7
Pre-eclampsia + Sufrimiento Fetal Agudo	1	1.7
Oligohidramnios	1	1.7
Ruptura Prematura de Membranas + Sufrimiento Fetal Agudo	1	1.7
Pre-eclampsia Leve	1	1.7
Amenaza de Parto	1	1.7
Pretérmino + Polihidramnios		

FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES POR GRUPOS ETÁREOS



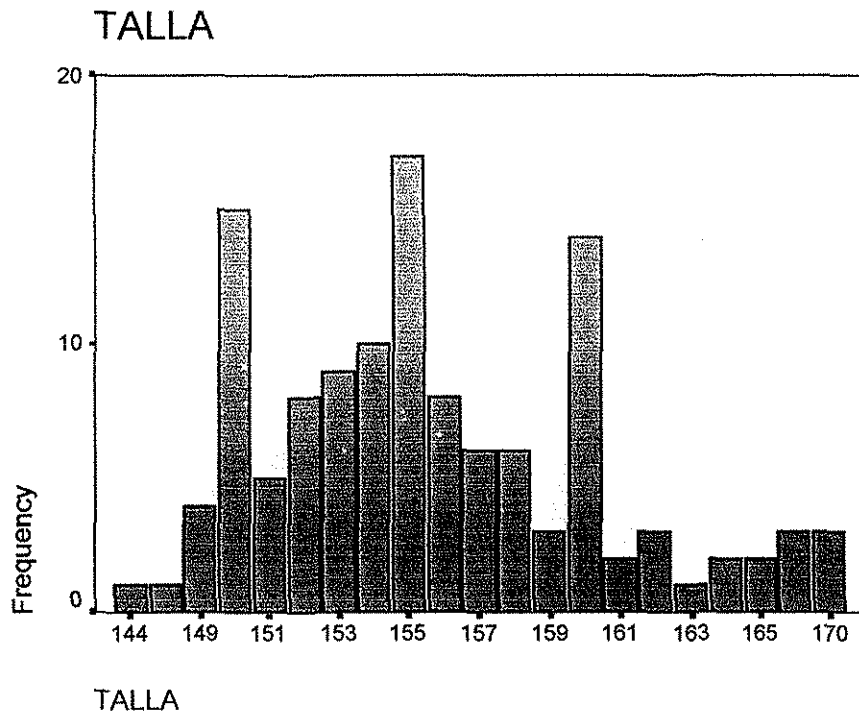
Fuente. Archivo Clínico del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES POR PESO CORPORAL



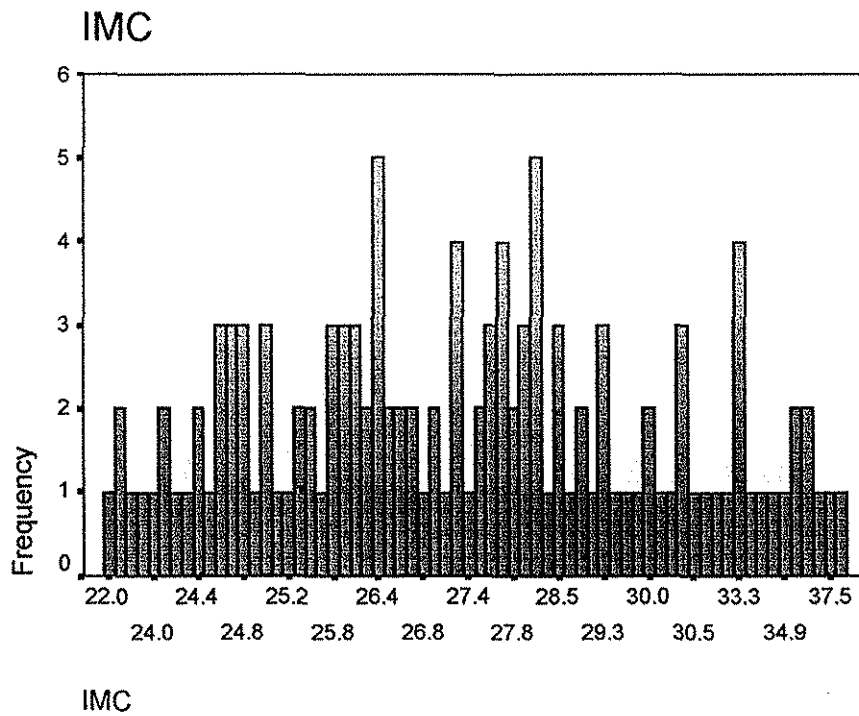
Fuente. Archivo Clínico del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

FIGURA 3. DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGÚN SU TALLA



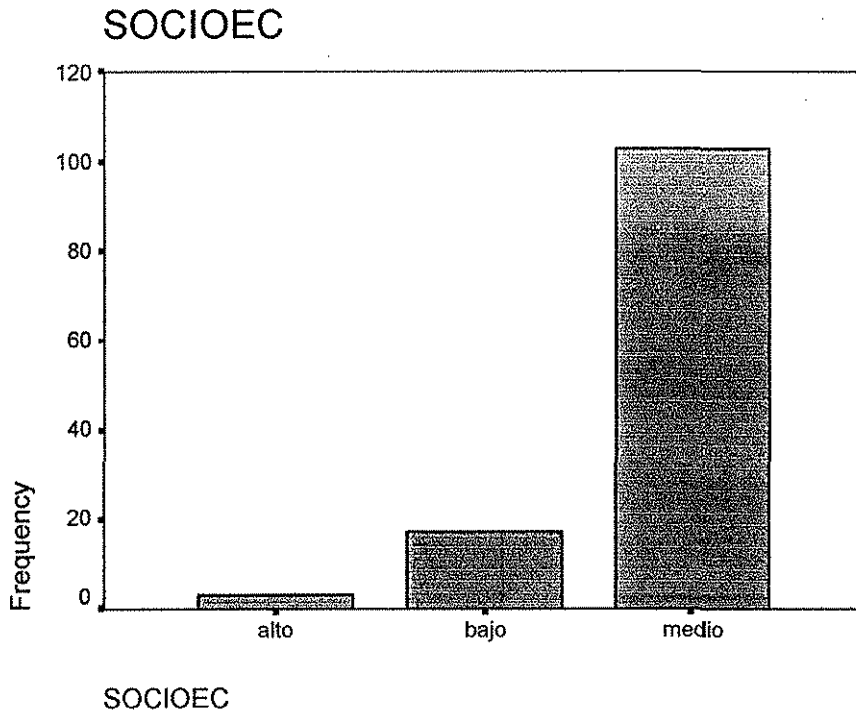
Fuente. Archivo Clínico del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

FIGURA 4 . DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGÚN EL INDICE DE MASA CORPORAL



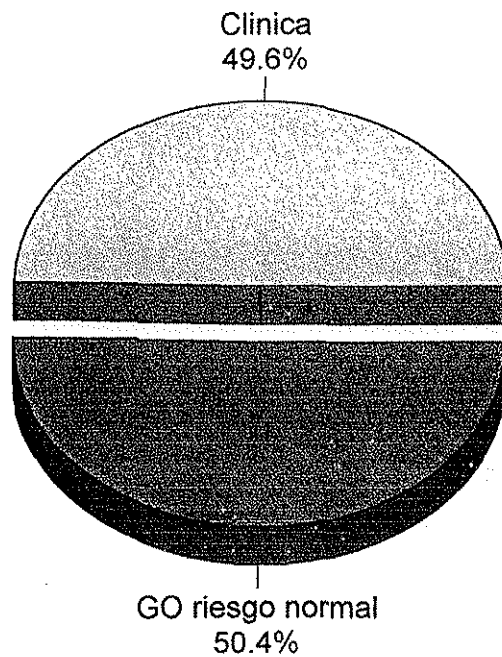
Fuente. Archivo Clínico del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

FIGURA 5. DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGÚN SU NIVEL SOCIOECONÓMICO



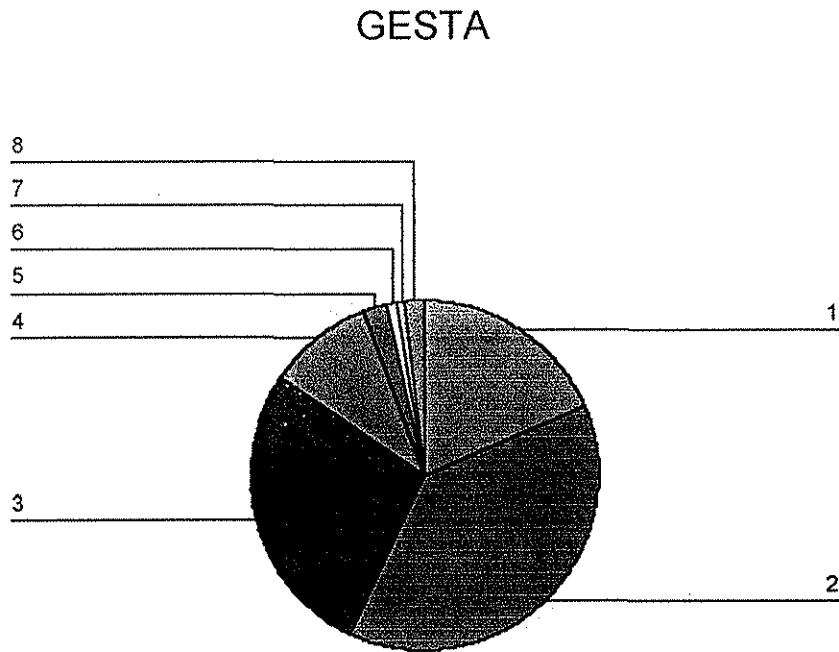
Fuente. Archivo Clínico del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN UNIDAD DE REFERENCIA



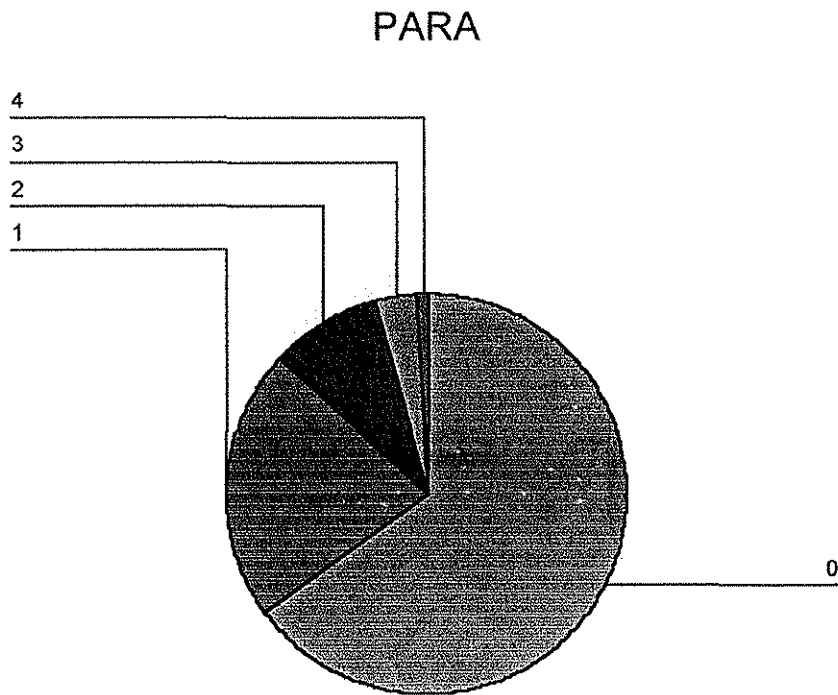
Fuente. Archivo Clínico del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES SEGÚN NUMERO DE GESTAS



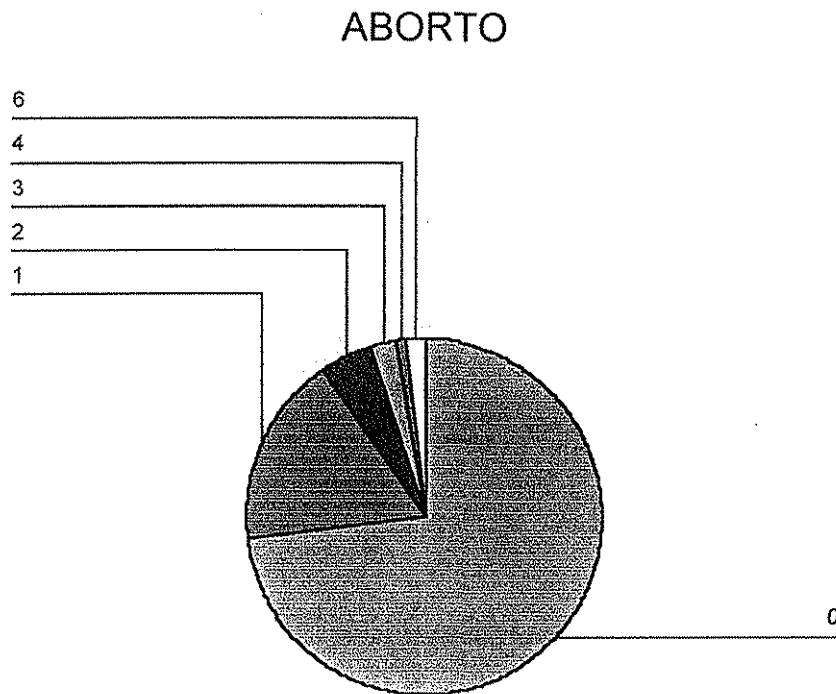
Fuente. Archivo Clínico del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

FIGURA 8 . DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGÚN NUMERO DE PARAS



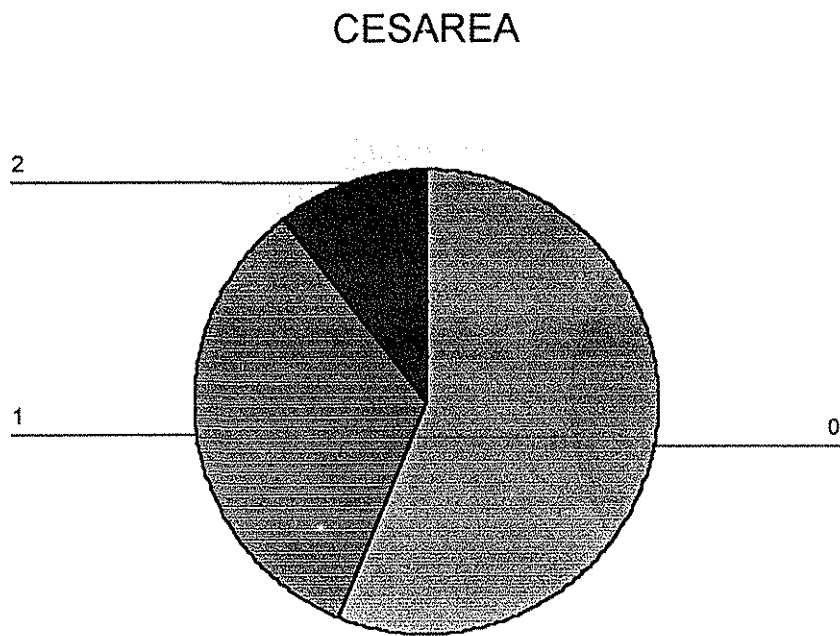
Fuente. Archivo Clínico del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

FIGURA 9. DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGÚN NUMERO DE ABORTOS



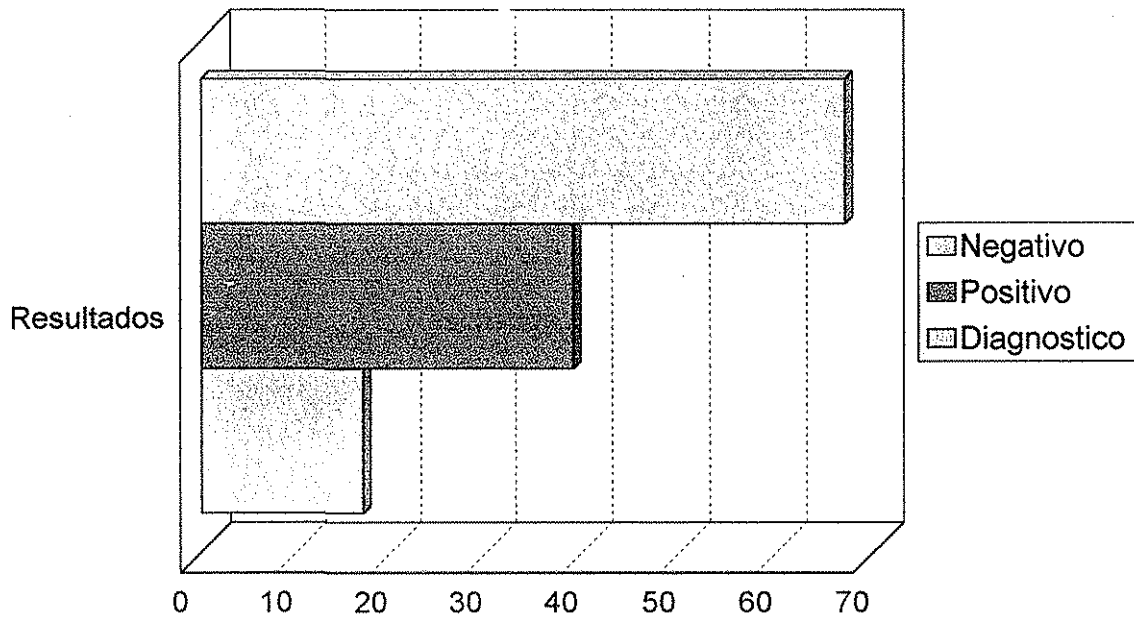
Fuente. Archivo Clínico del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

FIGURA 10 . DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGÚN NUMERO DE CESAREAS



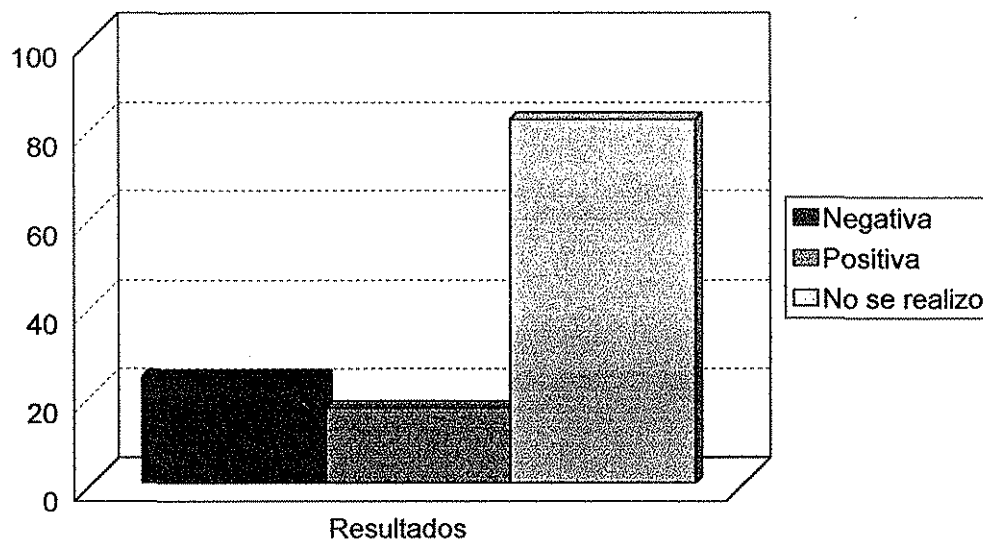
Fuente. Archivo Clínico del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

FIGURA 11. RESULTADOS DEL TAMIZ METABÓLICO



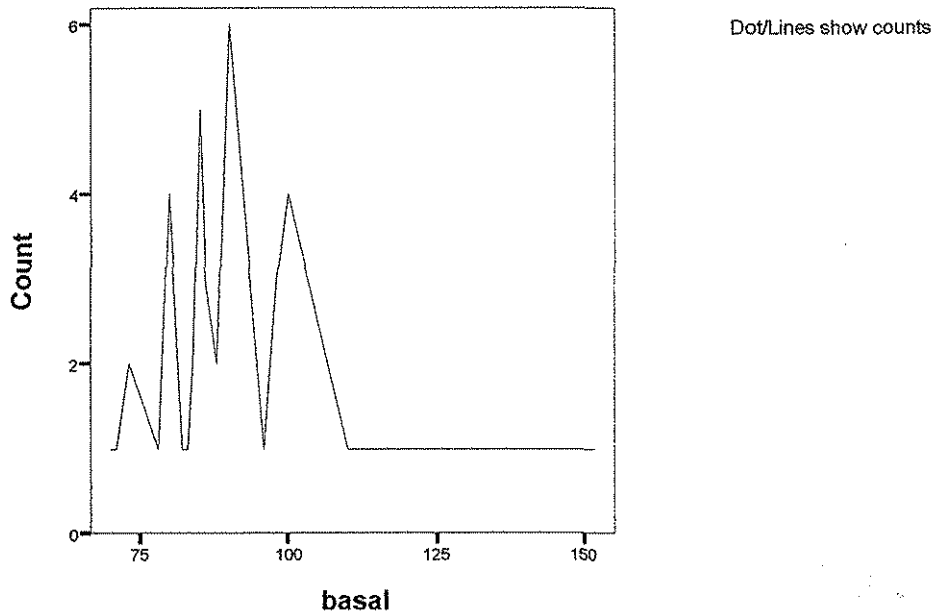
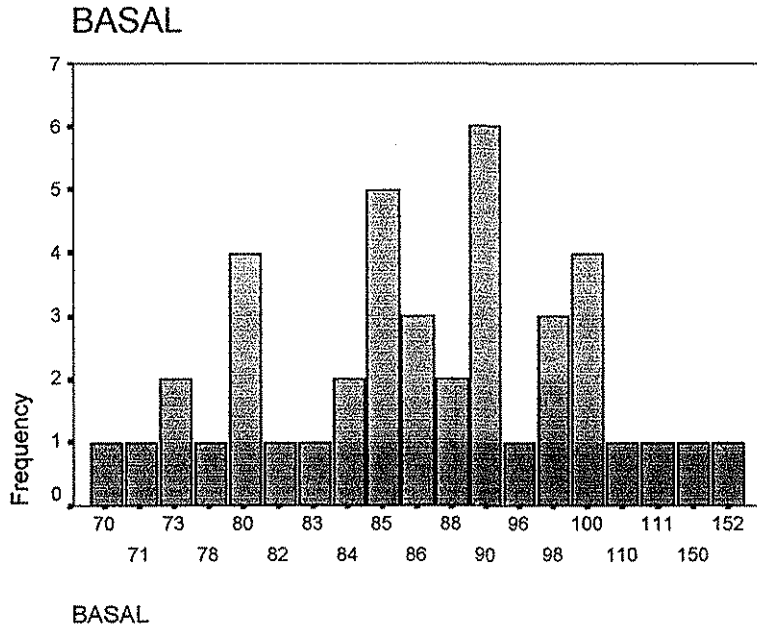
Fuente. Archivo Clínico del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

FIGURA 12. RESULTADOS DE LA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL



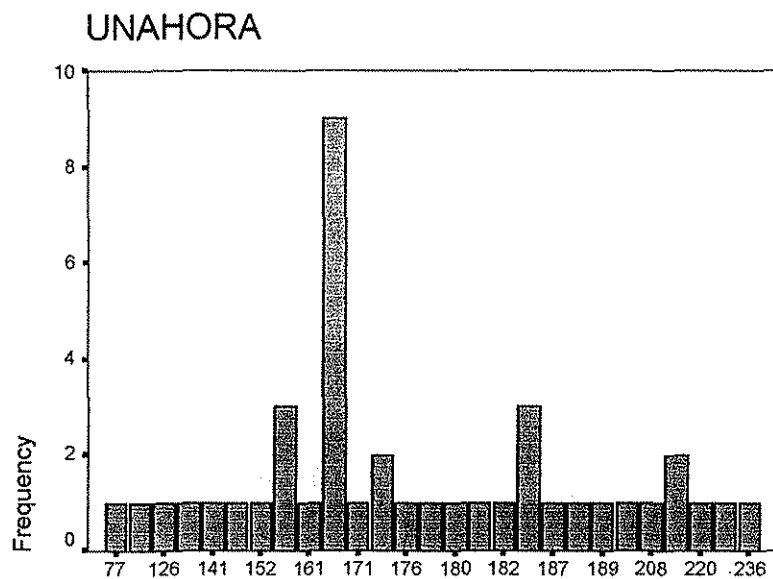
Fuente. Archivo Clínico del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

FIGURA 13 DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGÚN NIVELES BASALES DE GLUCOSA

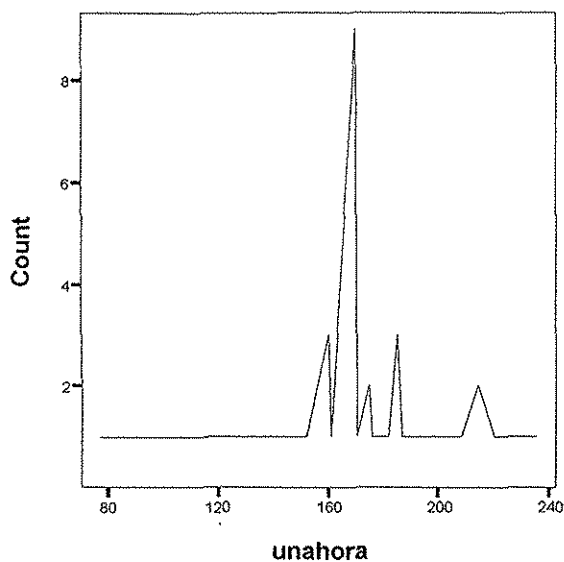


Fuente. Archivo Clínico del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

FIGURA 14 DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGÚN NIVELES DE GLUCOSA A UNA HORA



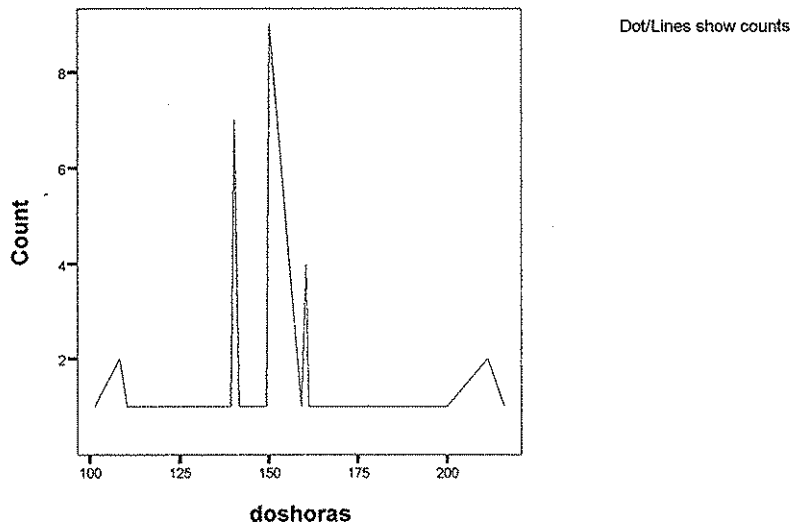
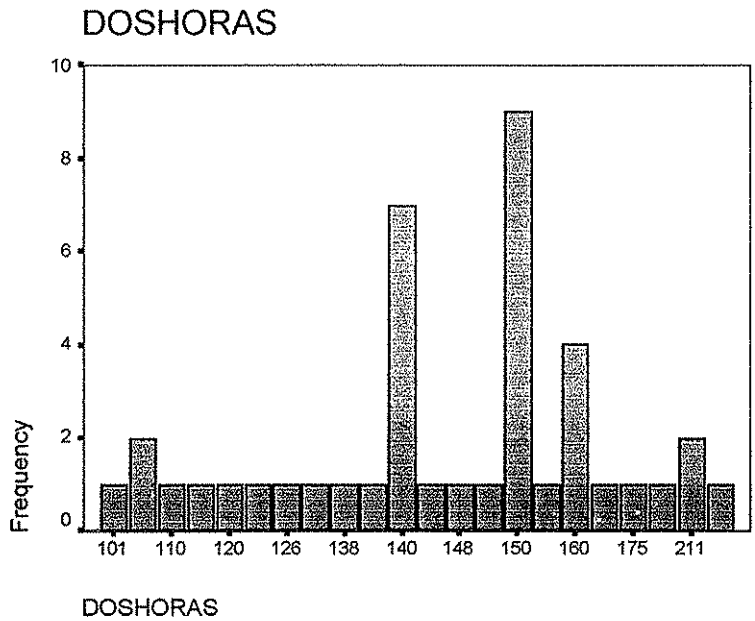
UNAHORA



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

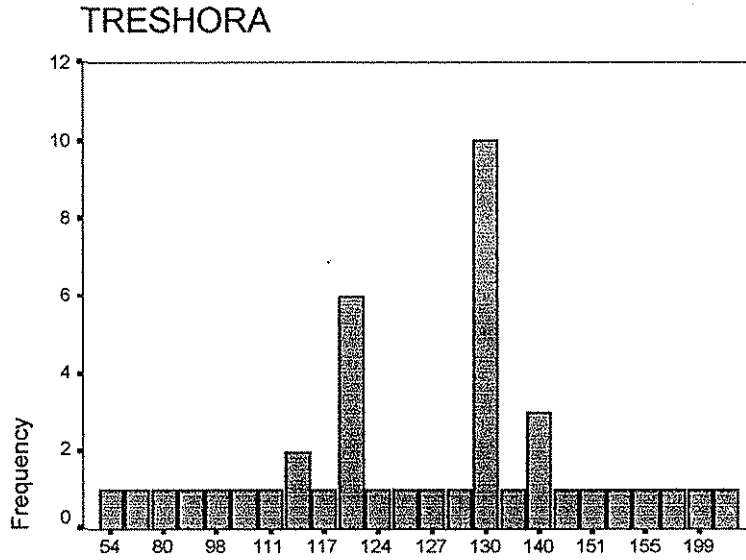
Fuente. Archivo Clínico del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

FIGURA 15 DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGÚN NIVELES DE GLUCOSA A LAS DOS HORAS

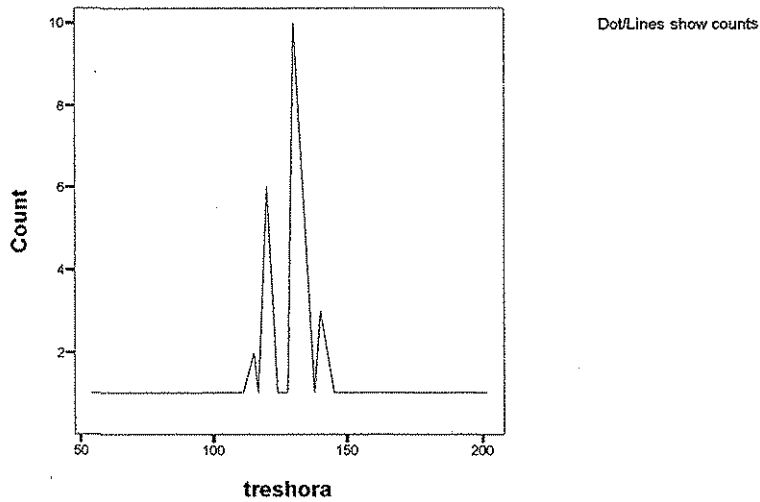


Fuente. Archivo Clínico del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

FIGURA 16. DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGÚN NIVELES BASALES A LAS TRES HORAS

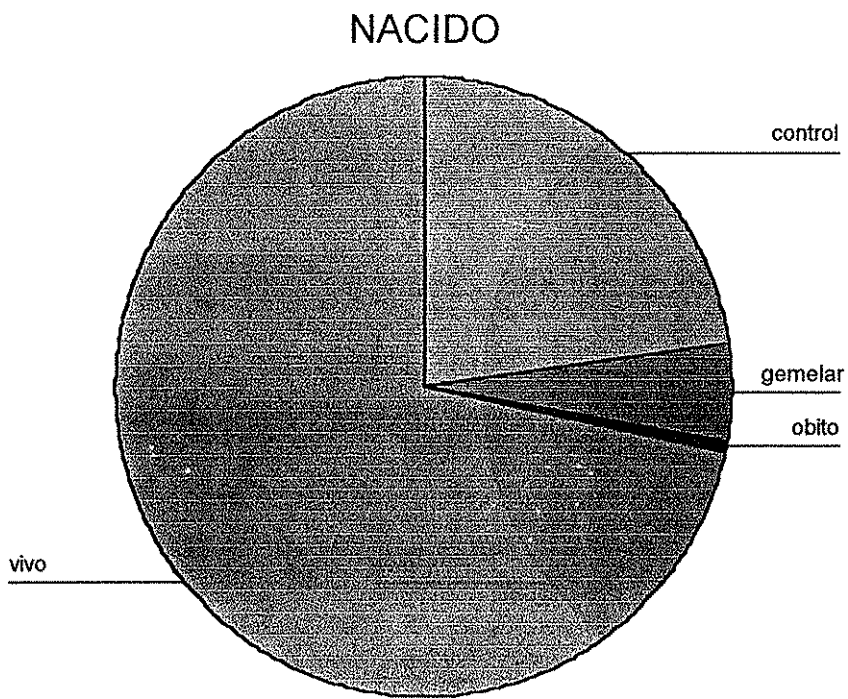


TRESHORA



Fuente. Archivo Clínico del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

FIGURA 17. RECIEN NACIDOS OBTENIDOS



Fuente. Archivo Clínico del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA