

TESIS

TESIS

TESIS

TESIS

TESIS



Secretaría de
SALUD
ISSEA



HOSPITAL DE LA MUJER

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE AGUASCALIENTES

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA-OBSTETRICIA Y PEDIATRIA

TESIS

**COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD ENTRE
GLIBENCLAMIDA, METFORMINA VS INSULINA EN EL TRATAMIENTO
DE DIABETES Y EMBARAZO**

PRESENTA

Patricia Lorena Galaviz Viramontes

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

ASESORES:

Dra. Hilda Imelda Vázquez Delfin

Dr. Francisco Javier Serna Vela

Aguascalientes, Ags., Enero del 2016

TESIS

TESIS

TESIS

TESIS

TESIS



PATRICIA L. GALAVIZ VIRAMONTES
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
PRESENTE

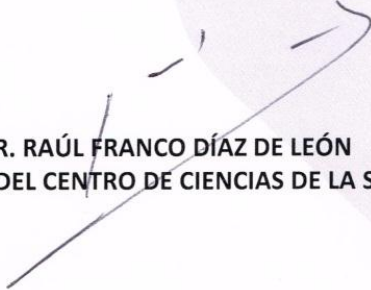
Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD ENTRE GLIBENCLAMIDA,
METFORMINA VS INSULINA EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES Y EMBARAZO”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Ginecología y Obstetricia

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 27 de Enero de 2016.

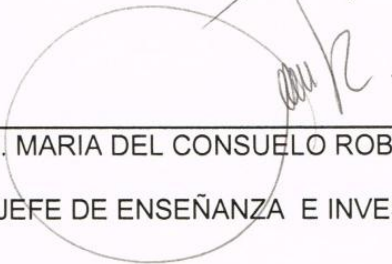


DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

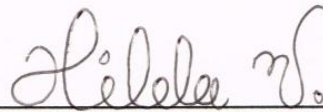
c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo



DR. JOSE ARMANDO ROBLES AVILA
DIRECTOR



DRA. MARIA DEL CONSUELO ROBLES MARTINEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



DRA. HILDA IMELDA VAZQUEZ DELFIN
ASESOR CLÍNICO



DR. FRANCISCO JAVIER SERNA VELA
ASESOR METODOLOGICO



DRA. PATRICIA LORENA GALAVIZ VIRAMONTES
AUTOR



UNIVERSIDAD AUTONOMA
DE AGUASCALIENTES
CARTA DE VOTO APROBATORIO

Aguascalientes, Ags., 25 de enero del 2016.

DR. RAUL FRANCO DIAZ DE LEON
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS BIOMEDICAS
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE AGUASCALIENTES
P R E S E N T E

Por medio del presente como Tutor designado del estudiante **PATRICIA LORENA GALAVIZ VIRAMONTES** con ID **41503** quien realizó la tesis titulada: **COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD ENTRE GLIBENCLAMIDA, METFORMINA VS INSULINA EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES Y EMBARAZO EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DE AGUASCALIENTES**, y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia, me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que el pueda proceder a imprimirlo, y así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E
"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 25 de enero del 2016

DRA. HILDA IMELDA VAZQUEZ DELFIN
Tutor de Tesis

c.c.p.- Interesado

DEPENDENCIA:	INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES.
SECCIÓN:	SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN E INVESTIGACIÓN.
Nº DE OFICIO:	5000-
EXPEDIENTE:	5000/

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN

AGUASCALIENTES, AGS. 26 DE ENERO DEL 2016

A QUIEN CORRESPONDA:

EL COMITÉ ESTATAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD, BASADO EN LOS ESTATUTOS CONTENIDOS EN EL MANUAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD, HA TENIDO A BIEN REVISAR EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN INTITULADO

"COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD ENTRE GLIBENCLAMIDA, METFORMINA VS INSULINA EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES Y EMBARAZO"

OTORGANDO EL DICTAMEN DE "ACEPTADO" NÚMERO DE REGISTRO: 2ISSEA-13/16

INVESTIGADOR (S) DE PROYECTO:

DRA. PATRICIA L. GALAVIZ VIRAMONTES

LUGAR DE DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN:

HOSPITAL DE LA MUJER DE AGUASCALIENTES

TIPO DE INVESTIGACIÓN: PROYECTO DE INVESTIGACIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

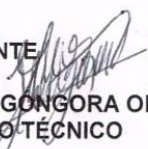
ASESOR (S) DE INVESTIGACIÓN:

DRA. HILDA I. VAZQUEZ DELFIN

DR. FRANCISCO JAVIER SERNA VELA

ESPERANDO QUE ESTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN REDUNDE EN BENEFICIO A NUESTRA POBLACIÓN, NOS PONEMOS A SUS ÓRDENES.

ATENTAMENTE


**DR. JAVIER GONGORA ORTEGA, MCM
SECRETARIO TÉCNICO**

C.C.P.- ARCHIVO



AGRADECIMIENTOS

A mi asesor de tesis la Dra. Hilda I. Vázquez Delfín por ser maestra, amiga y guía en este complejo camino de formación médica. Gracias por todo su esfuerzo y dedicación en este trabajo, por enseñarme que la vida del médico se construye día con día con amor y esfuerzo constante. Para usted toda mi admiración, respeto y cariño. Infinitamente gracias la quiero mucho.

A mi asesor metodológico Dr. Francisco Serna Vela por todo su apoyo y contribución para que este estudio pudiera realizarse, por su bonita disposición en todo momento, mil gracias por todo.

Al Dr. Leopoldo Serrano Díaz por ser uno gran maestro de carrera y de vida, por su dedicación y amor por la enseñanza, y su gran interés por la formación médica de todos los que aquí nos forjamos.

Al Dr. Ezequiel Sotelo Félix, gracias por su gran entrega a la enseñanza, por enseñarme que el médico debe ser una amalgama de conocimientos no solo médicos, también de cultura general.

Agradezco al hospital de la mujer por ser mi casa durante 4 años de mi vida en los cuales continuo mi formación como médico y como ser humano, agradeciendo a todas las personas que forman parte de esta unidad médica y que contribuyeron en mi formación. Agradeciendo en particular todos los médicos que fueron mis maestros.

DEDICATORIA

A mi esposo Dr. Adrián Francisco Ávila Morfín, a ti por ser el hombre de mi vida, mi compañero. Gracias por estar conmigo en los momentos más difíciles de mi formación médica, te amo con todo mi corazón.

Con mucho cariño para mis padres que me dieron la vida y los cimientos para mi formación como ser humano y profesionalista. Este logro es mi humilde tributo al esfuerzo incansable que han hecho por mis hermanos y por mí para sacarnos adelante a pesar de las adversidades.

Lorena E. Viramontes Flores, madre tú quien siempre creíste en mí y siempre me dijiste que yo podía alcanzar lo que me propusiera, me enseñaste lo que significa tenacidad y esfuerzo forjaste en mí la mujer que ahora soy. Gracias por ser la mejor madre, te amo.

Luis Gerardo Galavíz de Anda, gracias por todo tu esfuerzo y por todo lo que has trabajado para darnos lo mejor y más importante que fue el estudio, te amo papa.

A mis hermanos Darío, Daniel, Michelle y a la pequeña angelito que tenemos en el cielo, los amo profundamente.

A mis abuelos por ser unos segundos padres para mí:

Dr. Darío Galavíz García, gracias a la gran admiración que inspiraste en mí y al ver tu hermosa labor como médico desde que yo era aún muy pequeña es que elegí este bello y complejo camino de la medicina que me ha dado tantas satisfacciones en mi vida.

Maestra María de Jesús de Anda Sánchez, a ti que sé que siempre estás conmigo a cada paso que doy y que me guías desde el cielo, te ofrezco este logro, gracias por ser una segunda madre.

INDICE GENERAL

INDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE TABLAS	3
ÍNDICE DE GRÁFICAS	6
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	9
CAPÍTULO I. MARCO TEORICO	10
1.1 Marco histórico	10
1.2 Marco conceptual	17
1.3 Marco científico	19
1.3.1 Epidemiología	19
1.3.3 Clasificaciones	20
1.3.4 Fisiopatología	24
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	45
2.1 Planteamiento del problema	45
2.2 Justificación	47
2.3 Objetivos	48
CAPÍTULO III. MATERIAL, PACIENTES Y METODOS	49
3.1 Diseño del estudio	49
3.2 Población de estudio	49
3.3 Descripción de las variables	49
3.4 Selección de la muestra	53
3.5 Criterios de selección	53
3.6 Logística	56
3.7 Procesamiento de la información	61
3.8 Análisis estadístico	61
3.9 Consideraciones éticas	62
3.10 Recursos para el estudio	63
RESULTADOS	64
DISCUSIONES	111

CONCLUSIONES 116
BIBLIOGRAFÍA 119
ANEXOS..... 123



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de White de diabetes y embarazo.....	23
Tabla 2. Potencial diabetógeno de las hormonas en el embarazo.....	25
Tabla 3. criterios de interpretación más utilizados	32
Tabla 4. Interpretación de la curva bajo criterios en la tabla	33
Tabla 5. Efectos hipoglucemiantes de la insulina.....	37
Tabla 6. Insulinas más usadas.....	40
Tabla 7. Operacionalización de variables	50
Tabla 8. Distribución de la población por grupos de edades	64
Tabla 9. Frecuencia de pacientes por grupo de tratamiento	65
Tabla 10. Tipo de alteración metabólica en la población de estudio	66
Tabla 11. Distribución por grupo de edad para cada tratamiento.....	67
Tabla 12. Frecuencia de gestaciones en la población	69
Tabla 13. Frecuencia de gestaciones por grupo de tratamiento	69
Tabla 14. Índice de masa corporal en la población de estudio	70
Tabla 15. Índice de masa corporal por grupo de tratamiento	71
Tabla 16. trimestre de gestación al momento del diagnostico.	71
Tabla 17. Edad gestacional al diagnostico por grupo de tratamiento.....	72
Tabla 18. Método diagnostico por grupos de tratamiento	73
Tabla 19. Tipo de alteración metabólica por grupo de tratamiento	74
Tabla 20. Evaluación de hemoglobina glucosilada en la población	74
Tabla 21. Evaluación hemoglobina glucosilada por grupos	75
Tabla 22. Enfermedades concomitantes en la población de estudio	76
Tabla 23. Enfermedades concomitantes por grupo.....	76
Tabla 24. Hipertensión gestacional por grupo de tratamiento.....	77
Tabla 25. Preeclampsia por grupo de tratamiento	77
Tabla 26. Hipertensión crónica por grupo de tratamiento	78
Tabla 27. Preeclampsia entre diagnosticos	78
Tabla 28. Respuesta al tratamiento	79

Tabla 29. Falla al tratamiento por grupo de estudio	80
Tabla 30. Relación falla al tratamiento por tipo de diagnostico	81
Tabla 31. Dosis de mantenimiento de insulina NPH	81
Tabla 32. Dosis de mantenimiento insulina acción rapida.	81
Tabla 33. Dosis de mantenimiento de glibenclamida.	82
Tabla 34. Dosis de mantenimiento de glibenclamida.	82
Tabla 35. Tipo de tratamiento de rescate empleado.	83
Tabla 36. Número de días en alcanzar el control metabólico óptimo por grupo de tratamiento.	84
Tabla 37. Apego a la dieta por grupo de tratamiento.	85
Tabla 38. Indicadores ultrasonograficos de descontrol metabolico.....	87
Tabla 39. Indicadores ultrasonograficos de descontrol metabolico por grupo de tratamiento.	87
Tabla 40. Relación de apego a la dieta con macrosomia.....	89
Tabla 41. Relación de apego a la dieta con polihidramnios.	89
Tabla 42. Alteraciones ultrasonograficas en población fetal de estudio.....	90
Tabla 43. Vía de resolución del embarazo.	91
Tabla 44. Vía de resolución del embarazo entre grupos de tratamiento.	92
Tabla 45. Indicaciones cesarea en la población de estudio.	92
Tabla 46. Características de la población neonatal.....	94
Tabla 47. Índice ponderal neonatal por grupo de tratamiento.	95
Tabla 48. Malformaciones neonatales por grupos de tratamiento.....	97
Tabla 49. Tipo de malformaciones neonatales por grupo de tratamiento.	98
Tabla 50. Frecuencia prematurez en población neonatal de estudio.	100
Tabla 51. Frecuencia de prematurez en neonatos entre grupos de tratamiento.	100
Tabla 52. Presencia de hipoglucemia neonatal en población de estudio.....	102
Tabla 53. Población neonatal con hipoglucemia por grupo de tratamiento.....	102
Tabla 54. Glucosa neonatal por grupos de tratamiento.	103
Tabla 55. Relación de apego a la dieta con macrosomia.....	104
Tabla 56. Relación de apego a la dieta con polihidramnios.	104
Tabla 57. Diagnóstico de internamiento en los recién nacidos.	105

Tabla 58. Diagnóstico de internamiento en los recién nacidos por grupo de tratamiento. 106

Tabla 59. Frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria en los neonatos..... 107

Tabla 60. Síndrome de dificultad respiratoria en los recién nacidos por grupo de estudio. 108

Tabla 61. Días de estancia intrahospitalaria neonatal por grupo de tratamiento. 109

Tabla 62. Tiempo de estancia intrahospitalaria neonatal por grupo de tratamiento. 110



ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Pacientes por grupo de tratamiento	65
Gráfica 2. Número de pacientes asignado a cada tratamiento	66
Gráfica 3. Tipo alteración metabólica	67
Gráfica 4. Distribución por grupo de edad para cada tratamiento	68
Gráfica 5. Índice de masa corporal en población de estudio.....	70
Gráfica 6. Apego a la dieta por grupo de tratamiento.	85
Gráfica 7. Indicadores ultrasonográficos de descontrol metabólico para cada grupo de tratamiento.	88
Gráfica 8. Presencia de indicadores ultrasonográficos de descontrol metabólico por grupo de tratamiento.	88
Gráfica 9. Presencia de prematuridad por grupo de estudio.....	101
Gráfica 10. Población neonatal con hipoglucemia por grupo de tratamiento.....	102
Gráfica 11. Diagnóstico de internamiento por grupo de tratamiento.	106
Gráfica 12. Síndrome de dificultad respiratoria neonatal	108
Gráfica 13. Tiempos de estancia intrahospitalaria neonatal por grupo de tratamiento....	110

RESUMEN

COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD ENTRE GLIBENCLAMIDA, METFORMINA VS INSULINA EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES Y EMBARAZO

OBJETIVO:

Comparar eficacia y seguridad terapéutica materna y fetal entre glibenclamida, metformina e insulina en el control metabólico de la diabetes en el embarazo.

MÉTODOS:

Se incluyeron 102 gestantes entre la semana 4 y 35 de gestación con diagnóstico de diabetes tipo 2, diabetes gestacional e intolerancia a carbohidratos. Se aleatorizaron en tres grupos de tratamiento para su análisis comparativo. uno manejado con glibenclamida, el segundo con metformina y el tercer grupo con insulina.

RESULTADOS:

La tasa de respuesta terapéutica efectiva fue muy similar para los 3 medicamentos, para glibenclamida el porcentaje de éxito fue del 80% y la falla solo en un 20%; para metformina fue de un 72.5 % y la falla de 27.5 %; insulina logró control metabólico en el 100% de los casos no requiriendo la adición de hipoglucemiante oral para el control óptimo. No se reportó incremento en la incidencia de nacimiento pretermino, trauma obstétrico, recién nacido hipertrófico, internamientos a unidad de cuidados intensivos neonatales, ni en la presencia de malformaciones congénitas; se encontró diferencia estadísticamente significativa en la presencia de hipoglucemia neonatal con una mayor incidencia en el grupo de insulina (34.3%) en comparación con glibenclamida (10%) y metformina (2.5%).

CONCLUSIONES:

La glibenclamida y la metformina demostraron eficacia y seguridad en el tratamiento de la diabetes y embarazo, con la ventaja de mostrar una reducción en la incidencia de hipoglucemia neonatal.

ABSTRACT

EFFECTIVENESS AND SAFETY COMPARISON BETWEEN GLYBURIDE AND METFORMIN VS INSULIN IN THE TREATMENT OF DIABETES AND PREGNANCY

GOAL:

Compare the maternal and fetal therapeutic efficacy and safety between glyburide, metformin and insulin on the metabolic control of diabetes in pregnancy.

METHOD:

102 pregnant women between weeks 4 and 35 of gestation with a diagnosis of type 2 diabetes, gestational diabetes and intolerance to carbohydrates were included. They were randomized into three treatment groups for comparative analysis. One managed with glyburide, the second one with metformin and the third group with insulin.

RESULTS:

The effective therapeutic response rate was similar for all 3 medications, for glyburide the success rate was 80% and the failure only 20%; for metformin was 72.5% and 27.5% failure; insulin achieved 100% of metabolic control of all cases not requiring the addition of oral hypoglycemic for optimal control. No increase in the incidence of preterm birth, birth trauma, newborn hypertrophic, admissions to neonatal intensive care unit or in the presence of congenital malformations were reported; statistically significant difference was found in the presence of neonatal hypoglycemia with a higher incidence in the insulin group (34.3%) compared with glyburide (10%) and metformin (2.5%).

CONCLUSIONS:

Glyburide and metformin demonstrated efficacy and safety in the treatment of diabetes and pregnancy, with the advantage of showing a reduction in the incidence of neonatal hypoglycemia.

INTRODUCCIÓN

La diabetes gestacional, intolerancia a los carbohidratos y la diabetes tipo 2 se encuentran dentro de las principales patologías maternas que complican la gestación las cuales frecuentemente repercuten de manera importante en la evolución de la gestación, todo ello ha hecho necesario e indispensable hacer uso de recursos diagnósticos y terapéuticos de alta tecnología que permitan mejorar hasta donde sea posible los resultados perinatales, así como disminuir al máximo la incidencia de complicaciones neonatales, y aún más del riesgo de complicaciones o secuelas a corto o a largo plazo en el crecimiento y desarrollo de los productos de éstas gestaciones.

Por el tipo de población que se atiende en el Hospital de la Mujer se presentan dificultades para llevar a cabo el cumplimiento de tratamiento, sobre todo en aquellas que requieren la administración de insulina. Las cuales varían desde la falta de la insulina requerida en algunas unidades de salud y la falta de recursos económicos de la paciente para conseguirla, así como la incorrecta aplicación de la insulina por error en la dosificación cuando se realiza la auto administración, y efectos secundarios en los sitios de aplicación, lo cual conlleva a suspensión del tratamiento.

Surge por ello la necesidad de otorgar el tratamiento médico por la vía oral en situaciones indicadas, el cual hasta la actualidad se ha dificultado efectuar a pesar de que en la actualidad ya se cuenta con información basta en literatura incluso con un nivel de evidencia grado III acerca de la seguridad y efectividad en el embarazo de 2 de los hipoglucemiantes orales como son la glibenclamida y la metformina, aún existe resistencia para su utilización y poca aceptación por el gremio médico para contemplarla como una opción terapéutica.

Están demostrados los beneficios de la utilización de glibencamida y la metformina en el tratamiento de estas patologías; y por otra parte se facilita el cumplimiento del tratamiento, ya que se encuentran disponibles en todas las unidades de salud de forma gratuita y su fácil administración evita la suspensión del tratamiento por efectos secundarios locales y efectos sistémicos adversos, lo cual evitaría complicaciones a corto y largo plazo, logrando un tratamiento exitoso.

CAPÍTULO I. MARCO TEORICO

1.1 Marco histórico

A principios del siglo pasado el embarazo se consideraba incompatible con la diabetes, debido a las complicaciones maternas y fetales. Hasta antes del descubrimiento de la insulina por la evolución natural de la enfermedad la mayoría de las pacientes diabéticas presentaban alteración en la función reproductiva. Los principales problemas de los productos de madre diabética eran la prematurez y las lesiones ocurridas durante la gestación secundaria al descontrol metabólico materno así como la fetopatía constante. En el año 1909 Peel descubrió por primera vez la relación entre diabetes mellitus y embarazo en una serie de 66 casos en donde la tercera parte de los fetos que llegaron a término nacieron muertos y en otros tantos casos la muerte ocurría en las primeras horas posteriores al nacimiento. El 27% de las madres murieron transparto o en las primeras dos semanas de puerperio y otro 22% falleció en los siguientes dos años. El embarazo igual que en la actualidad descompensaba la diabetes, sin embargo ante la ausencia de tratamiento efectivo el pronóstico era fatal y las madres fallecían generalmente por cetoacidosis. ⁽¹⁾

Con el descubrimiento de la insulina en 1921 por Banting hubo cambio en el pronóstico de la enfermedad y el potencial reproductivo de la paciente diabética, disminuyendo la mortalidad de forma significativa de 65%-45% hasta un 5%-2%. Un año posterior al descubrimiento de la insulina Leonard Thompson un niño de 14 años, fue el primer paciente al que se administró la nueva hormona cambiando de forma radical el pronóstico de los diabéticos. ⁽²⁾

La mortalidad fetal también empezó a disminuir pero de forma más lenta. Esta disminución progresiva se debe principalmente al avance en el conocimiento de la enfermedad y sus efectos perinatales, el desarrollo de técnicas de vigilancia fetal y la mejoría en los cuidados neonatales. ⁽²⁾

En 1918 las observaciones de Watanabe sobre la acción hipoglucemiante de la guanidina favoreció los estudios de Frank en 1932, sobre los hipoglucemiantes orales.

El descubrimiento de los hipoglucemiantes orales cambio radicalmente el tratamiento de la diabetes mellitus a partir de los estudios de Janbon y Col. en 1942. ⁽²⁾

Posteriormente en 1958 Unger realizó importantes investigaciones experimentales y clínicas sobre el uso de este grupo de fármacos en el tratamiento de la diabetes. ⁽²⁾

Sin embargo hasta ahora el uso de los hipoglucemiantes orales en el embarazo estaba proscrito por creerse teratogénicos y por la inferencia que se hizo que los mismos efectos hipoglucemiantes sucederían en el feto, y por ello ocasionaría efectos letales.

Fue desde 1991 que Elliot y cols. demostraron que existía un mínimo paso transplacentario de glibenclamida en un modelo de perfusión in vitro. En el 2002 Langer publicó el primer estudio controlado, aleatorizado demostrando la equivalencia en seguridad y eficacia de la glibenclamida en relación a la insulina para el tratamiento de la diabetes gestacional ⁽²⁾. Langer reportó que no había diferencia significativa en los valores medios de glucosa capilar materna, ni en la incidencia de productos hipertróficos para edad gestacional, ni de macrosomia en los recién nacidos así como tampoco de ingresos a unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) o anomalías fetales. No se detectó glibenclamida en sangre de cordón de ningún recién nacido y solo encontró un 18% de falla terapéutica en el grupo tratado con glibenclamida. Reporto un porcentaje de éxito al tratamiento de 82% para glibenclamida y de 88% para insulina. Sin embargo demostró una notable ventaja, la gran reducción en los episodios de hipoglucemia materna en el grupo tratado con glibenclamida (2% comparado con el 20% en el grupo de insulina). ⁽²⁾

Posteriormente se publicaron 5 estudios retrospectivos comparativos de cohortes tratadas con glibenclamida e insulina. En ellos se ha estudiado a 504 pacientes del grupo de glibenclamida con resultados similares a los reportados por Langer. ⁽³⁾

Posterior ello se dio paso a múltiples publicaciones de estudios prospectivos aleatorizados bien controlados aunque con muestras de tamaño limitado, también encontraron efectividad similar a la reportada por Langer aunque en la mayoría de ellos comienzan a mencionar algunas desventajas como mayor incidencia de hipoglucemias al nacimiento, o

en algunos otros mayor incidencia de recién nacidos hipertróficos o macrosómicos como reportaron Conway D (4) y Carrie J (5) cada uno en sus publicaciones en el 2004. Ninguno otro hipoglucemiante oral del grupo de las sulfonilureas se ha recomendado para su uso en el embarazo porque todos logran pasar placenta debido a que poseen un peso molecular más bajo. ⁽³⁾

Existe otro fármaco de la familia de las biguanidas que ha sido objeto de estudio a lo largo de los años. A pesar de sus características bioquímicas la hacen permeable al paso a través de placenta, se parte de la premisa de que su mecanismo de acción no ocasiona hipoglucemias para investigar su seguridad en el feto. ⁽⁶⁾

Hay informes de cerca de 25 años del uso de metformina en mujeres con diabetes gestacional o diabetes tipo 2 y embarazo, con buenos resultados, aunque con una tasa de falla terapéutica que fluctúa entre un 30 a 50% las cuales han requerido tratamiento concomitante con insulina. La hipoglucemia no es un efecto adverso de las biguanidas porque no inducen producción endógena de insulina, solo mejoran la resistencia a la acción de la insulina en los tejidos. ⁽⁶⁾

Rowan en el 2007 publicó un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico de 457 pacientes documentando la eficacia y seguridad de metformina en comparación con insulina en diabetes gestacional (6). La metformina se administró a una dosis de 500mg hasta 2,500 mg diarios, 93% continuaron tratándose con metformina pero un 46% recibieron insulina de forma concomitante. Se concluye que metformina, como monoterapia o combinada con insulina, es un tratamiento seguro y efectivo. ⁽⁶⁾

En contraste al 46% que requirió insulina concomitante en el estudio Rowan, solo un 4% de mujeres en el estudio Langer con gliburida requirió insulina suplementaria.

Con estos estudios se aclaró que no existe efecto hipoglucemiante en el feto, solo quedaba en duda su potencial teratogénico, sin embargo surge un autor que manejaba pacientes con síndrome de ovario poliquístico en quienes el síndrome de resistencia a la insulina es muy frecuente y realizó un estudio experimental durante el primer trimestre, por ende en el periodo embriogénico que es crítico para que surja teratogenicidad y los

resultados fueron sorprendentes : Jakubowicz reporto una disminución significativa del porcentaje de pérdida embrionaria en el primer trimestre en mujeres en quienes se usó metformina en el momento de la concepción y durante el primer trimestre (8.8% vs. 41.9%, $P < 0.001$) y un mayor beneficio en su uso prolongado durante el embarazo con un significativa reducción de aparición de la diabetes gestacional en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Con excepción de un recién nacido con acondroplasia, Jakubowicz no reportó más efectos adversos neonatales en el grupo tratado con metformina (7). A pesar de que atraviesa la placenta no hay evidencias de efectos fetales adversos y se considera un fármaco clase B para su uso en el embarazo. ⁽⁸⁾

La revista médica chilena en el 2008 publica un metaanálisis basados en que se ha demostrado que la diabetes gestacional (DG) y la diabetes mellitus tipo 2 comparten una fisiopatología similar, que es posible plantear que glibenclamida o metformina serían una terapia segura, efectiva, de bajo costo y de fácil uso ambulatorio en gestantes con diabetes mellitus gestacional que no respondan a régimen dietético, necesitándose aún estudios clínicos metodológicamente bien estructurados que respondan definitivamente el rol que juegan estos hipoglicemiantes en el control metabólico de las pacientes diabéticas gestacionales. ⁽⁹⁾

En el 2010 Moore et al publica un estudio aleatorizado bien controlado comparando la eficacia de metformina contra glibenclamida como tratamiento de la diabetes gestacional en 149 pacientes reportando que los pacientes lograron un control glucémico adecuado sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Reportando sin embargo, un porcentaje de falla a tratamiento en el grupo de metformina del 34.7% y de 16.2% en el grupo de glibenclamida requiriendo cambio de tratamiento a terapia con insulina (p.01).

En este estudio, la tasa de fracaso de la metformina fue 2.1 veces más alta que la tasa de fracaso de glibenclamida cuando se utiliza en el tratamiento de la diabetes gestacional (95% intervalo de confianza 1.2 a 3.9). ⁽¹⁰⁾

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

En febrero del 2011 se publica una revisión de Cochrane donde reporta que se dispone de pocos estudios aleatorios que evalúen el uso de hipoglucemiantes orales en mujeres con diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus en el embarazo anterior que planifican un embarazo o en mujeres embarazadas con diabetes mellitus preexistente. Para guiar la práctica clínica, se requieren ensayos grandes que comparen cualquier combinación de agentes antidiabéticos orales, e insulina, que informen sobre los resultados de salud maternos e infantiles. ⁽¹¹⁾

En enero del 2012 Camelo Castillo y cols. publicó un estudio aleatorizado controlado realizado entre el año 2008 a 2010 donde se aleatorizaron al grupo de metformina 104 pacientes y 96 al de glibenclamida comparando los resultados se encontró mayor ganancia de peso en el grupo de glibenclamida (9.84 vs 7.78 kg). No hubo diferencia en la incidencia de cesárea, edad gestacional al nacimiento, productos grandes para la edad gestacional, hipoglicemia neonatal, ingresos a UCIN y muertes neonatales. Se encontró diferencia entre pesos de los recién nacidos (3196 vs 3387) y en los valores de glucemia neonatal a la hora y a las 3 horas, siendo menor el peso en el grupo tratado con metformina y mayor incidencia de hipoglucemia neonatal en el grupo de glibenclamida. ⁽¹²⁾

Las guías de práctica clínica de la sociedad canadiense de endocrinología en el 2013 hacen las siguientes sugerencias en relación al manejo de hipoglucemiantes orales en el embarazo: que la glibenclamida es una alternativa viable a la terapia insulínica. Y que el manejo con metformina solo debe ser una opción en quien rehusó al uso de insulina o glibenclamida siempre y cuando no se trate de una gestante en el primer trimestre de la gestación. ⁽¹³⁾

En agosto del 2013 ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) realiza las siguientes recomendaciones con un nivel de evidencia A: los hipoglucemiantes orales son igualmente efectivos que la insulina en el manejo de la diabetes gestacional y pueden ser apropiados como terapia de primera línea.

La FDA tiene catalogados a la metformina, glibeclamida y a la insulina como fármacos de clase B para su empleo durante la gestación. ⁽⁸⁾

En el 2014 se publica por Silva un estudio aleatorizado controlado de junio 2008 a septiembre del 2010, donde se estudiaron 200 gestantes, que se aleatorizaron para el uso de metformina (104) y glibenclamida (96) no se encontraron diferencias significativas entre edad materna, edad gestacional, IMC, niveles de glucosa en a CTG y control glicémico. Se encontraron diferencias entre ganancia de peso durante el embarazo de 7.7 vs 9.8 metformina y glibenclamida respectivamente. No se encontró diferencia en el porcentaje de cesáreas, edad gestacional al nacimiento, número de recién nacidos grandes para edad gestacional, hipoglucemia neonatal, ni ingresos a unidad de cuidados intensivos neonatales. Se encontraron diferencias en relación en peso al nacimiento 3193 vs 3987 respectivamente. En los valores de glucosa neonatal en la primera hora 59 vs 54 y valores de glicemia neonatal en la tercera hora 61 vs 55. ⁽¹⁴⁾

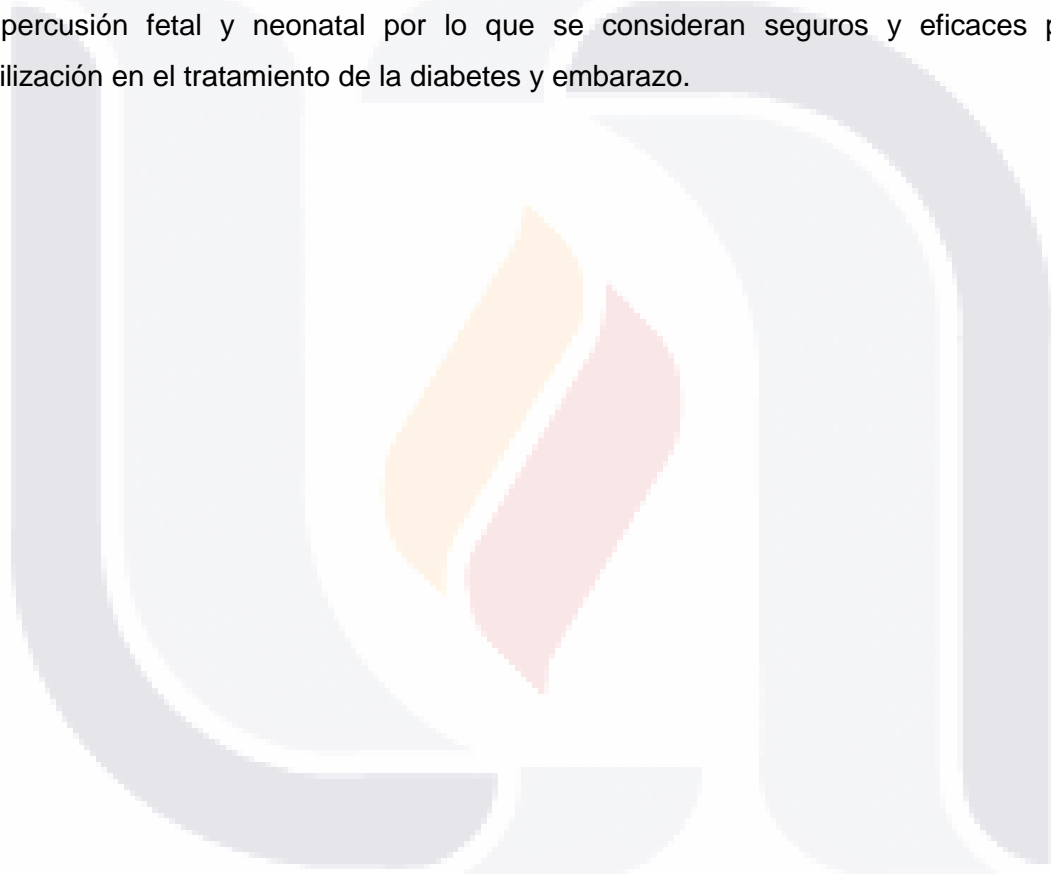
En el 2014 Buitrago M. y cols publica en la revista de ginecología y obstetricia de México un estudio retrospectivo, comparativo, analítico e integral efectuado en base a la revisión de metanálisis, revisiones sistemáticas, estudios clínicos controlados con asignación al azar y de cohorte, incluidos en las revisiones sistemáticas en las bases de datos: Pubmed, Ovid, Cochrane y ProQuest, entre diciembre de 2007 y diciembre de 2012. Se incluyeron 7 ensayos clínicos, 2 metanálisis, 2 revisiones sistemáticas, 3 estudios de cohorte y 1 estudio de análisis de costos. No se encontraron diferencias en desenlaces maternos de control glucémico, hipoglucemia materna, tasa de cesárea ni en los resultados perinatales de incidencia de malformaciones congénitas, peso al nacer, neonatos grandes para la edad gestacional, hipoglucemia neonatal. Los resultados de seguridad fueron similares. ⁽¹⁵⁾

En enero del 2015 Monserrat B y cols publican un metaanálisis en la revista British Medical Journal donde se eligieron 15 artículos incluyendo 2509 pacientes con diabetes gestacional que requirieron tratamiento farmacológico, se compraron metformina vs insulina, glibenclamida vs insulina, metformina vs glibenclamida. Se analizaron resultados maternos y fetales. Se encontraron diferencias significativas entre glibenclamida vs metformina el riesgo de ganancia de peso con un promedio de -2.06 kg, peso de nacimiento de -209 gr. El riesgo de macrosomía de 0.33, producto grande para la edad gestacional con un RR de 0.44. La falla del tratamiento fue más alta en el grupo tratado

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

con metformina que con glibenclamida. Se concluye que la glibenclamida muestra una eficacia y seguridad menores. ⁽¹⁶⁾

Hasta el año 2015 la bibliografía hace referencia a varios metaanálisis que comparan los resultados maternos y fetales entre los hipoglucemiantes orales y la insulina, la evidencia hasta el momento coincide en su mayoría con que la eficacia es equiparable al estándar de oro que hemos utilizado por décadas como única opción terapéutica durante la gestación además de haber demostrado resultados neonatales sin evidencia de repercusión fetal y neonatal por lo que se consideran seguros y eficaces para su utilización en el tratamiento de la diabetes y embarazo.



1.2 Marco conceptual

Diabetes Mellitus: enfermedad sistémica crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria, con participación de diversos factores ambientales, caracterizada por hiperglucemia crónica debida a deficiencia en la producción o acción de insulina, que afecta al metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas. ⁽¹⁴⁾

Diabetes tipo 2: Resistencia tisular a los efectos de la insulina para una concentración dada de glucosa en sangre, la producción de insulina por las células beta pancreáticas es insuficiente. ⁽¹⁴⁾

Diabetes gestacional: intolerancia a los carbohidratos de severidad variable que inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo y que puede o no desaparecer al concluir el mismo. ⁽¹⁵⁾

Glucemia: presencia y cantidad de glucosa en la sangre.

Control glucémico óptimo (durante la gestación): mantener los niveles de glicemia capilar preprandiales entre 60 y 95 mg/dl y durante el post prandio igual o menor de 120mg/dl.

Hiperglucemia: presencia de niveles altos de glucosa en la sangre. ⁽¹⁵⁾

Hipoglucemia: presencia de niveles bajos de glucosa en la sangre, que no son suficientes para el funcionamiento normal del cuerpo, igual o menor de 60mg/dl en la paciente gestante. ⁽¹⁵⁾

Hemoglobina glucosilada: prueba cuyo resultado refleja los niveles de glucemia durante los últimos 60-90 días, porcentaje de células rojas en la sangre que se han unido permanentemente con una molécula de glucosa, su valor normal se encuentra entre 4 y 6 %. ⁽¹⁹⁾

Mg/dl: medida de la cantidad de una sustancia en la sangre.

Preprandial: previo a comer, un término que se refiere a la actividad o al estado físico previo a comer. ⁽¹⁸⁾

Posprandial: después de comer, un término que se refiere a la actividad o al estado físico después de comer. ⁽¹⁸⁾

Índice ponderal: es un método para evaluar el grado de adiposidad y masa corporal del recién nacido en base a la talla y peso por medio de la siguiente fórmula:

Peso en gramos x 100/ Talla en cm³ ^(16,17).



1.3 Marco científico

1.3.1 Epidemiología

La transformación en el perfil epidemiológico en las últimas décadas ha condicionado un incremento notable en defunciones por enfermedades crónicas degenerativas, de este grupo la diabetes se considera actualmente un problema de salud pública por su incremento como causa directa o subyacente de mortalidad.

El 90% de los embarazos que cursan con diabetes son complicados por diabetes gestacional. La incidencia de diabetes gestacional a nivel mundial varía entre 1-14%. (8)

Dados los hábitos alimenticios y condiciones génicas y raciales, se supone una mayor incidencia en la población mexicana que varía entre 1.6-12% de todos los embarazos (15).

En el instituto nacional de perinatología (INPER) se reporta un 8.4% y el Instituto Mexicano del seguro social (IMSS) reporta 17.7 % de prevalencia.(15)

En el año 2013 se llevó a cabo un estudio de tesis en nuestro hospital donde se determinó una prevalencia del 5.1 %.(17)

1.3.1.2 Factores de riesgo para desarrollar diabetes

Edad mayor 25 años

Menor de 25 años más obesidad.

Índice de masa corporal mayor de 27

Pertener a un grupo étnico con mayor riesgo de diabetes tipo II

Antecedente de diabetes gestacional

Antecedentes de diabetes en familiares de primer grado

Antecedente de óbito, pérdida gestacional recurrente, productos macrosómicos

Mujeres con riesgo bajo: son aquellas que tienen menos de 25 años, normopeso, ausencia de antecedentes familiares de diabetes (familiares de primer grado), ausencia de antecedentes personales de alteraciones del metabolismo de la glucosa y que no pertenezcan a un grupo étnico de alto riesgo (8).

Mujeres con riesgo moderado: son aquellas que tienen 25 o más años de edad y ningún otro factor de riesgo (8).

Mujeres con riesgo alto: las que tienen uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad (IMC >30), glucosuria, antecedentes personales de diabetes gestacional, antecedentes familiares de diabetes en primer grado. Antecedente de óbito, producto macrosómico y aborto habitual (8).

1.3.3 Clasificaciones

En 1997 el comité de expertos en diagnóstico y clasificación de diabetes (ADA, ACOG, NDDG) publican una clasificación tomando en consideración los factores etiológicos de la patología incluyendo ya en un rubro independiente a la diabetes gestacional (18). En esta se evidencian dos hechos, el primero es que la diabetes constituye en realidad un síndrome clínico que puede obedecer a distintas causas, y el segundo es que existen tanto formas primarias, como secundarias de la enfermedad. Las formas primarias son las que no se relacionan con otra alteración, es decir, son el resultado de una susceptibilidad individual determinada genéticamente para expresar la enfermedad. Estas formas primarias corresponden a diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2.

Por primera vez se asigna un apartado específico como clase 4 para el proceso mórbido conocido como diabetes gestacional dándole así el lugar de una entidad patológica con un factor etiológico, un proceso de diagnóstico, tratamiento y un valor pronóstico distinto a las otras formas de diabetes. ⁽¹⁸⁾

A continuación se describe dicha clasificación:

1.3.1.1 Clasificación etiológica diabetes

I.- DIABETES TIPO 1

A) Autoinmune

B) Idiopática

II.- DIABETES TIPO 2

III.- DIABETES TIPO 3

A) Defectos genéticos de las células beta

- 1.- Cromosoma 12, HNF -1 alfa (antes MODY 3)
- 2.- Cromosoma 7, glucocinasa (antes MODY 2)
- 3.- Cromosoma 20, HNF-4-alfa (antes MODY 1)
- 4.- DNA mitocondrial
- 5.- Otros

B) Defectos genéticos de la acción de la insulina

- 1.- Resistencia a la insulina tipo A
- 2.- Leprechaunismo
- 3.- Síndrome de Rabson- Mendenhall
- 4.- Diabetes lipoatrófica
- 5.- Otros

C) Enfermedades del páncreas exocrino

- 1.- Pancreatitis
- 2.- Traumatismo, pancreatectomía.
- 3.- Neoplasias
- 4.- Fibrosis quística
- 5.- Hemocromatosis
- 6.- Pancreatopatía fibrocalculosa.
- 7.- Otros

D) Endocrinopatías

- 1.- Acromegalia
- 2.- Síndrome de Cushing
- 3.- Glaucoma
- 4.- Feocromocitoma
- 5.- Hipertiroidismo
- 6.- Somatostatinaoma

7.- Aldosteronoma

8.- Otros

E) Inducida por fármacos o sustancias químicas

1.- Vacor

2.- Pentamidina

3.- Ácido nicotínico

4.- Glucocorticoides

5.- Diazóxido

7.- Agonistas beta adrenérgicos

8.- Tiacidas

9.- Dillantin

10.- Interferón alfa

11.- Otros.

F) Infecciones

1.- Rubéola congénita

2.- Citomegalovirus

3.- Otros

G) Formas poco comunes de diabetes inmunológica

1.- Síndrome de hombre tieso

2.- Anticuerpos antireceptor de insulina.

3.- Otros

H) Otros síndromes genéticos asociados en ocasiones a la diabetes.

1.- Síndrome de Down

2.- Síndrome de Klinefelter

3.- Síndrome de Turner

4.- Síndrome de Wolfram

5.- Ataxia de Friedreich

6.- Corea de Huntington

7.- Síndrome de Lawrence- Moon Beida

- 8.- Distrofia miotónica
- 9.- Porfiria
- 10.- Síndrome de Prader-Willi
- 11.- Otros

1.3.3.2 Clasificación de diabetes gestacional

En cuanto a las formas propuestas para clasificar la diabetes asociada al embarazo, existe una clasificación tradicionalmente de acuerdo con lo propuesto por Priscila White a finales de los años 40s, la cual nos sirve también para realizar el pronóstico materno para la vida y la función (1). Ha sufrido diversas modificaciones y se basa en el tiempo de evolución de la enfermedad, así como en las anomalías anatómicas específicas existentes secundarias a la misma (daño a órgano blanco).

Tabla 1. Clasificación de White de diabetes y embarazo

Clase	Edad	Duración	Enf. vascular	Tratamiento
A1	Cualquiera	Cualquiera	No	Dieta
A2	Cualquiera	Cualquiera	No	Dieta e insulina
B	Mayor de 20a	Menor de 10 a	No	Insulina
C	10-19 años	10-19años	No	Insulina
D	Menor de 10 a	Mayor de 20 a	Retinopatía Bl	Insulina
F	Cualquiera	Cualquiera	Nefropatía	Insulina
R	Cualquiera	Cualquiera	Retinopatía Pr	Insulina
H	Cualquiera	Cualquiera	Cardiopatía	Insulina
T	Cualquiera	Cualquiera	Trasplante	Insulina

Otros dos sistemas de clasificación que se utilizaron fue la anatómica simplificada que propuesta por Pedowitz en 1964, reunió la clasificación de White en dos grupos:

- I.- El grupo favorable, que contenía pacientes sin evidencia de cambios vasculares, sin tomar en cuenta la edad de aparición o la duración de la enfermedad.
- II.- Desfavorable, que consistió en pacientes con cambios vasculares, también independiente de la edad de inicio o duración del proceso.⁽¹⁾

Para algunos autores es de mayor utilidad adoptar la clasificación de Freinkel porque en ella se establecen diferencias en la severidad del trastorno metabólico en base a los valores de glicemia de ayuno como factor de mayor pronóstico, clasificando dentro de la forma más leve a las pacientes con glicemia de ayuno dentro de parámetros normales y en base al grado de alteración se proponen el resto de las categorías como sigue:

Frenkel A1 glicemia de ayuno menor a 105 mg/dl

Frenkel A2 glicemia de ayuno entre 105-129 mg/dl

Frenkel B glicemia de ayuno mayor a 129mg/dl ⁽¹⁾

1.3.4 Fisiopatología

Hormonas pancreáticas en el embarazo. Insulina y las otras hormonas.

En las primeras semanas de gestación los niveles crecientes de estradiol y progesterona, estimulan las células beta del páncreas materno, de tal manera que existe hipertrofia de las mismas con niveles incrementados de insulina en la sangre materna como consecuencia de ello, por otra parte la producción de glucosa por el hígado disminuye (glucógenolisis) , así en etapas iniciales de la gestación se observa tendencia a la hipoglucemia, este fenómeno mediado por las hormonas maternas, ocurre mediante una compleja interacción entre las mismas, con el fin de incrementar el depósito de grasas (lipogénesis), disminuir el gasto energético y retrasar la depuración de la glucosa; al mismo tiempo que aumentan los requerimientos energéticos, también se incrementan las concentraciones de hormonas gluconeogénicas maternas, ello se refleja en la hipoglucemia descrita.

Conforme la gestación avanza, se elevan progresivamente los niveles de somatomotropina coriónica.

El cortisol tiene gran efecto diabetógeno y alcanza su pico máximo a la semana 26 de la gestación, la progesterona tiene propiedades antiinsulínicas y alcanza su máximo nivel a la semana 32. ⁽²⁾

Al elevarse las concentraciones de prolactina y cortisol, inicia una nueva etapa de resistencia a la insulina con gran tendencia a la lipólisis en ayuno para proporcionar energía sobre todo a la madre y reservar glucosa para el feto, en el post prandio hay dificultad para utilizar glucosa pese a las cantidades crecientes de insulina. ⁽²⁾

La resistencia a la insulina es una característica del embarazo, en diversos estudios se ha demostrado que la mujer embarazada secreta mayor cantidad de insulina, como respuesta a una carga de glucosa oral y se ha observado una disminución discreta en la tolerancia a los carbohidratos en comparación con la mujer no embarazada, lo que traduce una disminución en la sensibilidad a la insulina. ⁽²⁾

La diabetes gestacional se traduce en una incapacidad progresivamente severa del páncreas para producir insulina, en respuesta a una carga de glucosa y una reducción en la eficiencia de dicha hormona, es decir, una resistencia a su efecto en los tejidos periféricos. En la diabetes pregestacional la severidad de la enfermedad se relaciona directamente con el grado de disfunción de la célula beta pancreática. ⁽²⁾

1.3.4.1 Glucagon

Se ha examinado la respuesta del glucagon plasmático al ayuno breve y a la administración de glucosa oral durante el embarazo observándose una tendencia al incremento de glucagon plasmático en ayuno al final de la gestación, sin diferencias importantes entre las embarazadas normales y las diabéticas gestacionales, y se concluye que es poco probable que el glucagon pancreático tenga un papel principal en los efectos antiinsulínicos o en la diabetogenicidad de la gestación. ⁽²⁾

Tabla 2. Potencial diabetógeno de las hormonas en el embarazo

Hormona	Pico máximo en semanas	Potencial diabetógeno
Prolactina	10	Ligero
Estradiol	26	Muy ligero
HGC	26	Moderado
Cortisol	26	Muy fuerte
Progesterona	32	Pesado

1.3.4.2 Otros factores hormonales

Factor de necrosis tumoral

Es una citocina producida por: monocitos, macrófagos, células T, neutrófilos, fibroblastos y adipocitos. Se ha encontrado la correlación positiva entre el valor de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), el índice de masa corporal e hiperinsulinemia con seres humanos obesos. ⁽²⁾

Leptina

Es una hormona polipeptídica que se produce en el adipocito, puede inhibir la ingestión de alimentos y aumentar el gasto de energía al actuar sobre el hipotálamo. La concentración circulante de leptina se correlaciona con la concentración de insulina en ayuno y el porcentaje de grasa corporal que lo hace un marcador de obesidad y de síndrome de resistencia a la insulina. Se ha encontrado que las cifras de leptina en sangre de cordón tuvieron correlación positiva con el peso al nacer, el índice ponderal, la talla y la circunferencia cefálica. ⁽²⁾

Transportadores de glucosa.

La captación de glucosa estimulada por insulina en células ocurre a través de una familia de proteínas de membrana, vinculadas que comparten similitud significativa en su secuencia, denominadas GLUT 1, GLUT 4. La distribución tisular de esos transportadores de glucosa es especial El GLUT 4, transportador de glucosa sensible a insulina se expresa de manera exclusiva en músculo estriado, miocardio y tejido adiposo, en tanto que la expresión de GLUT 1 es relativamente baja en esos tejidos. ⁽²⁾

1.3.4.3 Efectos de la diabetes en el feto

Malformaciones fetales

El período de mayor riesgo es siete semanas antes de la concepción a las nueve semanas de amenorrea. Los defectos del corazón y los grandes vasos seguidos por los del tubo neural son los más comunes.

Se presentan en el 7.5 al 12% de los casos, 2-5 veces más comunes que en los hijos de madres no diabéticas. Etiología multifactorial: comienzo temprano de la enfermedad, hiper e hipoglucemia, hipercetonemia, alteraciones en el saco vitelino, vasculopatía materna. ⁽²⁾

Muerte fetal in útero

Se presenta del 1-3%, con mayor frecuencia en el tercer trimestre y más frecuente en productos macrosómicos. Se produce una hipoxia uterina con alteraciones en la liberación de oxígeno de los eritrocitos y el flujo sanguíneo placentario, así como una enfermedad vascular e hiperinsulinemia fetal. ⁽²⁾

Macrosomía.

La etiología se explica por la hipótesis de Pederson: la hiperglucemia materna lleva a hiperglucemia fetal, la que a su vez determina que el páncreas fetal produzca mayor cantidad de insulina, que estimula el crecimiento fetal in útero (2).

Restricción en el crecimiento intrauterino

Se asocia a condiciones que predisponen la insuficiencia uteroplacentaria y disminución transplacentaria de nutrientes. Es más frecuente en pacientes diabéticas pregestacionales con vasculopatía, clases D, F, H, R y T. Se pueden presentar complicaciones como: hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, encefalopatía hipoxia, hemoconcentración y enterocolitis necrotizante. ⁽²⁾

Hipoglucemia

Se observa en el 20 al 60% de los neonatos, se presenta cuando el nivel de glucosa es menor de 30mg/dl en un neonato de término y menos de 20mg/dl en un prematuro.

Los niveles elevados de insulina durante el embarazo permanecen después del parto, lo que ocasiona disminución de glucosa neonatal, e impiden la movilización de depósitos grasos y cetonas. ⁽²⁾

Por lo general es asintomática, pero puede manifestarse con temblores, apatía, palidez, apnea y cianosis, en neonatos a término y en preterminos con alteración neurológica ⁽²⁾.

1.3.4.4 Síndrome de distress respiratorio

Se presenta por la hiperglicemia fetal, la inhibición competitiva entre el cortisol y la insulina, la disminución en la producción de lecitina y de producción de surfactante pulmonar. ⁽²⁾

a) CUADRO CLINICO:

La sintomatología propia de la diabetes es poco manifiesta y se confunde fácilmente con los cambios clínicos propios de la gestación como son la poliuria, polidipsia y polifagia que sufre cualquier gestante sin que exista alguna alteración en su metabolismo, por lo que la enfermedad pasa inadvertida para la madre ^(18,19,20).

b) DIAGNÓSTICO:

El reconocimiento clínico de la diabetes es importante no sólo para la atención inmediata de la madre y el feto, sino también por el impacto para el binomio a largo plazo.

Existen pruebas de detección o escrutinio y pruebas diagnósticas, con criterios de realización e interpretación bien definidos para el diagnóstico de la diabetes gestacional.

Pruebas de escrutinio

I.- Historia clínica: la más temprana y simple prueba de detección oportuna es la elaboración de una historia clínica, y fue descrita por vez primera en la década de 1940 en términos de historia clínica y su utilidad se demostró en embarazos de pacientes con factores de riesgo, como antecedentes familiares, la presencia de glucosuria durante el embarazo y una prueba de tolerancia a la glucosa anormal, tenían mayor riesgo de mortalidad perinatal, con el paso de los años se fueron agregando otros factores como, hijo previo macrosómico, antecedente de diabetes gestacional, edad materna mayor a 25 años, peso pregestacional mayor 67.5kg, óbito previo, etc. ⁽²²⁾.

II.-Tamiz metabólico

Antes de 1994, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia recomendaba hacer una prueba de tamizaje con carga de 50 gr a todas las mujeres de más de 30 años y a las más jóvenes con factores de riesgo ⁽²⁾.

Recientemente el comité de expertos sobre diagnóstico y clasificación de diabetes y la Sociedad Americana de Diabetes, creen que no es necesario el tamizaje de forma universal en aquellas mujeres que cumplan con los siguientes criterios:

- 1.- Menores de 25 años
- 2.- Sin sobrepeso
- 3.- Sin antecedentes de diabetes en familiares de primer grado.
- 4.- No pertenezcan a grupos étnicos americanos, latinos, asiáticos, o afro americanos.

Por otra parte el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos considera conveniente realizan el tamizaje de manera universal, considerando la carga génica y los hábitos alimenticios con los que cuenta la población mexicana debe considerarse una prueba universal para nuestras pacientes ⁽²⁾.

Requisitos de la prueba

Se recomienda su realización a toda embarazada que se encuentre entre la semana 24 y 28 de la gestación para una mayor sensibilidad del estudio.

No es necesario el ayuno, ni una hora específica para la determinación de la glicemia poscarga, no requiere de preparación, se necesita la integridad de la vía enteral para la adecuada absorción de la carga. No requiere de proceso de preparación alguna (2).

Metodología

Ingesta de 50gr de glucosa anhidra disuelta en 200ml de agua potable, y toma de glicemia venosa central a la hora poscarga.

Interpretación de la prueba.

Originalmente O`Sullivan y colaboradores valoraron la prueba de 50gr con un umbral de 140 mg/dl. Realizado en sangre venosa entera y con técnica de Nelson Somogy con una sensibilidad de 80% y especificidad de 90% Dos importantes estudios han demostrado que un 10% de las pacientes con diabetes gestacional presentan cifras entre 130 y 139 mg/dl en plasma, de tal manera que si se elige el umbral para tamiz de 130mg/dl propuesto por Carpenter y Counstant se logrará un incremento en la sensibilidad en un 10% con el costo de incrementar el número de curvas diagnósticas a realizar de 14% a 23% de la población (2).

140mg dl sensibilidad 80%, especificidad 90%

130mg dl sensibilidad 90%, especificidad 85%

Cotidianamente suele determinarse en conjunto con el tamiz una glicemia en ayuno que según los criterios de Carpenter y Counstant se fijó en un umbral menor de 95mg/dl. La prueba se interpreta como anormal o alterada en caso de que se encuentre uno o ambos valores iguales o mayores a 95mg para el basal y de 130 mg para la hora post carga y en cuyo caso se procede a realizar prueba diagnóstica.

Aun cuando se reconoce que la prueba tamiz no es diagnóstica existe un punto de controversia, el cual se basa en la situación especial de que los dos valores del tamiz, tanto ayuno como post carga se encuentren alterados hasta alcanzar los rangos de anormalidad de la curva de tolerancia a la glucosa según los criterios de Carpenter y Couston en la cifra basal y la de la primera hora post carga; es decir el valor en ayuno mayor o igual a 95mg/dl y 180mg/dl a la hora, se pudiera conceder un valor diagnóstico al tamiz, considerando que la carga de 50gr administrada en este es menor a la de 100 gramos suministrada en la curva y sin dieta de preparación a la paciente ⁽²⁾.

Prueba diagnóstica

Curva de tolerancia a la glucosa

Tiene por objeto establecer la capacidad de respuesta del sistema endocrino para manejar una dosis fija de glucosa, administrada por vía oral en condiciones estándar.

La prueba de tolerancia a la glucosa es una prueba que permite establecer la respuesta insulínica frente a un estímulo fisiológico inducido por la administración oral de glucosa. El sustento fisiológico de la prueba se basa en que en condiciones normales la absorción de glucosa en el intestino, desencadena liberación de insulina pancreática en cantidad suficiente para cubrir las necesidades de la hormona y lograr normalización de los valores de glicemia tras cierto plazo mediante una utilización adecuada de glucosa en los tejidos. En sujetos normales rara vez sobrepasa los 150 mg/dl, y las cifras se recobran generalmente antes de las dos horas ⁽²⁾.

Requisitos:

Para este tipo de curvas se requiere preparación 72 horas previas al estudio con una dieta de 150gr de carbohidratos, se debe contar con ayuno de 8 a 14 horas, realizarse entre las 7 y 9 am, por los pulsos que presentan las hormonas del embarazo, debe de realizarse la actividad física normal en los días previos, se debe identificar patología agregada que modifique la curva como: acromegalia, síndrome de Cushing, insuficiencia renal y cirrosis hepática, descartar foco infeccioso, evitar ingesta de medicamentos que alteren la prueba. Durante el estudio la paciente debe estar en reposo, sentada, sin fumar, ni ingerir café ⁽²⁾.

Metodología:

Se usa una carga de glucosa anhidra sintética de 100 gr la concentración del líquido no debe sobrepasar de 25gr por 100ml pues la absorción de glucosa es de tipo isotónico.

Se obtiene sangre venosa en ayuno, a la hora, dos y tres horas posteriores a la carga de glucosa anhidra. Las muestras deben ser procesadas con técnica enzimática en un lapso no mayor de 4 horas.

Los criterios de interpretación más utilizados, en la actualidad son los siguientes:

	O Sullivan	Carpenter y Coustonant	ADA	
Tabla 3. Criterios de interpretación más utilizados				
Ayuno	105 mg/ dl	95 mg/ dl	95	92
1 hora	190 mg/dl	180 mg/dl	180	180
2 horas	165 mg/dl	155mg/dl	155	153
3horas	145 mg/dl	140 mg/ dl	140	

Con uno de los valores alterados se concluye intolerancia a carbohidratos cualquiera que este sea.

Si se encuentran dos o más valores alterados se realiza el diagnostico diabetes gestacional. Recientemente la ADA adoptó como una alternativa viable la adopción de los criterios de interpretación propuestos por la Sociedad internacional de grupos de estudio de la diabetes en el embarazo (IADPSG) que se establecieron desde los resultados publicados en el estudio HAPO en el año 2012 que tienen un punto de corte más bajo en función de valores establecidos

1.3.4.3 Reclasificación de diabetes en el puerperio

De manera tradicional desde la reunión del comité de expertos en 1997 se llegó a un consenso de dar vigilancia y evaluación al estado metabólico de la paciente posterior al evento obstétrico realizando una curva de tolerancia a la glucosa oral hasta luego de 6 semanas posterior a la resolución del embarazo. Con una dieta de preparación fija en un

consumo de 150gr de carbohidratos 72 horas previas al estudio, los requisitos son los mismos que se solicitan en la curva de pacientes embarazadas y la carga que se administra es de 75gr realizándose mediciones de glicemia sérica en ayuno y a las 2 horas. La curva se interpretara bajo los sigo criterios: ⁽²⁾.

Tabla 4. Interpretación de la curva bajo criterios en la tabla

	Ayuno	2 horas post carga
Diabetes mellitus	Mayor de 126	Mayor de 200
Anormalidad de glicemia en ayuno	Mayor de 110 y menor de 126	
Intolerancia a la glucosa		Mayor de 140 y menor de 200
Normal	Menor de 110	Menor de 140

Sin embargo en la reunión del comité de expertos realizada en 2009 se propuso para optimizar tiempo y efectividad en la intervención médica el realizar una curva de iguales características pero durante el puerperio inmediato, es decir dentro de las primeras 24 horas de que se resolvió el evento obstétrico, claro sin cubrir con el requisito del proceso de preparación y con distintos criterios para su interpretación, en este caso también se administra una carga de 75 gramos de glucosa anhidra y solo se realizan determinaciones de glicemia central a ayuno y a las 2 hrs post carga, se diagnostica diabetes tipo II en caso de un valor de ayuno igual o mayor a 126 mg y a las 2 hrs de postcarga mayor o igual a 200 mg, cualquier otro resultado no es concluyente y se reserva a la paciente para repetir curva de final de puerperio. ⁽²⁾.

c) TRATAMIENTO DE LA DIABETES Y EMBARAZO

I.- Tratamiento dietético:

El pilar principal del manejo es el tratamiento dietético, tanto para la diabetes pre gestacional como para la de instalación en el embarazo, se sabe que el grueso de la población de pacientes con diabetes gestacional logra un control óptimo de sus glicemias únicamente con el plan dietético y solo un 20% amerita tratamiento insulínico ⁽²⁾.

Para fines prácticos la paciente con diagnóstico de intolerancia a carbohidratos recibe las mismas medidas terapéuticas que la diabética gestacional, debido a que ante la falta de tratamiento adecuado, los resultados perinatales adversos se presentan en la misma proporción que en la población de diabéticas ⁽²⁾.

La dieta debe observar los siguientes objetivos:

Favorecer el peso adecuado de la madre, mantener el crecimiento fetal adecuado y finalmente mantener niveles estables de glicemia en el binomio durante las 24 horas al día con el fin de disminuir las complicaciones tanto maternas como fetales ⁽²⁾.

Las metas terapéuticas se han fijado en un nivel de glicemia a las 2 horas de postprandio, que no sobrepasen los 120 mg/dl debido a que aun cuando no se manifieste sintomatología materna, estos valores persistentes son suficientes para producir daño en el embrión, feto o recién nacido.

La meta en los valores preprandiales se han fijado en 60- 95 mg/dl.

También es necesario que la paciente no curse con ayunos prolongados para evitar las hipoglucemias que inducen una morbilidad muy importante para el feto, por lo que la distribución en los horarios de cada ración también juega un papel fundamental ⁽²⁾.

El incremento ponderal durante la gestación refleja el crecimiento de tejidos tanto maternos como fetales. Las recomendaciones dietéticas dependerán del rango del peso materno antes del embarazo o bien del índice de masa corporal IMC.

La OMS estima que el costo energético total del embarazo es de 83000 calorías con incremento ponderal medio de 13.2 kg.

Para conservar el aumento de peso cerca de lo ideal respecto al índice de masa corporal antes del embarazo, durante la gestación se espera que la mujer con IMC normal gane de 11.5 a 16 kg, y aquellas con bajo IMC ganen de 12.5 a 18 kg, mientras que las que tienen sobrepeso, ganen de 7 a 11 kg ⁽²⁾.

Calculo de dieta

Existen gran variedad de esquemas para el cálculo de dieta y sus fracciones. La dieta se instala una vez realizado el diagnóstico de diabetes o intolerancia a los carbohidratos como primera medida. Existen diferentes esquemas de cálculo adecuado para el consumo total de calorías en la paciente gestante y diabetes, casi todas ellas en base al IMC al momento del diagnóstico con un reajuste en base a los requerimientos extra para cada edad gestacional. Se describe aquí uno de los esquemas propuestos y que es el de elección y uso cotidiano en algunos hospitales de nuestro país ⁽²⁾.

Requerimientos calóricos de acuerdo a IMC:

IMC	calorías recomendadas (por kg de peso ideal)
Bajo: IMC<19.8	35 cal
Medio: IMC 19.8-25	30 cal
Alto: IMC >25	25 cal

Una vez que se ubica el IMC como normal, bajo o alto, se asignan calorías por Kg de peso ideal y no real para evitar el favorecer y perpetuar un estado de malnutrición.

Se incrementan 300 calorías por trimestre a partir del segundo trimestre, se fracciona el total de las calorías en quintos con dos colaciones que corresponden cada una al 10% de las calorías totales, y se asigna el resto de las calorías de la siguiente forma: 2/5 en el desayuno, 1/5 en la comida y 2/5 en la cena, con intervalo máximo de ayuno de 8 horas entre la segunda colación y el desayuno, se realizan modificaciones horarias o calóricas de acuerdo a la actividad física de la paciente y al comportamiento metabólico que presente ⁽²⁾.

Se recomienda que el total de calorías se fraccione en 50-60 de carbohidratos de preferencia complejos en gran proporción y altos en contenido de fibra. El 20% de calorías diarias se reserva a proteínas y 30% a grasas de preferencia de origen vegetal, para evitar la elevación de colesterol.

Se adiciona a la dieta un suministro de 30 gr de fibra, 30 minutos previos a los alimentos principales, la cual tiene por función lo siguiente: las solubles, poseen efecto metabólico, reducen la glicemia post prandial, disminuyen las LDL y mejoran la sensibilidad a la insulina. Las insolubles, aumentan el bolo fecal.

Se aconseja nunca administrar menos de 1500 calorías en ninguna etapa del embarazo, ya que es el mínimo requerimiento de ingesta calórica para mantener las necesidades energéticas de la gestación ⁽²⁾.

II.- Tratamiento farmacológico

Insulina

Las células beta de los islotes pancreáticos sintetizan insulina a partir de un precursor polipéptico llamado preproinsulina y se produce la conversión en el complejo de Golgi de las células beta y continúa en los gránulos secretores. La secreción de insulinas es un proceso regulado de manera estrecha para proporcionar concentraciones estrechas de glucosa en sangre tanto en ayuno como en la alimentación ⁽²⁾.

La glucosa es el principal estímulo para la secreción de insulina. La insulina circula en la sangre como monómero libre y su volumen de distribución se aproxima al volumen de líquido extracelular, la vida media en plasma es de unos 5-6 minutos, la insulina se desintegra parcialmente en hígado, riñones y músculo. Alrededor de 50% de la insulina que llega al hígado por medio de la vena porta se destruye y nunca llega a la circulación general. La insulina se filtra en los glomérulos renales y se reabsorbe en los túbulos lo que también la desintegra, los tejidos periféricos como las grasas también la desactivan aunque en mínima cantidad ⁽²⁾.

Ha sido la terapéutica en tratamiento de primera elección por muchos años debido a que se sabe la molécula no logra atravesar placenta ni entrar por lo tanto al territorio fetal, por lo que no se esperan efectos indeseables directos en el feto, demostrando a través de los años su plena eficacia y seguridad en el tratamiento de la diabetes y embarazo en todas sus formas, cuando se ha presentado falla al tratamiento dietético.

El objetivo principal del tratamiento con insulina es simular la secreción plasmática normal ante el estímulo de ingesta de alimentos, y lograr mantener euglucemia durante las 24 horas del día ⁽²⁾.

Mecanismos de acción.

1. Acciones celulares: los tejidos blancos de importancia para regulación de la homeostasia de glucosa por la insulina son hígado, músculo y grasa. La insulina es la hormona primaria que se encarga de realizar la captación, utilización y almacenamiento de nutrientes celulares. Las acciones anabólicas incluyen el uso y almacenamiento intracelulares de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, en tanto que bloquea procesos catabólicos como la desintegración de glucógeno, grasa y proteína ⁽²⁾.

Tabla 5. Efectos hipoglucemiantes de la insulina

Hígado	Músculo	Tejido adiposo
Inhibe la producción hepática de glucosa (disminuye la gluconeogénesis y glucogenólisis)	Estimula la captación de glucosa	Estimula la captación de glucosa (la cantidad es pequeña en comparación con el músculo)
Estimula la captación hepática de glucosa	Bloquea el flujo de reprecusores de glucogenos hacia el hígado (p. ej., alanina, lactato y piruvato)	Inhibe el flujo de precursor gluconeógeno hacia el hígado (glicerol), y reduce el sustrato de energía para la gluconeogénesis hepáticas (ácidos grasos no esterificados).

El requerimiento diario de insulina puede dividirse en necesidades basales y posprandiales. La dosis basal suprime la producción hepática de glucosa; por lo general es de 40 a 60 % de la dosis diaria. La dosis que se requiere para el manejo de nutrientes después de las comidas regularmente se administra antes de estas últimas. La insulina a menudo se ha administrado con una dosis diaria única a base de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

una insulina de acción intermedia, sola o en combinación con insulina regular. Esto rara vez basta para alcanzar la euglucemia verdadera y en vista de las pruebas obtenidas en el Diabetes Control and Complications Trial de que la hiperglucemia es el principal determinante de las complicaciones a largo plazo de la diabetes, para alcanzar este objetivo se utilizan regímenes más complejos que incluyen combinaciones de insulina de acción intermedia o prolongada con insulina regular. ⁽²⁾

Se describen varios regímenes de dosificación que se utilizan con frecuencia, en los que se emplean mezclas de insulina en dos o tres inyecciones diarias (Le Roith y col., 2000)¹⁹. El régimen que se utiliza más a menudo es el llamado mixto dividido, que comprende la inyección antes del desayuno y antes de la cena, de una mezcla de insulinas regular y de acción intermedia. Cuando la dosis de NPH o lenta antes de la cena no basta para controlar la hiperglucemia durante toda la noche, la dosis vespertina puede dividirse en una dosis de insulina regular antes de la cena, seguida por NPH o lenta al acostarse ⁽²⁾.

Los individuos tanto normales como diabéticos muestran incremento del requerimiento de insulina temprano por la mañana; esto se ha denominado fenómeno del amanecer (Blackard y col. 1989) y confiere importancia extrema a la cinética y cronología de la dosis vespertina de insulina ⁽²⁾.

Un régimen alternativo que está alcanzando uso difundido comprende inyecciones diarias múltiples que constan de administración basal de una insulina de acción intermedia o prolongada (antes del desayuno o de la hora de acostarse o ambos) o inyecciones preprandiales de una insulina de acción breve. Este régimen de dosificación es muy similar al tipo de administración de insulina que se logra con una bomba de administración subcutánea, salvo porque con una bomba es posible controlar y variar la tasa basal de administración de insulina con mayor precisión.

La dosis exacta de insulina se elige mediante vigilancia cuidadosa de las metas terapéuticas. Este método se facilita mediante el uso de monitores de glucosa y mediciones de las cifras de la hemoglobina glucosilada. Es necesario ejercer especial cuidado en presencia de otras enfermedades subyacentes, deficiencia de otros sistemas

endocrinos (insuficiencia adrenocortical e hipofisiaria) o resistencia sustancial a la insulina (2).

La aplicación de insulina debe seguir a la falla del tratamiento solo con el régimen alimenticio y ajustarse de acuerdo al control metabólico. Se utilizan insulinas lo menos antigénicas durante la gestación, preferentemente humana.

Su uso se debe apegar a un monitoreo previo de glucometrías pre y post prandiales a los principales alimentos y a las 2 am, para evaluar los requerimientos de cada 24 hrs, para cada paciente de forma individual, así como la determinación con tiras reactivas de cetonuria durante el tiempo de monitoreo, supervisión de la cantidad de calorías ingeridas, y del tipo de carbohidratos utilizados en la preparación de las dietas (2).

Dosificación de insulina

1.- Se aplica el siguiente esquema de insulina de acción rápida de acuerdo a requerimientos según glucometrias capilares:

- 120-150 mg dl.....2 UI
- 151-200 mg dl.....4 UI
- 201-250 mg dl.....6 UI
- 251 o más.....8UI

2.-Se cuantifican los requerimientos promedio de insulina de acción rápida en 24 horas para la obtener la cifra necesaria de la hormona en 24 hrs.

3.-Del requerimiento total obtenido se inicia un esquema basal dividido en dos dosis al día, administrando solo el 50% del total de la insulina de acción rápida requerida, ya que el esquema de base se calcula utilizando insulina de acción intermedia (tiempo de acción más prolongado) en combinación con insulina rápida de así requerirse y fraccionándola en las dos dosis mencionadas bajo el siguiente método de inicio: (26)

Dosis matutina 2/3 NPH
1/3 rápida

Dosis vespertina 1/2 NPH
1/2 rápida

4.- Se realizan ajustes de acuerdo a la observación obtenida de 24-48 horas de monitoreo de glucometrías y cetonurias, considerando inicio de acción, efecto máximo y duración. ⁽²⁾.

Tabla 6. Insulinas más usadas

Tipo	Vía	Inicio de acción	Efecto máx.	Duración
Acción rápida	Subcutánea	30 minutos	1-3 horas	5-8 horas
Acción ultrarrápida	Subcutánea	5 minutos	15 minutos	30 minutos
NPH	Subcutánea	60 minutos	2-8 horas	18-20 horas

5.- Finalmente se debe contemplar las variables que modifican la absorción subcutánea de la insulina, como: sitio de aplicación, debe ser rotatorio, abdomen, adecuada temperatura y vascularidad en el sitio de inyección ⁽²⁾.

Hipoglucemiantes orales

Son un conjunto heterogéneo de drogas que se caracterizan por producir una disminución de los niveles de glucemia luego de su administración por vía oral ⁽²⁾.

Sulfonilureas

Se descubrieron de manera accidental por Janbon y cols en animales de experimentación ya que notaron que algunas sulfonamidas causaban hipoglucemia. Esas observaciones pronto se extendieron y la carbutamida se convirtió en la primera útil en clínica para terapéutica de diabetes, más tarde se abandonó su uso debido a acciones adversas pero condujo a la creación de la clase entera de sulfonilureas y desde esa época unos 20 compuestos de esta clase han estado en uso en todo el mundo ⁽²⁰⁾.

Las sulfonilureas se dividen en 2 grupos de generaciones: el primer grupo incluye tolbutamida, acetohexamida, tolasamida y clorpropramida. El segundo grupo o generación incluye gliburida (glibenclamida) glipizida, glimiperida y gliclazida, que son muchos más potentes que los fármacos tempranos⁽²⁰⁾.

Glibenclamida: pertenece al grupo de las sulfonilureas, el mecanismo de acción de estas drogas comprende efectos pancreáticos y extrapancreáticos⁽²⁰⁾.

Los primeros incluyen un aumento de la estimulación a las células B del páncreas para la liberación de insulina, este efecto se produce por un bloqueo de la bomba K-ATP así lo que se traduce en una despolarización prolongada de la membrana celular, con el consiguiente ingreso de calcio extracelular provocando la liberación de la insulina de los gránulos secretorios hacia el torrente sanguíneo⁽²⁰⁾.

Los efectos extrapancreáticos comprenden fundamentalmente aumento de los receptores de insulina en los monocitos, eritrocitos y adipocitos, aumentan el efecto de la insulina y el número de transportadores para dicha hormona, producen inhibición de la gluconeogénesis hepática y el aumento de la glucosa a nivel periférico.

También puede incrementar las cifras de insulina al reducir la depuración de la hormona en el hígado, además estimula la liberación de somatostatina y puede disminuir un poco la producción de glucagón⁽²⁰⁾.

Su absorción se altera por la presencia de alimentos en el tubo digestivo, por lo cual se recomienda administrarla 30 minutos antes de los alimentos. Circulan unidas en forma variable (70-99%) a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Si bien su vida media fluctúa entre 3 y 5 horas, sus efectos hipoglicemiantes quedan manifiestos entre 12 y 24 horas, y no está clara la razón de dicha discrepancia (28). Se metaboliza en el hígado y los metabolitos se excretan en la orina. La dosis recomendada es iniciar la administración de 5 mg vía oral cada 24 hrs por la mañana, con incrementos posteriores de una segunda dosis de 5 mg por la noche y así sucesivamente de 5 mg en

5 mg hasta una dosis tope de 20 mg, siempre administrándose de 30-60 minutos antes de los alimentos ⁽²⁰⁾.

Biguanidas

A principios de este siglo se encontró una planta *Galega officinalis* que se utilizó para tratar diabetes en Europa en la época medieval contiene guanidina, la cual posee propiedades hipoglucemiantes, pero es demasiado toxica para usos clínicos. Durante el decenio de 1920 se investigó la utilización de biguanidas en la diabetes, pero estas quedaron eclipsadas por el descubrimiento de la insulina. Poco después de la introducción de las sulfonilureas, quedaron disponibles las primeras biguanidas para uso clínico. La metformina y la fenformina se introdujeron en 1957, y la buformina, en 1958. Aun así, la fenformina, medicamento primario de este grupo quedo fuera del mercado en Estados Unidos y Europa en la década de 1970, debido a un incremento en la frecuencia de acidosis láctica vinculada con su uso. La metformina solo rara vez ha mostrado vínculo con ese tipo de complicación y sin efectos adversos importantes, se ha utilizado ampliamente en Europa y Canadá, y en 1995 se aprobó para usarse en Estados Unidos ⁽²⁰⁾.

Metformina: es una biguanida con un peso molecular de 105 Kd que puede atravesar la placenta. La metformina es un antihiperlipémico, no un hipoglucemiante (Bailey 1992) ⁽¹⁶⁾. No causa liberación de insulina a partir del páncreas ni produce hipoglucemia, incluso a dosis altas. La metformina no posee acciones importantes sobre la secreción de glucagón, cortisol, hormona del crecimiento o somatostatina. Disminuye las concentraciones de glucosa de manera primaria al aminorar la producción hepática de glucosa y aumentar la acción de la insulina en el músculo y grasa, a través de vías anaeróbicas por inhibición de enzimas oxidativas y este aumento de la glucólisis anaeróbica, ocurre con la consiguiente elevación de alanina, glicerol y ácido láctico también puede disminuir la glucosa plasmática al reducir la absorción de glucosa desde el intestino, pero no se ha demostrado que este efecto tenga importancia clínica. Por otro lado se menciona que la metformina incrementa la acción fibrinolítica mediante la disminución en los niveles plasmáticos del activado plasminógeno inhibidor I, lo que beneficiaría en la microcirculación por una disminución de adhesividad

plaquetaria. La metformina no favorece el aumento de peso y puede reducir los triglicéridos plasmáticos en un 15 a 20%. Puede administrarse en combinación con sulfonilureas o insulina ⁽²⁰⁾.

Su vida media es 1.3 a 4.5 horas, la droga no se une a las proteínas plasmáticas y se excreta por la orina. Dentro de los efectos adversos los más frecuentes son de tipo gastrointestinal, que incluyen diarrea, náuseas, vómitos, anorexia y sabor metálico, el efecto adverso de mayor riesgo es la acidosis láctica. La dosis diaria máxima recomendada de metformina es de 2.5 gramos, divididos en tres dosis con las comidas ⁽²⁰⁾.

Vigilancia materna

La vigilancia prenatal será minuciosa con valoración integral de patología agregada y factores de riesgo asociados, desde el momento del diagnóstico se realiza monitoreo metabólico, adiestramiento dietético, así como realización de exámenes de laboratorio y gabinete, que manifiesten la aparición de enfermedades secundarias a daño en la micro y macrocirculación ⁽²⁾

Momento del diagnóstico:

- Monitoreo metabólico.
- Adiestramiento dietético.
- Hb A1c
- Estudios básicos
- Valoración de función renal.
- Cultivos
- Ultrasonido

Primer trimestre

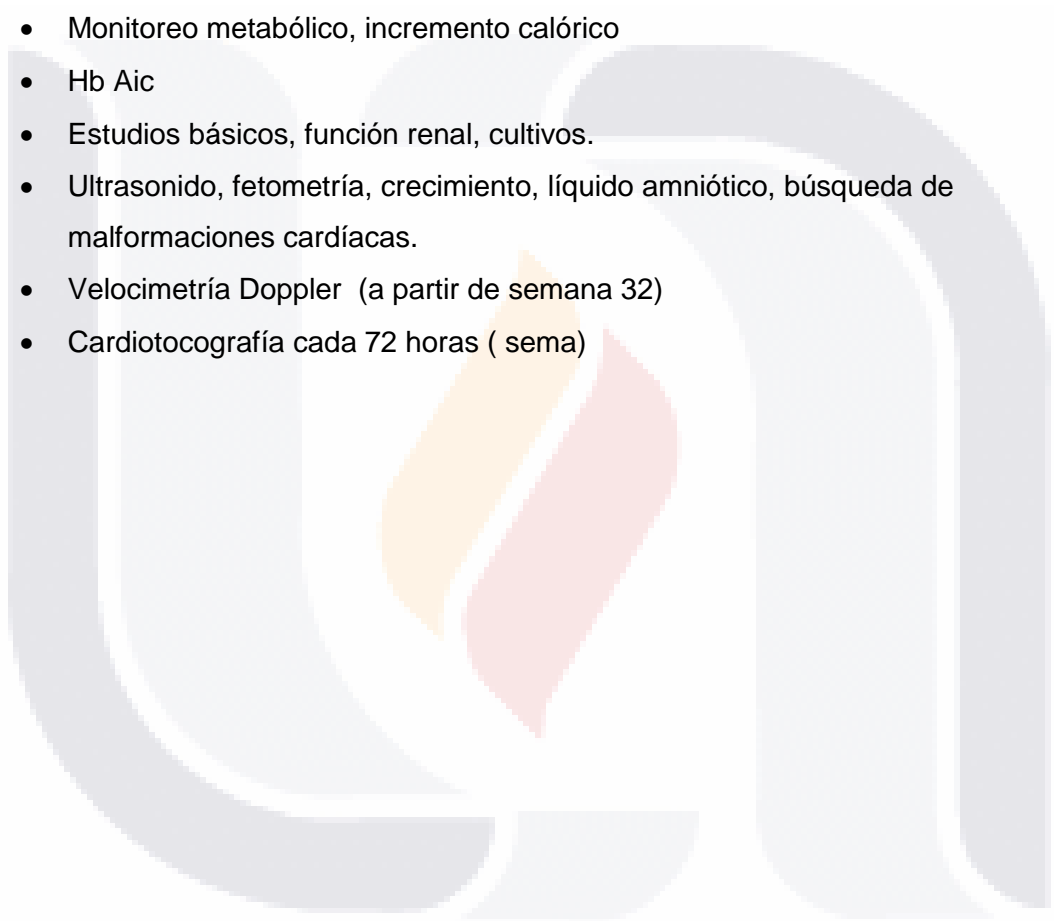
- Monitoreo metabólico
- Ultrasonido
- Hb A1c

Segundo trimestre

- Monitoreo metabólico, incremento calórico.
- Hb A1c
- Estudios básicos, función renal, cultivos.
- Ultrasonido, marcadores de USG, fetometría, líquido amniótico.

Tercer trimestre

- Monitoreo metabólico, incremento calórico
- Hb A1c
- Estudios básicos, función renal, cultivos.
- Ultrasonido, fetometría, crecimiento, líquido amniótico, búsqueda de malformaciones cardíacas.
- Velocimetría Doppler (a partir de semana 32)
- Cardiotocografía cada 72 horas (sema)



CAPÍTULO II. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

2.1 Planteamiento del problema

El Hospital de la Mujer del Estado de Aguascalientes es el hospital de Ginecología y Obstetricia de referencia en nuestro estado y en la región de influencia comprendida por zonas aledañas de los estados de San Luis Potosí, Zacatecas y Jalisco. Atendiendo a toda la población que lo requiera, principalmente la no derechohabiente, además de derechohabientes de instituciones como IMSS e ISSSTE.

El servicio de embarazo de alto riesgo, se fundó en el año 2005 ante la necesidad de ofrecer una adecuada atención a todos los embarazos de alto riesgo. Funge por lo tanto como un centro de referencia de las pacientes con embarazos asociados a complicaciones tanto de origen materno como fetal de diversas características y en muchas ocasiones coexistiendo de forma simultánea varias de ellas durante la misma gestación. El servicio de embarazo de alto riesgo se encarga de la captura de estas pacientes con embarazos de alto riesgo, realizando el seguimiento y vigilancia prenatal integral, así como de las medidas terapéuticas que amerite cada caso en particular, y de la resolución del embarazo por la vía más adecuada.

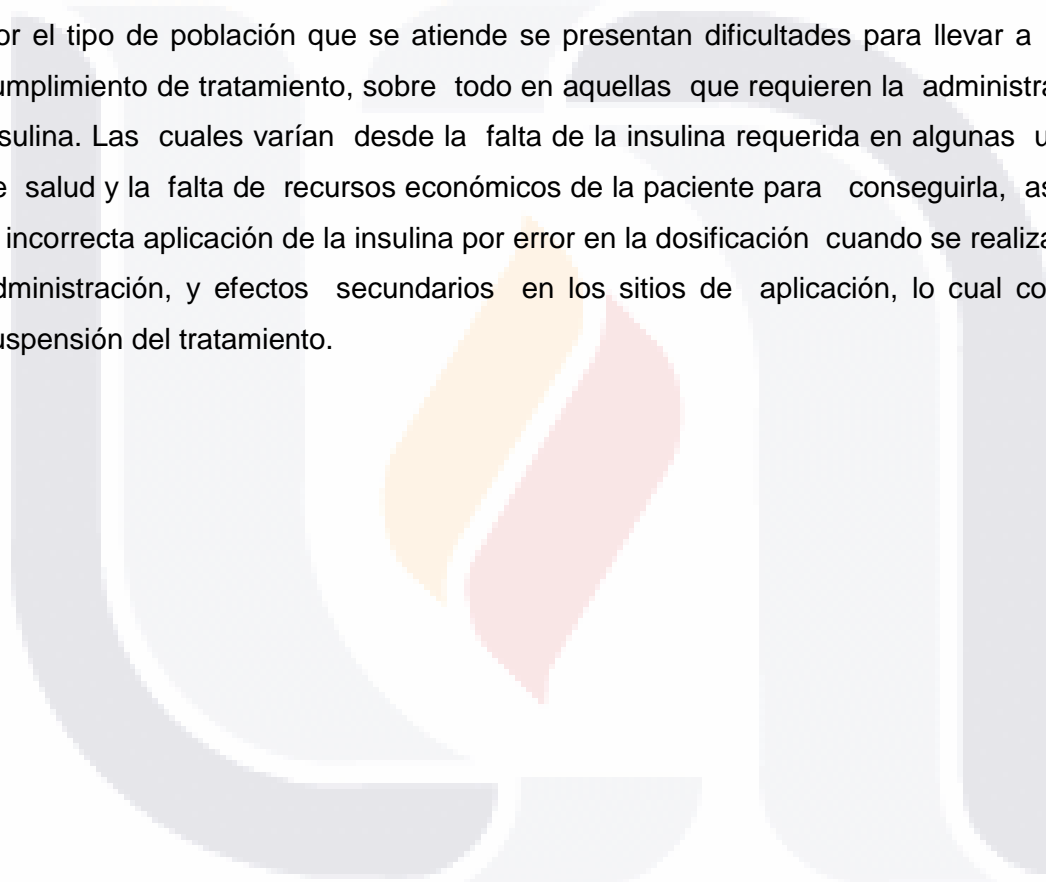
La diabetes gestacional, intolerancia a los carbohidratos y la diabetes mellitus tipo 2 se encuentran dentro de las principales patologías maternas que complican la gestación las cuales frecuentemente repercuten de manera importante en la evolución de la gestación, todo ello ha hecho necesario e indispensable hacer uso de recursos diagnósticos y terapéuticos de alta tecnología que permitan mejorar hasta donde sea posible los resultados perinatales, así como disminuir al máximo la incidencia de complicaciones neonatales, y aún más del riesgo de complicaciones o secuelas a corto o a largo plazo en el crecimiento y desarrollo de los productos de éstas gestaciones.

Se atiende a 715 pacientes por año con esta patología dividido en los registros como afección principal 553 y comorbilidad 162, con una incidencia del 6.8 %, se reporta a nivel mundial una prevalencia del 7 %. En México dependiendo de la prueba los criterios diagnósticos y de la población estudiada se ha reportado entre el 3 al 19.6 %.

El tratamiento incluye un control metabólico principalmente a base de dieta distribuida en quintos, en algunas pacientes se requiere la administración de insulina de acuerdo a los niveles presentados de glucosa, para lograr el éxito del tratamiento.

La población atendida pertenece a la clase media y baja, por lo que algunas carecen de los recursos necesarios para poder cumplir adecuadamente con el tratamiento prescrito, dificultando así el éxito del mismo.

Por el tipo de población que se atiende se presentan dificultades para llevar a cabo el cumplimiento de tratamiento, sobre todo en aquellas que requieren la administración de insulina. Las cuales varían desde la falta de la insulina requerida en algunas unidades de salud y la falta de recursos económicos de la paciente para conseguirla, así como la incorrecta aplicación de la insulina por error en la dosificación cuando se realiza la auto administración, y efectos secundarios en los sitios de aplicación, lo cual conlleva a suspensión del tratamiento.



2.2 Justificación

Surge la necesidad de realizar el tratamiento médico por la vía oral en situaciones indicadas, el cual hasta la actualidad se ha dificultado realizar ya que no se cuenta con los estudios experimentales suficientes que avalen seguridad y eficacia al binomio y por ende hay poca aceptación por el gremio médico para contemplarla como una opción terapéutica. En los últimos 25 años se han publicado los beneficios de la administración de glibenclamida y metformina en la diabetes gestacional, diabetes mellitus tipo 2 e intolerancia a los carbohidratos, con estudios experimentales donde se reportan los resultados observados en las pacientes tratadas con esta sulfonilurea, demostrando su eficacia, y eliminando los temores previos por el desconocimiento que contraindicaban su uso, temiendo de la aparición de malformaciones genéticas e hipoglucemia en el producto. Y más aún para el caso de metformina, su utilización en la etapa embriogénica en quienes la resistencia a la insulina se había instalado en etapa pre gestacional, pareciera no solo no ser teratogénica, sino ofrecer un efecto protector.

Está demostrado los beneficios de la utilización de glibenclamida y la metformina en el tratamiento de estas patologías; y por otra parte se facilita el cumplimiento del tratamiento, ya que se encuentran disponibles en todas las unidades de salud de forma gratuita y su fácil administración evita la suspensión del tratamiento por efectos secundarios locales, lo cual evitaría complicaciones a corto y largo plazo, logrando un tratamiento exitoso.

En este protocolo de investigación se pretende demostrar la eficacia y seguridad de la glibenclamida y metformina en el tratamiento de la diabetes y embarazo, que requieran tratamiento médico, comparándolo con la efectividad de la insulina.

Pregunta de investigación

- **¿Cuál es la efectividad y seguridad de la glibenclamida y metformina vs insulina en diabetes y embarazo?**

2.3 Objetivos

Objetivo general

Comparar los efectos terapéuticos maternos fetales entre glibenclamida, metformina y la insulina en el control metabólico de la diabetes y embarazo en pacientes del Hospital de la Mujer Aguascalientes.

Objetivos específicos

- * Confirmar la eficacia terapéutica de la glibenclamida y metformina en el tratamiento de diabetes y embarazo.
- * Documentar el tiempo de presentación de la respuesta terapéutica óptima para cada tratamiento.
- * Vigilar periódicamente los indicadores ultrasonográficos de adecuado control metabólico fetal para ambos fármacos.
- * Identificar la incidencia de falla terapéutica a dosis tope de cada fármaco.
- * Diferenciar si las causas de descontrol fueron secundarias a falta de apego al tratamiento o a falla medicamentosa.
- * Identificar la incidencia de complicaciones neonatales para cada fármaco.
- * Identificar signos de resultado perinatal adverso (macrosomía y/o síndrome de dificultad respiratoria) para cada grupo.

3.4 Hipótesis

Ha: la glibenclamida y la metformina tienen la misma eficacia terapéutica que la insulina en el tratamiento de la diabetes y embarazo.

Ho: la glibenclamida y la metformina no tiene la misma eficacia terapéutica que la insulina en el tratamiento de la diabetes y embarazo.

CAPÍTULO III. MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

3.1 Diseño del estudio

Estudio experimental: Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, de tres grupos, abierto. En un periodo de tiempo comprendido entre el 1ro de abril de 2014 y el 31 de diciembre de 2015.

3.2 Población de estudio

Todas las gestantes entre las 4 y 35 semanas con el diagnóstico de diabetes gestacional, diabetes tipo 2 e intolerancia a carbohidratos en el Hospital de la Mujer Aguascalientes.

3.3 Descripción de las variables

- a) Variable independiente: Tipos de medicamentos (glibencamida, metformina e insulina).
- b) Variable dependiente:
 - Control metabólico: Se mide con glucemia capilar y labstix pre y postprandiales.
 - Resultado neonatal: Se mide con aumento de índice ponderal en relación a la edad gestacional, incidencia de malformaciones, macrosomías y síndrome de dificultad respiratoria.
- c) Variables de confusión
 - Operador de ultrasonido.
 - Tipo de glucómetros.
 - Nivel de conocimiento y aceptación del medicamento por el adscrito en turno.
 - Nivel de capacitación de enfermería.

Tabla 7. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO Y CARACTERIZACION DE LA VARIABLE	ESCALA MEDICION UNIDADES
Eficacia del medicamento	Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera	Cualitativa Nominal	Éxito terapéutico Falla terapéutica.
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa Discontinua	Años
Control glicémico	Todas las medidas que facilitan mantener los valores de glucemia dentro de los límites de la normalidad	Cuantitativa Discontinua	Mg/dl
Hemoglobina glucosilada	Prueba de laboratorio utilizada en la diabetes para saber si el control que realiza el paciente sobre la enfermedad ha sido bueno durante los últimos tres o cuatro meses	Cuantitativa Continua	%
Tiempo de respuesta al tratamiento	Tiempo que tarda en lograr el control metabólico óptimo	Cuantitativa Discontinua	Días
Presencia de hipoglucemia	Cifras de glucosa igual o menor de 60mg/dl	Cualitativa Nominal	Presencia Ausencia
Falla a tratamiento	Dosis máxima utilizada sin alcanzar el control metabólico óptimo	Cualitativa Nominal	Existió o falla

Adherencia al tratamiento	Cumplimiento del paciente para realizar las indicaciones prescritas y lograr éxito en el control de la enfermedad	Cualitativa Nominal	Si No
Perímetro cefálico	Distancia que va desde la parte por encima de las cejas y de las orejas y alrededor de la parte posterior de la cabeza.	Cuantitativa Discontinua	Milímetros
Perímetro abdominal	Medición de la distancia alrededor del abdomen en un punto específico, por lo general a nivel del ombligo	Cuantitativa Discontinua	Milímetros cúbicos
Longitud femoral	Medición de las diáfisis del hueso femoral	Cuantitativa Discontinua	Milímetros
Índice de líquido amniótico	Es una evaluación de la cantidad de líquido amniótico en una mujer embarazada y es un indicador de bienestar fetal.	Cuantitativa Continua	Centímetros
Macrosomía	Desarrollo o tamaño excesivo del cuerpo, un recién nacido con un peso por arriba del normal esto es mayor a la percentil 90.	Cualitativa Nominal	Presencia Ausencia
Incidencia de síndrome de dificultad respiratorio	Presentación de un cuadro de dificultad respiratoria del recién nacido que habitualmente se inicia en las primeras horas después de nacimiento	Cualitativa Nominal	Presente Ausente

<i>Morbilidad neonatal</i>	Enfermedades que se presentan desde el nacimiento hasta los primeros 40 días después este	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
<i>Hipoglucemia neonatal</i>	Niveles de glucosa sanguíneos por debajo de 45 mg/dl.	Cuantitativa Discontinua	Mg/dl
<i>Malformaciones</i>	Son alteraciones anatómicas que ocurren en la etapa intrauterina y que pueden ser alteraciones de órganos, extremidades o sistemas.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
<i>Tratamiento de rescate</i>	Tratamiento agregado a la terapia medica cuando esta no logra el efecto que se desea o se espera	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
<i>Alteraciones ultrasonográficas</i>	Detección de cualquier alteración sistémica en el período fetal.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
<i>Índice de masa corporal</i>	Es una medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo	Cuantitativa continua	Kg/m2
<i>Índice ponderal</i>	Es una medida de asociación entre peso en gramos y talla en centímetros cúbicos.	Cuantitativa continua	g/cm3

3.4 Selección de la muestra

Tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico sistemático utilizando para el tamaño de la muestra la fórmula de comparación de 2 proporciones en donde:

$$n = \frac{2(Z_a + Z_b)^2 P (1 - P)}{(P_1 - P_2)^2}$$

n= sujetos necesarios en cada una de las muestras.

Za= 1.96 para un error de 0.05.

Zb= 1.282 para un error de 0.10.

P= el promedio de P1 y P2.

Considerando un porcentaje de efectividad terapéutica para insulina del 88%, glibenclamida 82% y metformina 60 %, con un nivel de confianza del 95 %, se obtuvo un tamaño en cada grupo un cálculo del tamaño muestral mínimo de 30 pacientes por cada grupo.

El tamaño de la muestra se calculó mediante la utilización de la fórmula ya comentada. Este tipo de cálculo de muestra es el adecuado en función del porcentaje de éxito terapéutico reportado para cada fármaco en estudios previos.

Tipo diseño no probabilístico sistemático aleatorizado.

3.5 Criterios de selección

I. Criterios de inclusión

* Pacientes gestantes entre las 4 y 35.6 semanas de gestación.

* Pacientes con diagnóstico de intolerancia a los carbohidratos, diabetes gestacional y diabetes tipo 2 que hayan presentado falla al tratamiento dietético.

- * Pacientes de cualquier edad, gravidez y paridad.
- * Pacientes bajo internamiento al momento del diagnóstico para verificar control metabólico óptimo.
- * Pacientes que se internen según sea el caso cada vez que se requiera hacer reajuste calórico por requerimientos de cada trimestre.
- * Pacientes con embarazos únicos o múltiples.
- * Pacientes con apego a la vigilancia prenatal ambulatoria.
- * Pacientes que se comprometan al apego terapéutico adecuado (al manejo dietético y al manejo medicamentoso)

II. Criterios de exclusión

- * Pacientes con diabetes tipo 1.
- * Pacientes con diabetes tipo 2 insulino dependientes.
- * Pacientes que no acepten formar parte del estudio.
- * Pacientes cuyo feto presente:
 - datos de RCIU al ser captadas
 - pacientes cuyos fetos presenten malformaciones congénitas que influyan en su crecimiento o aumento en el perímetro abdominal.

III. Criterios de eliminación

- * Pacientes que no presenten apego al tratamiento dietético o medicamentoso.
- * Paciente que no asistan adecuadamente al programa de vigilancia prenatal.
- * Pacientes que fallezcan durante el estudio.
- * Pacientes que no resuelvan su embarazo en el Hospital de la Mujer.
- * Pacientes que no resuelvan su embarazo previo a la terminación del estudio
- * Pacientes que presenten muerte fetal durante el seguimiento.
- * Pacientes que en cualquier momento decidan desertar del protocolo de estudio.
- * Registros no legibles al momento de recolectar la información del protocolo de estudio.

IV. Recolección de la muestra

a) Instrumento: se recolectará la información en el periodo de tiempo antes mencionado a través de una hoja de concentrado de información y una curva de crecimiento fetal.

Hoja de registro datos maternos:

- Folio
- Edad
- Diagnostics
- HBG 1AC
- Glucosa en ayuno
- IMC
- Dieta
- Semanas de gestación a la captura de la paciente.
- Método diagnóstico
- Tipo tratamiento asignado al inicio
- Tratamiento de rescate
- Tipo de tratamiento de rescate
- Detección de pacientes en quienes fallo la terapia de primera línea
- Dosis inicial optima
- Dosis de mantenimiento
- Días al alcanzar control metabólico
- Enfermedades concomitantes
- Apego a la dieta

Hoja de registro datos del producto:

- Alteraciones por ultrasonido
- Tipo de alteraciones ultrasonográficas
- Detección de alteraciones ultrasonográficas relacionadas con descontrol metabólico
- Vía de resolución
- Indicación de cesárea

- Peso
- Talla
- Capurro
- APGAR
- Hipoglucemia
- Macrosomía
- Malformaciones al nacimiento
- Tipo de malformaciones
- Síndrome de dificultad respiratoria
- Prematurez
- Índice ponderal
- Días de estancia intrahospitalaria
- Diagnóstico de Ingreso hospitalario neonatal.

3.6 Logística

Se invitará a participar a todas las gestantes entre la semana 4 y 35 de gestación con diagnóstico de diabetes tipo 2, diabetes gestacional o intolerancia a carbohidratos, con carta de consentimiento informado, que sean captadas en el Hospital de la Mujer.

El diagnóstico de diabetes gestacional o intolerancia a carbohidratos que se diagnostica por primera vez en el embarazo se llevara a cabo por medio de tamiz de glucosa y/o curva de tolerancia a la glucosa de 3 horas con carga de 100 gramos de glucosa anhidra según criterios de Carpenter para la interpretación de las pruebas.

Se distribuirá a las pacientes de forma aleatoria en 3 grupos de estudio:

Primer grupo se iniciara manejo con hipoglucemiante oral glibenclamida y si no se logra el control óptimo esperado se añadirá metformina, si a pesar de ello no logra control se agregara al tratamiento insulina.

Segundo grupo se iniciara manejo con hipoglucemiante oral metformina y si no se logra el control óptimo esperado se añadirá glibenclamida, si a pesar de ello no logra control se agregara al tratamiento insulina.

Tercer grupo se iniciara manejo con insulina y la dosificación se describe a continuación. Para determinar el grupo al que será asignada cada paciente se seguirán los siguientes pasos:

1.- Se indica internamiento al área de hospitalización al servicio de materno fetal para su vigilancia metabólica las 24 hrs del día y la evaluación de sus requerimientos de insulina en 24 hrs.

2.- El tratamiento de primera elección será el manejo dietético el cual consta de todos los siguientes lineamientos:

a) Se calculara en base al IMC de cada paciente y el peso ideal de cada paciente para determinar el requerimiento calórico basal.

- El IMC se calcula mediante la fórmula de peso/talla²
- El cálculo de peso ideal se realizará mediante la fórmula de talla-105

Una vez obtenidos ambos valores se asignan calorías según la siguiente tabla:

IMC

19.6 o menor ----- 35 calorías

19.7 a 26 ----- 30 calorías

26.1 o mayor----- 25 calorías

b) Posteriormente al cálculo basal de calorías se adicionan 300 calorías por trimestre a partir del segundo trimestre y en caso de que se trate de un embarazo múltiple se adicionan 150 calorías por cada gemelo extra y por trimestre.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

c) En caso de que el IMC y el peso ideal de la paciente arroje un cálculo menor a 1500 calorías se asignaran al menos esta cantidad de las mismas para cubrir los requerimientos mínimos de cualquier gestación y posteriormente se asignan las calorías adecuadas al hacerse los incrementos del segundo y el tercer trimestre en base al cálculo basal inicial con el fin de no favorecer estados de sobrepeso, desnutrición u obesidad.

d) Una vez determinada la cantidad de calorías totales para cada paciente, se fracciona la dieta en 5 tomas incluyendo dos colaciones una entre el desayuno y la comida y otra a las 00 hrs entre la cena y el desayuno del día siguiente para disminuir el riesgo de una hipoglucemia nocturna para el producto. Se asigna el 10 % de las calorías totales a cada colación y el resto de calorías se fracciona en quintos asignándose 2/5 de las calorías al desayuno y a la cena y 1/5 a la comida, ello con el fin de asegurar un aporte calórico nocturno que asegure adecuados niveles de glucosa en la circulación fetal.

e) Independiente de si se logra el control o no a expensas del tratamiento dietético, una vez que progresa la gestación y se evoluciona hasta el segundo y/o el tercer trimestre, es decir a la semana 14 y 28, se indica de nueva cuenta internamiento a la paciente para verificar una vez más que el control metabólico tras el incremento de 300 calorías en cada trimestre sea optimo o evaluar la necesidad de terapia medicamentosa si la respuesta deja de ser adecuada.

3.- La evaluación a la respuesta terapéutica se realizara mediante los siguientes:

a) Se realizará la determinación de glucemias capilares en cada uno del pre y post prandios, así como la determinación de una glucemia a las 00:00 horas mediante la utilización de un glucómetro.

b) Las metas del tratamiento se fijaran estrictamente en un valor de glicemia para los preprandios máximo en 95 mg y de 120 mg para los postprandios.

c) Se realizarán labstix en los 3 preprandios del día para hacer detección de cuerpos cetónicos en orina como indicador de utilización de vías alternas de utilización de energía.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

d) Se considera adecuado control metabólico una vez que todos los preprandios y postprandios son iguales o menores a los valores descritos como metas terapéuticas y se comprueba la ausencia de cetonuria.

e) Se egresa a la paciente una vez alcanzado control metabólico óptimo.

4.- Una vez que se observa la respuesta terapéutica al manejo dietético por al menos 48 hrs continuas y no se logran alcanzar las metas terapéuticas, se incluirán a las pacientes en el estudio actual.

5.- Para el grupo de glibenclamida además del manejo dietético ya descrito se iniciara la administración de 5 mg vía oral cada 24 hrs por la mañana con incrementos posteriores de una segunda dosis de 5 mg por la noche y así sucesivamente de 5 mg en 5 mg hasta una dosis tope de 20 mg, en cuyo caso si no se ha alcanzado meta terapéutica se agregara metformina y si no se logra el control adecuado se cambia a la paciente al grupo de insulina. Para el grupo de metformina se iniciará con dosis de 500mg con el último bocado del desayuno, con incrementos 500mg en la cena y así sucesivamente de 500mg en 500mg hasta una dosis tope de 2500mg, en cuyo caso si no se logra control adecuado se agregará glibenclamida y de no lograr en control óptimo se cambia al grupo de la insulina.

6.- Para el grupo de insulina se hará un cálculo de requerimientos de insulina cada 24 hrs, partiendo del conocimiento de que una unidad de insulina metaboliza en promedio 20 gr de glucosa, se realiza el cálculo según el siguiente esquema:

120 a 150 mg --- 2 unidades

151 a 200 mg --- 4 unidades

201 a 250 mg --- 6 unidades

251 a 300 mg --- 8 unidades

más de 300 mg- 10 unidades

En base a las glucometrías que hayan ameritado administración de insulina se realiza una suma de requerimientos y se diseña un esquema de insulina individualizado para cada paciente realizando una mezcla de insulina NPH y de insulina rápida fraccionando la dosis total en $2/3$ para la mañana y $1/3$ de la dosis total para la noche, de la dosis asignada para administrarse por la mañana se realizara nuevamente una asignación de $2/3$ partes de esta para administrar NPH y $1/3$ para insulina de acción rápida. En lo que se refiere a la dosis nocturna esta se fraccionara en mitades para cada una de las insulinas, nuevamente se vigila a la paciente por 24 hrs de iniciado el esquema de insulina y se adiciona un esquema de insulina de acción rápida para los requerimientos extra en base al esquema anteriormente mencionado, luego de transcurrido el tiempo de observación se adicionaran los requerimientos extras que se vayan presentando ya específicamente en las determinaciones que presenten elevación por encima de la meta terapéutica, en base al cálculo de reducción de los valores de 20 mg en 20 mg por cada unidad de insulina administrada.

Una vez alcanzado el control óptimo en todas las determinaciones se egresara a la paciente con un entrenamiento dietético adecuado para que sea capaz de continuar en su domicilio el tratamiento dietético y/o medicamentoso asignado, incluyendo la auto administración de la insulina en caso de que esta se requiera.

A todas las pacientes se les realizará a su ingreso, exámenes prenatales que constan de BH, química sanguínea (glucosa, urea, creatinina) grupo y Rh, tiempos de coagulación, VDRL, HIV, examen general de orina y determinación de hemoglobina glucosilada, depuración de creatinina en orina de 24 hrs, proteinuria en orina de 24 hrs, además un ultrasonido obstétrico de segundo nivel para confirmar edad gestacional y de ser posible, documentar una curva de crecimiento fetal, mediante la biometría fetal completa especialmente a medición de circunferencia cefálica, así como la medición del líquido amniótico por medio del índice de Phelan, así como descartar la presencia de malformaciones congénitas mayores.

Aquellas pacientes que se hubiesen diagnosticado de la semana 32 en adelante, se someterán a la realización de un registro cardiotocográfico externo del tipo prueba sin estrés cada 72hrs.

Vigilancia ambulatoria:

- a) Una vez egresada se da a la paciente la indicación de una cita en 7 días, si cursa menos de 32 semanas de gestación y en 72hrs si cursa las 32 semanas o más, previo al preprandio del desayuno, para realizar una determinación de glicemia preprandial, se ingerirá la dieta con las calorías asignadas para el desayuno y se realizara la determinación de glicemia del postprandio con el fin de verificar que el control metabólico continua adecuado y valorar si requiere iniciar tratamiento médico o realizar ajustes en el mismo.
- b) Se realizara una biometría fetal y medición de líquido amniótico cada 3 semanas con el fin de continuar curva de crecimiento y vigilar la presencia de signos de macrosomia fetal y/o polihidramnios.
- c) Se realizar una prueba sin estrés cada 72 hrs a partir de las 32 semanas de gestación.

3.7 Procesamiento de la información

Posterior a la recolección de datos se almacenaran en el programa Excel para sus posteriores análisis en el programa SPSS V. 20.

3.8 Análisis estadístico

Se realizará evaluación de la distribución normal de los datos mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov para seleccionar el adecuado estadístico de prueba de las variables cuantitativas.

Para evaluar las variables cuantitativas en estadística descriptiva se utilizarán medidas de tendencia central y dispersión o percentiles, mientras que para las variables cualitativas se utilizaran frecuencias y porcentajes. Para la estadística inferencial se realizaran análisis de datos mediante tablas de contingencia, donde se utilizaran para las variables cuantitativas T d student para variables cuantitativas, chi cuadrada o regresión logística para variables cualitativas y pruebas de ANOVAS para análisis multivariado.

3.9 Consideraciones éticas

En base a los estatutos de la Ley General de Salud, en la sección I: de la Investigación

Artículo 15. La investigación constituye una acción básica y fundamental del Ministerio de Salud. Para la promoción y conservación de la salud, el Estado promoverá la investigación así como el desarrollo y la creación de instituciones de investigación en apoyo a la salud.

Artículo 16. En el Ministerio de Salud existirá un programa y un Comité Nacional de Investigaciones encargado de la promoción y priorización, de temas que contribuyan al mejoramiento de la salud de la población. Las investigaciones deberán referirse a los principios científicos y éticos internacionalmente aprobados. Para la aplicación de las acciones señaladas se elaborará un reglamento.

Artículo 43. De igual forma se cumple con los parámetros de Belmont y Helksinki de 1964, enmendada en Tokio en 1975, así como su última modificación en Edimburgo del 2002.

Artículo 46. La construcción, mantenimiento, operación y equipamiento de los establecimientos dedicados a la prestación de servicios de salud, en cualquiera de sus modalidades podrán aplicar las tecnologías factibles y ambientalmente adecuadas para promover mayor autosuficiencia, sustentabilidad y salud ambiental además, se sujetará a las normas oficiales mexicanas que, con fundamento en esta Ley y demás disposiciones generales aplicables, expida la Secretaría de Salud, sin perjuicio de la intervención que corresponda a otras autoridades.

Se cumple con los puntos de CONSORT

A pesar de que la utilización de hipoglucemiantes orales en el embarazo no está aprobada por la FDA, ya existen estudios con un nivel de evidencia II que sustentan la seguridad de la administración de ambos fármacos empleados en la realización de este estudio.

Se realiza consentimiento informado el cual se agrega a la sección de anexos.

3.10 Recursos para el estudio

Recursos humanos: autor de la tesis, asesor clínico, asesor metodológico, perinatologos, gineco-obstetras, residentes de gineco-obstetricia, médicos internos, enfermeras, personal de laboratorio y de archivo, y pacientes.

Recursos materiales: solución de glucosa anhidra de 50, 75 y 100gr, equipo de laboratorio para realizar el tamiz y curvas de tolerancia de glucosa, así como equipo para realizar el examen general de orina y urocultivo, ultrasonido equipado con velocimetría doppler, tococardiografo, glucómetro, báscula, baumanómetro, jeringas, torundas, hoja de registro, expedientes clínicos, televisores, bicicleta estática. Plumas, hojas, computadoras, memorias USB, libros, revistas, impresora.

Recursos económicos: de la paciente para realizar la determinación de hemoglobina glucosilada y para adquirir las jeringas de insulina cuando la modalidad terapéutica sea el uso de insulina; del propio investigador y el asesor clínico.

RESULTADOS

RESULTADOS MATERNOS

I.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Se logró recabar una población total de 102 pacientes con una edad mínima de 16 años y máxima de 44, con una media de 30 años (DS 6.7); reportándose una mayor frecuencia entre los 26 a los 30 años con un porcentaje del 28.4%, seguido del grupo de edad de 31 a los 35 años con un porcentaje del 24.5%. Dicha distribución observada en el rango de edades hace que la muestra sea heterogénea y confiable para el análisis de los resultados por contener sujetos de distintos grupos de edad.

Tabla 8. Distribución de la población por grupos de edades

EDADES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
15-20	7	6.9
21-25	15	14.7
26-30	29	28.4
31-35	25	24.5
36-40	17	16.7
41-45	9	8.8
TOTAL	102	100

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

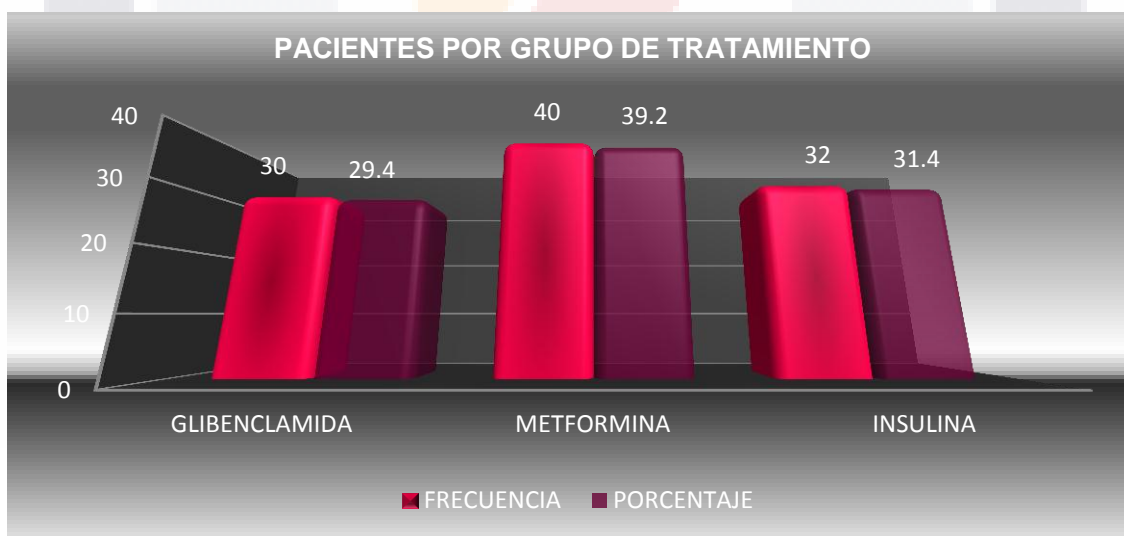
Distribución de grupos

Se logró reclutar un total de 30 pacientes (29.4 %) para tratamiento con glibenclamida, así como 40 (39.2 %) pacientes que recibieron manejo con metformina, y un total de 31 pacientes (31.2 %) que se asignaron al grupo de insulina en régimen combinado de insulina de acción intermedia y de insulina de acción rápida.

Tabla 9. Frecuencia de pacientes por grupo de tratamiento

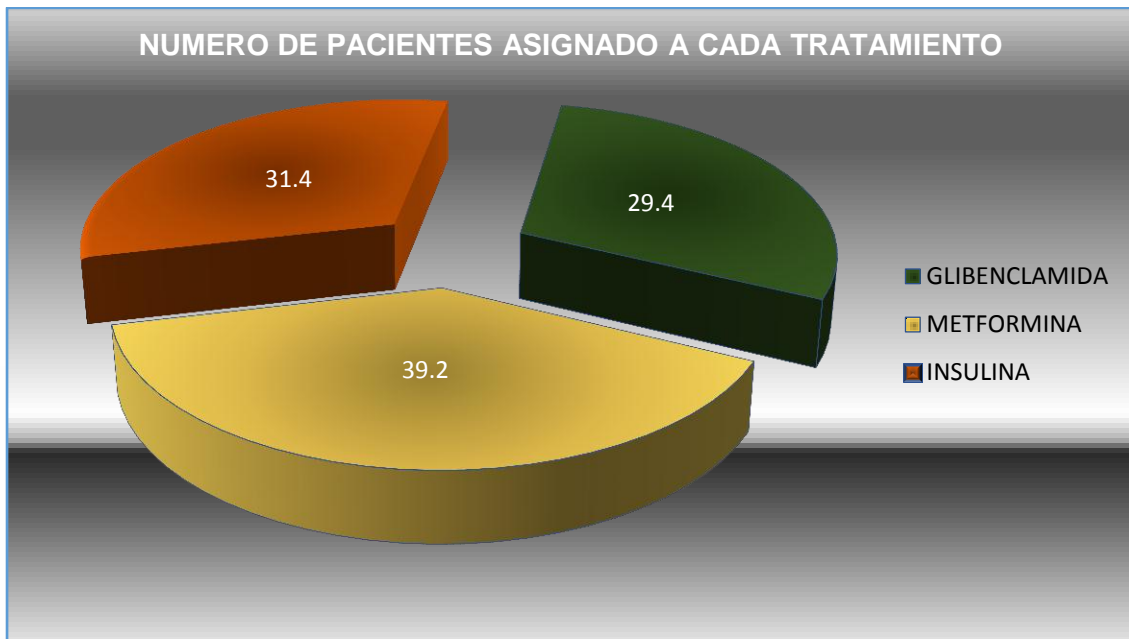
TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
GLIBENCLAMIDA	30	29.4
METFORMINA	40	39.2
INSULINA	32	31.4
TOTAL	102	100

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.



Gráfica 1. Pacientes por grupo de tratamiento

Fuente. Hoja de captura formato de investigación



Gráfica 2. Número de pacientes asignado a cada tratamiento

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

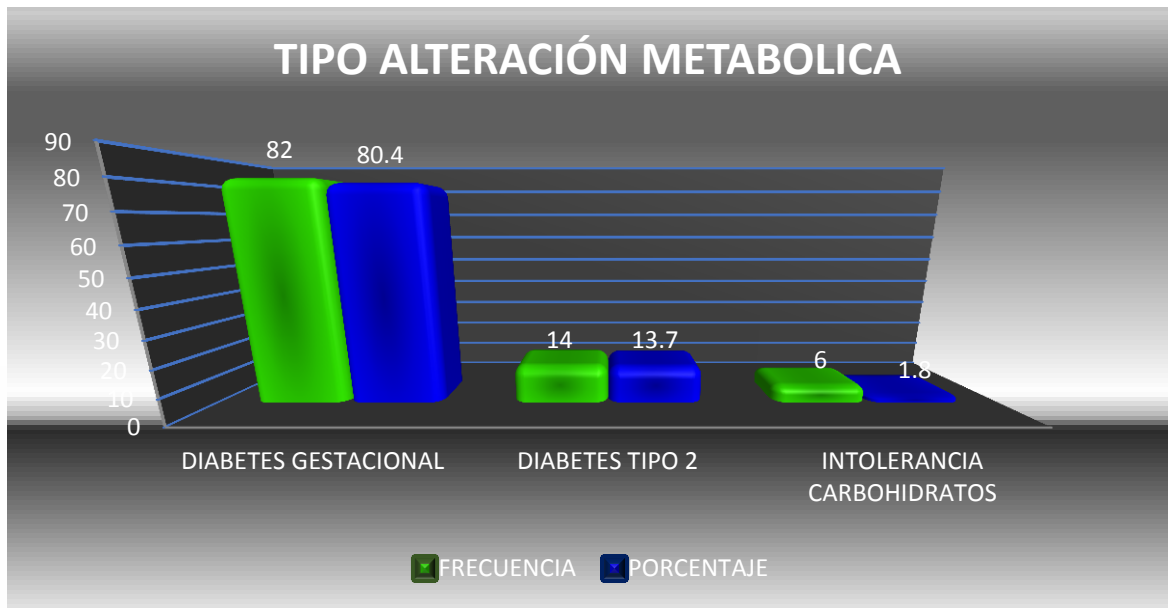
Tipo de alteración metabólica en la población

Dentro de la población estudiada (N=102) se encontró que 82 de las pacientes (80.4 %) correspondían a diabéticas gestacionales, 14 pacientes (13.7 %) eran diabéticas tipo II y 6 pacientes (5.9 %) presentaron un diagnóstico de intolerancia a carbohidratos.

Tabla 10. Tipo de alteración metabólica en la población de estudio

DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DIABETES GESTACIONAL	82	80.4
DIABETES TIPO II	14	13.7
INTOLERANCIA A CARBOHIDRATOS	6	5.9
TOTAL	102	100

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.



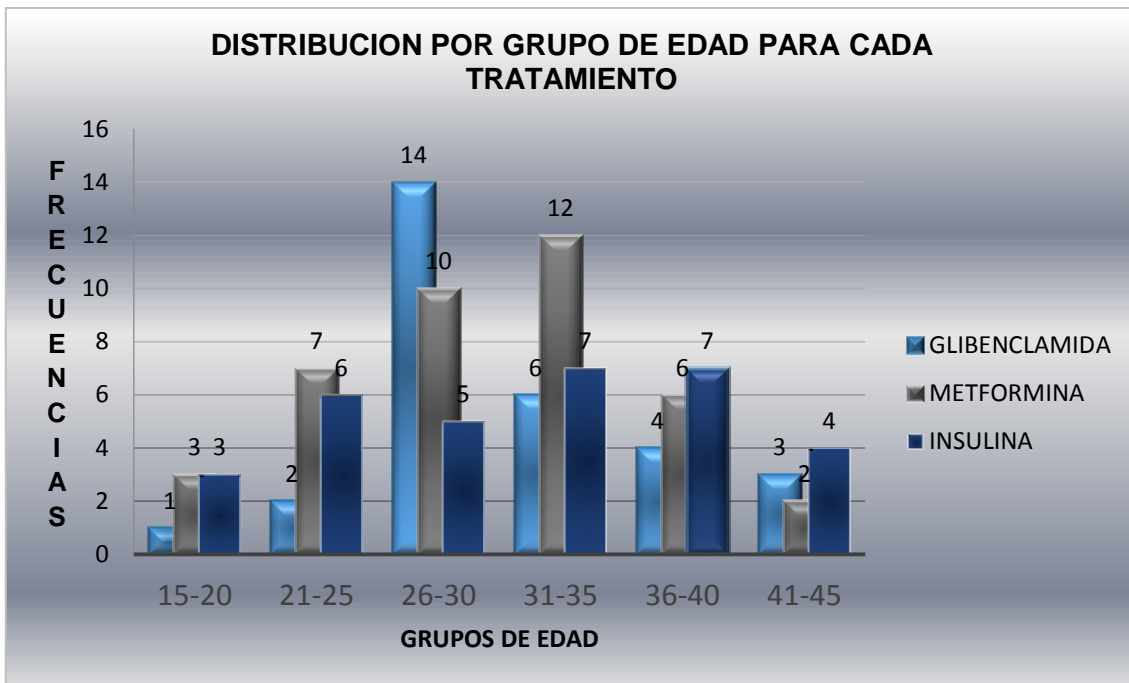
Gráfica 3. Tipo alteración metabólica

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

Tabla 11. Distribución por grupo de edad para cada tratamiento

GRUPOS EDADES	GLIBENCLAMIDA	METFORMINA	INSULINA
15-20	1	3	3
21-25	2	7	6
26-30	14	10	5
31-35	6	12	7
36-40	4	6	7
41-45	3	2	4
TOTAL	30	40	32

Fuente. Hoja de captura formato de investigación. p = 0.351



Gráfica 4. Distribución por grupo de edad para cada tratamiento

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

Al evaluar y comparar la distribución de la población por grupos etarios entre cada uno de los grupos de estudio, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las edades de cada grupo lo que las hace útiles para su análisis comparativo.

Se encontraban pacientes desde primigestas hasta pacientes con 7 gestaciones, presentando mayor frecuencia el grupo de pacientes multigestas (3 gestaciones o más) con un porcentaje del 60.8%.

Lo que nos permite inferir que la población estudiada es de características heterogéneas en cuanto a esta variable lo que la hace confiable para el análisis de sus resultados. Por otro lado al realizar un análisis comparativo de la distribución de dicha variable entre grupos no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las 3 cohortes analizadas ya que todas contenían una proporción semejante de pacientes primigestas, secundigestas y multigestas.

Tabla 12. Frecuencia de gestaciones en la población

GESTAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE%
PRIMIGESTAS	18	17.6
SECUNDIGESTAS	22	21.6
MULTIGESTAS	62	60.8
TOTAL	102	100

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

Tabla 13. Frecuencia de gestaciones por grupo de tratamiento

GESTAS	GLIBENCLAMIDA	METFORMINA	INSULINA
PRIMIGESTAS	5	3	10
SECUNDIGESTAS	9	8	5
MULTIGESTAS	16	29	17
TOTAL	30	40	32

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p= 0.068

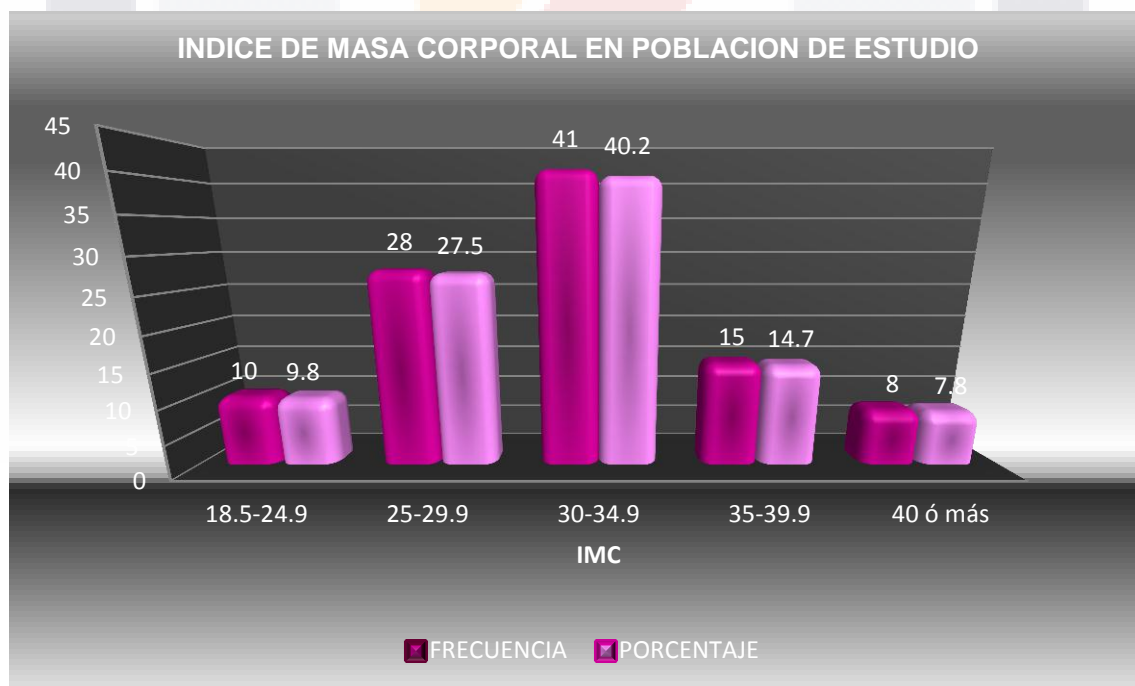
Los índices de masa corporal de la población general fluctuaban de 22.2 hasta 54.1 con una media de 31.6 lo que las ubica en una condición de obesidad. Cabe resaltar que solo un 9.8% de las pacientes se encontró en una condición eutrófica y un 90.2% de la población estudiada presento desde sobrepeso hasta obesidad grado III, de ellas se observó una mayor frecuencia en obesidad grado I con un porcentaje del 40.2% y existía un 7.8% de pacientes con obesidad grado III. Esta característica poblacional si podría significar un sesgo en los resultados dado que la condición de sobrepeso-obesidad condiciona mayor dificultad para el metabolismo de los carbohidratos por múltiples factores inherentes a ella y por ende la evolución de la enfermedad puede ser más tórpida o de peor pronóstico para el binomio, lo que hace que los resultados perinatales no sean extrapolables de manera confiable a gestantes eutróficas. Al comparar las características del índice de masa corporal por grupos no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las características de las pacientes asignadas a cada grupo ya que

cada cohorte contenía semejante número de pacientes eutróficas y obesas en cada una de sus variantes excepto para el grupo tratado con insulina donde no se presentaron pacientes con obesidad grado III y en ninguno de los grupos se observó presencia de pacientes con desnutrición. Inferimos que los resultados comparativos entre los grupos en relación a esta variable tendrán buena confiabilidad.

Tabla 14. Índice de masa corporal en la población de estudio

IMC	FRECUENCIA	PORCENTAJE
18.5-24.9 (Normal)	10	9.8
25-29.9 (Sobrepeso)	28	27.5
30-34.9 (Obesidad I)	41	40.2
35-39.9 (Obesidad II)	15	14.7
40 o más (Obesidad III)	8	7.8
TOTAL	102	100

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.



Gráfica 5. Índice de masa corporal en población de estudio

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

Tabla 15. Índice de masa corporal por grupo de tratamiento

IMC	GLIBENCLAMIDA	METFORMINA	INSULINA
18.5-24.9 (Normal)	3	5	2
25-29.9 (Sobrepeso)	7	11	10
30-34.9 (Obesidad I)	13	14	14
35-39.9 (Obesidad II)	3	6	6
40 o más (Obesidad III)	4	4	0
TOTAL	30	40	32

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p = 0.623

Las semanas de gestación al momento del diagnóstico y por ende de ingreso al estudio presentaron una mediana de 30.4, lo que nos habla de que el diagnóstico y captura de pacientes se presenta con mayor frecuencia en el tercer trimestre de la gestación en un 61.8% de las pacientes, seguido por el segundo trimestre en un 34.3% y solo un 3.9% se recluto en el primer trimestre y de ellas correspondían a gestantes diabéticas tipo II.

Tabla 16. trimestre de gestación al momento del diagnóstico.

TRIMESTRE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1er TRIMESTRE	4	3.9
2do TRIMESTRE	35	34.3
3er TRIMESTRE	63	61.8
TOTAL	102	100

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

Al comparar diferencia entre grupos en cuanto al momento del diagnóstico no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo cabe mencionar que para el grupo de glibenclamida no se asignaron pacientes diagnosticadas durante el primer trimestre lo cual nos impide hacer alguna conclusión a cerca de la seguridad de dicha terapia durante la etapa de embriogénesis.

Tabla 17. Edad gestacional al diagnóstico por grupo de tratamiento.

TRIMESTRE	GLIBENCLAMIDA	METFORMINA	INSULINA
1er TRIMESTRE	0	2	2
2do TRIMESTRE	11	12	12
3er TRIMESTRE	19	26	18
TOTAL	30	40	32

Fuente. Hoja de captura formato de investigación. $p = 0.674$

En cuanto al método empleado para el diagnóstico de la alteración del metabolismo de los carbohidratos para cada grupo encontramos lo siguiente:

- a) para el grupo de glibenclamida 13 pacientes se diagnosticaron con tamiz de glucosa, 15 con curva de tolerancia oral a la glucosa, 1 mediante determinación de glucosa en ayuno y 1 ya contaba con el diagnóstico previo a la gestación.
 - b) en el grupo de metformina 17 pacientes fueron diagnosticadas por medio del tamiz de glucosa, 16 mediante curva de tolerancia oral a la glucosa, 1 por glucosa en ayuno y 6 se encontraban diagnosticadas previo a la gestación.
 - c) para el grupo de insulina 13 pacientes fueron diagnosticadas por tamiz de glucosa, 11 mediante curva de tolerancia oral a la glucosa, 1 por medio de la determinación de glucosa en ayuno y 7 de ellas ya se encontraban diagnosticadas previo a la gestación.
- No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el método diagnóstico empleado para cada grupo.

Tabla 18. Método diagnostico por grupos de tratamiento

TRATAMIENTO	TAMIZ DE GLUCOSA	CURVA TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA	GLUCOSA EN AYUNO	DIAGNOSTICO PREVIO A LA GESTACIÓN
GLIBENCLAMIDA	13	15	1	1
METFORMINA	17	16	1	6
INSULINA	13	11	1	7
TOTAL	43	42	3	14

Fuente. Hoja de captura formato de investigación. $p= 0.548$

Tipos de alteración del metabolismo de los carbohidratos presente en cada grupo de tratamiento

En relación al tipo de alteración metabólica que se presentó en cada grupo tenemos que para glibenclamida 26 pacientes presentaron diabetes gestacional, 1 paciente diabetes tipo II y 3 pacientes presentaron intolerancia a carbohidratos. Para metformina 31 pacientes presentaron diabetes gestacional, 6 pacientes fueron diabéticas tipo II y 3 pacientes cursaron con intolerancia a carbohidratos. En el grupo tratado con insulina 25 pacientes presentaban diabetes gestacional, 1 paciente con diabetes tipo II y 3 pacientes cursaron con intolerancia a carbohidratos. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la distribución de los diagnósticos de cada paciente entre grupos ($p 0.548$) lo que nos sugiere homogeneidad de las características de los 3 grupos en cuanto a esta variable, aunque en los 3 grupos de estudio el porcentaje de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo II fue muy bajo la mayoría de las pacientes estudiadas en las 3 cohortes eran diabéticas gestacionales, por lo que los resultados obtenidos de esta tesis deberán tomarse con reservas para su aplicación en aquella paciente con diagnóstico de diabetes tipo II.

Tabla 19. Tipo de alteración metabólica por grupo de tratamiento

DIAGNOSTICO	GLIBENCLAMIDA	METFORMINA	INSULINA
DIABETES GESTACIONAL	26	31	25
DIABETES TIPO 2	1	6	7
INTOLERANCIA A CARBOHIDRATOS	3	3	0
TOTAL	30	40	32

Fuente. Hoja de captura formato de investigación. p = 0.131

En la población de estudio se presentó una hemoglobina glucosilada al momento del diagnóstico con una mediana de 6.2%.

La población de estudio que curso con una hemoglobina glucosilada normal de inicio fue del 61.8% y se encontró alterada en un 38.2% de las gestantes.

Tabla 20. Evaluación de hemoglobina glucosilada en la población

HB A1C	FRECUENCIA	PORCENTAJE
< o = 6.4 NORMAL	63	61.8
> o = 6.5 ANORMAL	39	38.2
TOTAL	102	100

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

En el comparativo entre grupos del valor de hemoglobina glucosilada se encontró una diferencia estadísticamente significativa (p 0.013) debido a que en el grupo de metformina se encontró una mayor frecuencia de pacientes 77.5% con un valor de hemoglobina glucosilada normal, lo que puede ocasionar un sesgo en el análisis de los resultados perinatales de las pacientes que recibieron este tratamiento, debido a que su condición metabólica al inicio del tratamiento era mejor en comparación con las pacientes de los otros dos grupos en quienes se evidencio un descontrol de manera inicial. En el grupo de insulina la mayoría de las pacientes 56.2% tenían una hemoglobina glucosilada de inicio

anormal y un 43.8% presentaron hemoglobina glucosilada en rangos de normalidad. En el grupo de glibenclamida el 60% de las pacientes ingresaron al estudio con una hemoglobina glucosilada normal. Estas diferencias entre grupos e intragrupos tuvieron significancia estadística y podrían significar un sesgo importante en el análisis comparativo de los resultados.

Tabla 21. Evaluación hemoglobina glucosilada por grupos

HB A1C	GLIBENCLAMIDA	METFORMINA	INSULINA
< 0 = 6.4 NORMAL	18	31	14
> 0 = 6.5 ANORMAL	12	9	18
TOTAL	30	40	32

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p= 0.013

Con la finalidad de detectar morbilidad agregada a cada gestante que pudiera ensombrecer la evolución de cada binomio, se determinó la presencia de patología concomitante en la población estudiada y se encontró que solo 18 pacientes cursaron sin alguna otra patología concomitante. Dentro de las co morbilidades agregadas se reportó entre sobrepeso y obesidad en un 66.2 % del total de las pacientes, la edad materna avanzada 9.1%, seguido de estados hipertensivos asociados al embarazo 5.1%, depresión 2%, perdida gestacional recurrente 2% y una paciente con diagnóstico de VIH.

Tabla 22. Enfermedades concomitantes en la población de estudio

ENFERMEDADES CONCOMITANTES	PORCENTAJE %
ENFERMEDAD HIPERTENSIVA ASOCIADA AL EMBARAZO	9.6
PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE	2.0
EDAD MATERNA AVANZADA	21.3
OBESIDAD/SOBREPESO	63.4
DEPRESIÓN	2.7
VIH	0.6
TOTAL	100

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

n la relación de enfermedades concomitantes por grupo de estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la asociación de comorbilidad en las gestantes asignadas a cada grupo de tratamiento por lo cual la existencia de las mismas no significa un sesgo en los resultados perinatales obtenidos.

Tabla 23. Enfermedades concomitantes por grupo

ENFERMEDADES CONCOMITANTES	GLIBENCLAMIDA	METFORMINA	INSULINA
NO	3	9	6
EHAE	1	3	1
PGR	1	1	0
EMA	3	2	4
OBESIDAD/SOBREPESO	16	15	14
DEPRESIÓN	1	1	0
VIH	0	1	0
TOTAL	30	40	33

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p=0.597

En relación a los estados hipertensivos propiamente inducidos por el embarazo se reportó que la hipertensión gestacional se presentó en el grupo de glibenclamida en 1 caso, en el grupo de insulina 3 casos y en el que se trató con metformina no se reportó ningún caso, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa para esta complicación del embarazo entre los 3 grupos de estudio.

Tabla 24. Hipertensión gestacional por grupo de tratamiento

GRUPO TRATAMIENTO	AUSENCIA HIPERTENSIÓN GESTACIONAL	HIPERTENSIÓN GESTACIONAL	TOTAL
GLIBENCLAMIDA	29	1	30
METFORMINA	40	0	40
INSULINA	29	3	32
TOTAL	98	4	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación. $p=0.123$

La preeclampsia como otra entidad hipertensiva inducida por el estado grávido se presentó en el grupo de glibenclamida en 1 caso, para el grupo de metformina en 3 casos y para el grupo de insulina 1 caso, sin tratarse de una diferencia estadísticamente significativa de su aparición entre la población de cada grupo de análisis.

Tabla 25. Preeclampsia por grupo de tratamiento

GRUPO TRATAMIENTO	AUSENCIA PREECLAMPSIA	PRESENCIA PREECLAMPSIA	TOTAL
GLIBENCLAMIDA	29	1	30
METFORMINA	37	3	40
INSULINA	31	1	32
TOTAL	97	5	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación. $p= 0.621$

Hipertensión arterial crónica se presentó en el grupo de glibenclamida en 1 caso, para el grupo de metformina en 2 casos y para el grupo de insulina 2 casos, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 26. Hipertensión crónica por grupo de tratamiento

GRUPO TRATAMIENTO	AUSENCIA HIPERTENSION CRONICA	PRESENCIA HIPERTENSIÓN CRONICA	TOTAL
GLIBENCLAMIDA	29	1	30
METFORMINA	38	2	40
INSULINA	30	2	32
TOTAL	97	5	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación. $p= 0.868$

En relación a preeclampsia se presentaron 5 (6%) casos en el grupo de pacientes con diabetes gestacional, sin ocurrir ningún caso en las pacientes diabéticas tipo II o intolerantes a carbohidratos. Aunque ello no tuvo diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 27. Preeclampsia entre diagnósticos

DIAGNOSTICO	AUSENCIA PREECLAMPSIA	PRESENCIA PREECLAMPSIA	TOTAL
DIABETES GESTACIONAL	77	5	82
DIABETES TIPO II	14	0	14
INTOLERANCIA A CARBOHIDRATOS	6	0	6
TOTAL	97	5	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación $p=0.527$

Respuesta al tratamiento

Se observa que solo 17 pacientes (16.7%) presentaron falla al tratamiento asignado de manera inicial requiriendo la administración concomitante de otro medicamento con el fin de alcanzar metas terapéuticas, lo cual es relativamente esperado debido a que la conforme avanza la gestación, el ambiente hormonal se torna más adverso para la secreción pancreática de insulina por los altos niveles hormonales alcanzados de hormonas diabetogénicas que inducen mayor resistencia a su acción en las células blanco, y la mayoría de las pacientes en este estudio fue captada durante el tercer trimestre de la gestación, lo que pudo condicionar una alteración metabólica de más difícil control.

Tabla 28. Respuesta al tratamiento

FALLA AL TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	85	83.3
SI	17	16.7
TOTAL	102	100

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

En cuanto a la tasa de respuesta terapéutica efectiva para cada medicamento, se observó que para el grupo de glibenclamida el porcentaje de éxito con este fármaco como monoterapia ocurrió en el 80% de los casos y la falla solo en un 20% de las pacientes, de estas ocurrió falla terapéutica en el segundo trimestre en 3 pacientes (10 %) y 3 en el tercer trimestre de la gestación (10 %), por lo que se requirió la adición de metformina como terapia de rescate en 2 pacientes de las cuales una logro control metabólico adecuado, sin embargo en la segunda paciente se logró alcanzar el control metabólico con ambos hipoglucemiantes y al evolucionar la gestación al tercer trimestre a pesar de la combinación de ambos hipoglucemiantes a dosis tope se presentó nuevamente la falla terapéutica y se recurrió al uso de terapia insulínica de rescate pero sin suspender las dosis de hipoglucemiantes previamente establecidas, en esta paciente ocurrió un evento de muerte súbita fetal a las 35 semanas de gestación sin existencia de causa aparente

que explicara el deceso fetal, ya que una vez que se alcanzaron las metas terapéuticas con el uso de las 3 terapias farmacológicas ya no había evidencia de descontrol materno en ninguno de sus indicadores o de malformación fetal aparente, por lo que no se logró identificar algún factor causal más allá de la propia diabetes aunque fue el primer foco de alarma para el uso concomitante de ambos hipoglucemiantes. Al resto de pacientes con falla terapéutica que fueron 4 se agregó terapia de rescate con insulina luego de que se presentó la falla terapéutica con glibenclamida lográndose el control metabólico óptimo. En el grupo tratado con metformina se encontró que solo 11 pacientes (27.5 %) presentaron falla terapéutica, de los cuales 6 fueron en el segundo trimestre de la gestación y 5 pacientes en el tercer trimestre de la gestación. Presentando una tasa de éxito del 72.5 %. Del 27.5% de pacientes que presentó falla al tratamiento con metformina 2 de ellas recibieron terapia de rescate con glibenclamida en combinación con metformina obteniéndose el control metabólico adecuado al usar ambos hipoglucemiantes sin requerir de ninguna otra intervención farmacológica hasta el final de la gestación.

En el grupo de insulina se logró control metabólico óptimo con el uso de insulina como monoterapia en el 100% de los casos (32 pacientes).

Tabla 29. Falla al tratamiento por grupo de estudio

FALLA TRATAMIENTO	GLIBENCLAMIDA	METFORMINA	INSULINA
NO	24	29	32
SI	6	11	0
TOTAL	30	40	32

Fuente. Hoja de captura formato de investigación. p= 0.007

En relación a la falla a tratamiento para cada tipo de alteración en el metabolismo de los carbohidratos se observó que para el grupo de pacientes con diabetes gestacional se presentó 15.9 % de pacientes con falla al tratamiento, para el grupo de diabetes tipo 2 la falla terapéutica ocurrió en el 28.6% de los casos y en el grupo de intolerancia a los carbohidratos no se presentó falla terapéutica, lo que nos habla de una mayor falla al tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2, con una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 30. Relación falla al tratamiento por tipo de diagnostico

DIAGNOSTICO	AUSENCIA FALLA TRATAMIENTO	PRESENCIA FALLA AL TRATAMIENTO	TOTAL
DIABETES GESTACIONAL	69	13	82
DIABETES TIPO 2	10	4	14
INTOLERANCIA CARBOHIDRATOS	6	0	6
TOTAL	85	17	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación. p=0.007

En referencia a las dosis con las que las pacientes lograron el control metabólico se encontró que para el grupo de insulina en referencia a NPH la dosis de mantenimiento fue de 12.28 UI, para insulina de acción rápida la media fue de 11.13 UI, en el grupo de glibenclamida la mediana fue de 5 mg y para el grupo de metformina fue 1626.22 mg.

Tabla 31. Dosis de mantenimiento de insulina NPH

INSULINA NPH	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR
DOSIS MANTENIMIENTO	12.28	9.127

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

Tabla 32. Dosis de mantenimiento insulina acción rápida.

INSULINA IAR	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR
DOSIS MANTENIMIENTO	11.13	8.01

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

Tabla 33. Dosis de mantenimiento de glibenclamida.

GLIBENCLAMIDA	LIMITE INFERIOR	MEDIANA	LIMITE SUPERIOR
DOSIS MANTENIMIENTO	4.37	5.00	12.18

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

Tabla 34. Dosis de mantenimiento de glibenclamida.

METFORMINA	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR
DOSIS MANTENIMIENTO	1626.22	768.50

Fuente. Hoja de captura formato de investigación

Tipo de tratamiento de rescate

El tratamiento de rescate que más fue empleado fue insulina el cual fue utilizado en 13 pacientes (12.7 %), metformina y glibenclamida se utilizaron en 2 pacientes cada uno (2% respectivamente). Esto se debió a una toma de decisión consensada con el equipo de investigadores que participaron posterior a que una de las pacientes en quienes se utilizó la combinación de hipoglucemiantes orales presento una muerte fetal a la semana 35 sin causa explicable fuera de la propia patología de base, en cuyo caso se trataba de una diabetes tipo II y una obesidad grado I; motivo por el cual se decidió que las pacientes que no alcanzaran el control optimo con glibenclamida o con metformina recibirían insulina exclusivamente como tratamiento de rescate.

Tabla 35. Tipo de tratamiento de rescate empleado.

TRATAMIENTO DE RESCATE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO REQUIRIO	85	83.3
GLIBENCLAMIDA	2	2.0
METFORMINA	2	2.0
INSULINA	13	12.7
TOTAL	102	100

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

Tiempo de respuesta terapéutica

En cuanto a los días promedio de hospitalización para cada grupo al inicio del tratamiento se observó que en el grupo de insulina se requirieron de 3.3 días como límite inferior y de 4.2 días como límite superior para lograr respuesta terapéutica con una media de 3.7 días.

En el grupo de glibenclamida se requirieron como límite inferior 2.3 días y como límite superior de 3.5 días para alcanzar control metabólico adecuado, con una media de 2.9 días.

En el grupo de metformina se observó que el control se logró con un lapso entre 2.8 días como límite inferior y de 2.9 días como límite superior, con una media de 2.6 días. Se encontró una diferencia significativa ($p < 0.001$) en el tiempo de respuesta entre los distintos grupos de tratamiento observándose que para el grupo de metformina se logra el control metabólico en menor cantidad de tiempo con una media de 2.6 días, seguido del grupo de glibenclamida con una media de 2.9 días y el grupo que requirió un mayor número de días para alcanzar control metabólico fue el grupo tratado con insulina con una media de 3.7 días. Sin embargo cabe hacer consideración de algunas variables de grupo de las que se ha hecho mención previamente como es el hecho de que el grupo de metformina tenía una mayor proporción de pacientes con hemoglobina glucosilada normal

al momento de iniciar la terapia farmacológica situación que pudo influir de manera directa en los tiempos de respuesta.

Tabla 36. Número de días en alcanzar el control metabólico óptimo por grupo de tratamiento.

	N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	LIMITE INFERIOR Q 25	LIMITE SUPERIOR Q 75
GLIBENCLAMIDA	30	2.97	1.56	2.37	3.56
METFORMINA	40	2.65	0.83	2.38	2.92
INSULINA	32	3.78	1.33	3.30	4.26
TOTAL	102				

Fuente. Hoja de captura formato de investigación. $p= 0.001$

Apego a la dieta

Dentro de los grupos de tratamiento encontramos que para glibenclamida 15 pacientes tuvieron adecuado apego a la dieta, 10 pacientes no tuvieron apego a la dieta y 5 pacientes con regular apego.

En el grupo de metformina 16 pacientes tuvieron adecuado apego a la dieta, 16 pacientes no tuvieron apego a la dieta y 8 pacientes cursaron con regular apego.

En el grupo de insulina 13 pacientes tuvieron adecuado apego a la dieta, 7 pacientes no tuvieron apego a la dieta y 12 pacientes con regular apego.

En comparativo los tres grupos no se encontraron diferencia estadística por lo que contamos con grupos homogéneos de conducta de apego o desapego a las medidas dietéticas.

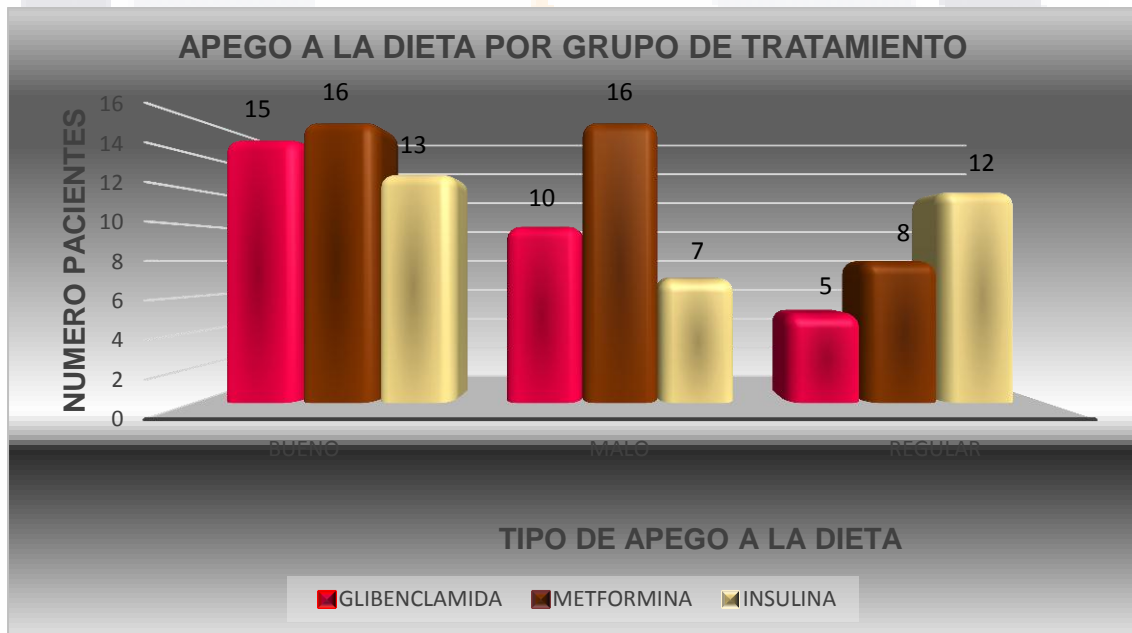
Tabla 37. Apego a la dieta por grupo de tratamiento.

APEGO	GLIBENCLAMIDA	METFORMINA	INSULINA	TOTAL
BUENO	15	16	13	44
MALO	10	16	7	33
REGULAR	5	8	12	25
TOTAL	30	40	32	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p= 0.234

GRAFICA 7



Gráfica 6. Apego a la dieta por grupo de tratamiento.

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p= 0.234

Comparación entre los grupos de hipoglucemiantes orales

En cuanto a la respuesta terapéutica para hipoglucemiantes orales, se observó que para el grupo de glibenclamida 6 pacientes presentaron falla al tratamiento (20%) y para el grupo de metformina 11 pacientes (27.5%); En base al análisis estadístico no se encontró

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de hipoglucemiantes orales ($p= 0.332$), por lo que ambos presentaron una respuesta al tratamiento similar.

En cuanto al apego observado por las pacientes para cada modalidad de tratamiento farmacológico no se detectó falta de apego para ninguno de los fármacos estudiados, el 100% de las pacientes reportaba un apego total a la administración del medicamento asignado.

RESULTADOS FETALES

Evaluación de indicadores ultrasonograficos de descontrol metabólico

Dentro de los criterios ultrasonograficos aceptados a nivel mundial y preestablecidos en este protocolo como marcadores de afectación fetal por la diabetes materna observamos que 13.3% (2 pacientes) de la población que utilizó glibenclamida presento macrosomia, ningún caso en el grupo de metformina y solo 3% (1 paciente) en el grupo de insulina.

Se observó una frecuencia de macrosomía en 3 fetos (2.9%) del total, de los cuales 2 de ellos ocurrieron en el grupo de glibenclamida y 1 en el grupo de insulina; así como un caso de polihidramnios en el grupo de insulina, sin que se observe una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.270$).

Observamos que 13.3% de la población que utilizó glibenclamida presento macrosomia, ningún caso en el grupo de metformina y solo 3% en el grupo de insulina.

Se encontró y confirmo el hallazgo de polihidramnios en 1 paciente (1.0%) del grupo tratado con glibenclamida sin malformaciones congénitas asociadas que dieran otra explicación a dicho hallazgo, por lo que se interpretó como secundario a falta de control metabólico materno, en dicha paciente se evaluó el grado de apego a la terapia nutricia el cual se calificó como un apego adecuado.

En el grupo de insulina ocurrió 1 caso de macrosomía, también como reflejo de un mal control glucémico materno, en una paciente en quien se evaluó un adecuado apego a las indicaciones dietéticas.

Tabla 38. Indicadores ultrasonograficos de descontrol metabólico.

ALTERACIÓN USG DESCONTROL METABOLICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	98	96.1
MACROSOMIA	3	2.9
POLIHIDRAMNIOS	1	1.0
TOTAL	102	100

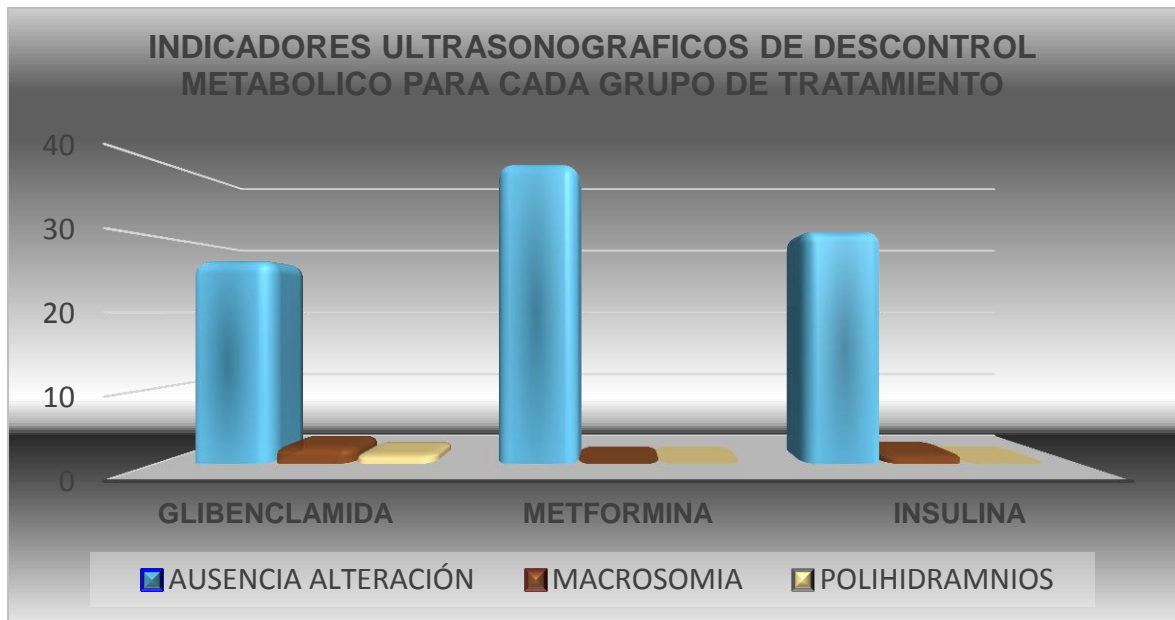
Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

Tabla 39. Indicadores ultrasonograficos de descontrol metabólico por grupo de tratamiento.

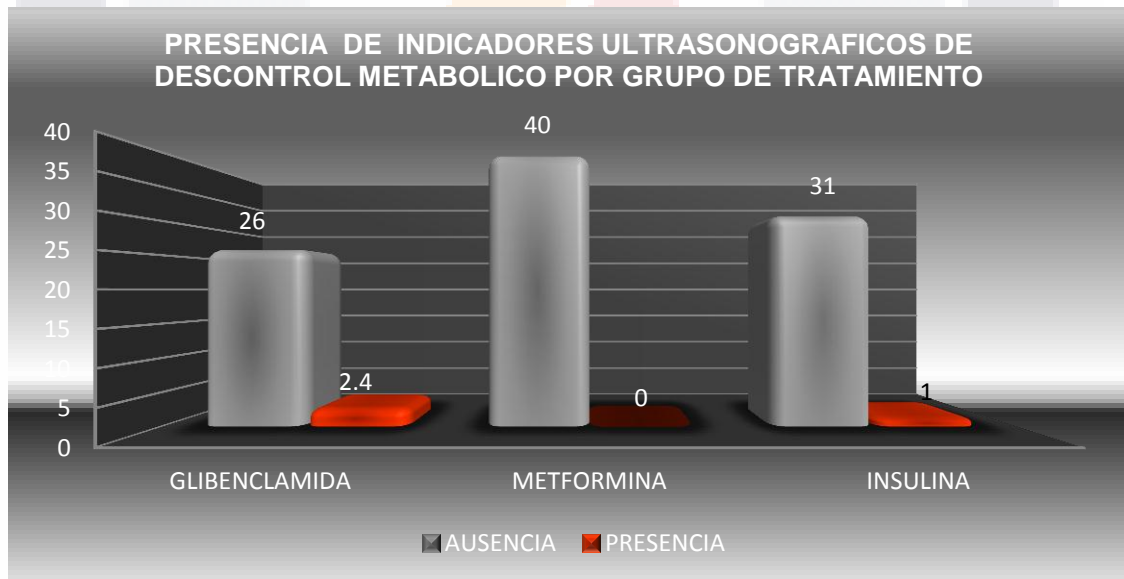
GRUPO TRATAMIENTO	AUSENCIA ALTERACIÓN	MACROSOMIA	POLIHIDRAMNIOS	TOTAL
GLIBENCLAMIDA	27	2	1	30
METFORMINA	40	0	0	40
INSULINA	31	1	0	32
TOTAL	98	3	1	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p = 0.270



Gráfica 7. Indicadores ultrasonográficos de descontrol metabólico para cada grupo de tratamiento.
Fuente. Hoja de captura formato de investigación.



Gráfica 8. Presencia de indicadores ultrasonográficos de descontrol metabólico por grupo de tratamiento.

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

En relación al apego materno a la terapia nutricia durante la gestación que presentaron las pacientes en quienes se observó la aparición de indicadores de descontrol metabólico como macrosomía y polihidramnios, no se encontró asociación entre la falta de apego a la

terapia nutricia y la aparición de dichos hallazgos ultrasonográficos ya que la aparición de estos ocurrió sin diferencia significativa tanto en aquellas gestantes en quienes se determinó buen apego a la dieta como en aquellas en quienes se detectó que el apego era inadecuado.

Tabla 40. Relación de apego a la dieta con macrosomía.

APEGO A LA DIETA	AUSENCIA MACROSOMIA	PRESENCIA MACROSOMIA	TOTAL
BUENO	41	3	44
MALO	31	2	33
REGULAR	25	0	25
TOTAL	97	5	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p= 0.435

Tabla 41. Relación de apego a la dieta con polihidramnios.

APEGO A LA DIETA	AUSENCIA POLIHIDRAMNIOS	PRESENCIA POLIHIDRAMNIOS	TOTAL
BUENO	43	1	44
MALO	33	0	33
REGULAR	25	0	25
TOTAL	101	1	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p=0.249

Morbilidad fetal agregada

Se presentó restricción en el crecimiento intrauterino en 3 de los fetos, 1 en el grupo tratado con metformina y 2 en el grupo de insulina, sin embargo en los 3 casos existió la

asociación con preeclampsia severa lo que podría justificar la aparición de esta complicación en el feto.

Oligohidramnios se presentó en dos fetos, 1 caso en el grupo de glibenclamida asociado a ruptura prematura de membranas y otro en el grupo de metformina asociado a restricción del crecimiento intrauterino y preeclampsia severa, por lo cual dicho hallazgo no es imputable a ninguno de los fármacos empleados en este estudio. De igual forma se presentó un caso de anhidramnios asociado a ruptura prematura de membranas en el grupo de metformina.

Se detectaron por ultrasonografía 2 casos aislados de defectos congénitos como fue un caso de espina bífida e hidrocefalia secundaria a ello y otro caso de rabdomioma intracardiaco único sin repercusión hemodinámica. El primer caso correspondía a una paciente del grupo tratado con insulina y el feto afectado por rabdomioma ocurrió en una madre del grupo tratado con glibenclamida.

Tabla 42. Alteraciones ultrasonograficas en población fetal de estudio

ALTERACIÓN USG	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	90	88.2
MACROSOMIA	3	2.9
POLIHIDRAMNIOS	1	1.0
RESTRICCIÓN CRECIMIENTO INTRAUTERINO	3	2.9
OLIGOHIDRAMNIOS	2	2.0
HIDROCEFALIA, ESPINA BIFIDA	1	1.0
RABDOMIOMA CARDIACO	1	1.0
ANHIDRAMNIOS	1	1.0
TOTAL	102	100

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

Vía de resolución del embarazo

Dentro de la vía de resolución tenemos que 38 (37.3%) pacientes se resolvieron por parto vaginal eutócico, 2 (1.9%) parto instrumentado con fórceps de los cuales uno fue por expulsivo prolongado y en la otra paciente la indicación fue profiláctica por cesárea previa y 62 (60.7%) pacientes mediante cesárea. De esta manera encontramos que la vía de resolución presentó una tasa muy elevada de cesáreas la cual se practicó en el 60% de los casos, sin embargo la proporción de nacimientos distócicos fue mínima y en realidad uno de los partos distócicos se decidió de manera profiláctica.

Tabla 43. Vía de resolución del embarazo.

VÍA RESOLUCIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
PARTO	38	37.3
PARTO INSTRUMENTADO	2	1.9
CESAREA	62	60.7
TOTAL	102	100

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

En el grupo de glibenclamida 12 pacientes se resolvieron por parto eutócico, 17 tuvieron la resolución por cesárea y 1 se resolvió por medio de un parto distócico por aplicación de fórceps.

Para el grupo de metformina 14 gestación fueron resueltas por parto eutócico, 25 por cesárea y 1 parto distócico por aplicación de fórceps.

Dentro del grupo de insulina 12 nacimientos fueron por parto eutócico, 20 por cesárea. No se resolvió ninguno por medio de parto distócico.

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.877$) en cuanto a la vía de resolución de la gestación entre los 3 grupos de estudio.

La indicación de cesárea estuvo relacionada con causas obstétricas, siendo las de mayor frecuencia iterativa (13.7%), desproporción céfalo pélvica (10.8%), trabajo de parto estacionario (9.8%) e inducto conducción fallida (6.9%).

De igual forma no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($P=0.380$) entre las indicaciones de cesárea por grupo de tratamiento.

Tabla 44. Vía de resolución del embarazo entre grupos de tratamiento.

GRUPO TRATAMIENTO	PARTO	CESAREA	PARTO INSTRUMENTADO	TOTAL
GLIBENCLAMIDA	12	17	1	30
METFORMINA	14	25	1	40
INSULINA	12	20	0	32
TOTAL	38	62	2	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

$p= 0.877$

Tabla 45. Indicaciones cesárea en la población de estudio.

INDICACIÓN CESAREA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	39	38.2
TRABAJO PARTO ESTACIONARIO	10	9.8
INDUCTOCONDUCCIÓN FALLIDA	7	6.9
ITERATIVA	14	13.7
DESPROPORCION CEFALOPELVICA	11	10.8
PREMATUREZ	3	2.9

OLIGOHIDRAMNIOS	2	2.0
PRODUCTO SITUACIÓN TRANSVERSA	1	1.0
CERVIX DESFAVORABLE	2	2.0
CORIOAMNIOITIS	1	1.0
PRESENTACIÓN COMPUESTA	1	1.0
PELVICO	1	1.0
PREECLAMPSIA SEVERA	2	2.0
POLIHIDRAMNIOS	1	1.0
VIH	1	1.0
PROLAPSO CORDON	1	1.0
BAJA RESERVA FETAL	2	2.0
FETO MALFORMACIONES	1	1.0
RESTRICCIÓN CRECIMIENTO (RCIU)	1	1.0
DESPRENDIMIENTO PLACENTA (DPPNI)	1	1.0
TOTAL	102	100

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

Características demográficas de la población neonatal

Se obtuvieron un total de 102 recién nacidos vivos ya que se produjo una muerte intrauterina de 35 semanas previamente mencionada y una de las gestaciones era doble, por lo que se obtuvieron 2 recién nacidos vivos de una sola paciente.

La mediana de edad gestacional estimada por Capurro al nacimiento fue de 38 semanas, con una edad mínima al nacimiento de 24 semanas en una paciente en que ocurrió una ruptura prematura de membranas, sin embargo los cuartiles de distribución para esta variable se ubicaron en 37 semanas como límite inferior y 39 semanas como límite superior. Lo observado por lo tanto es que la mayoría de los productos se obtuvieron en el término de la gestación.

En cuanto a la antropometría del recién nacido, se observó que la mediana de la talla se ubicó en 49 cm con un cuartil inferior de 48 cm y un cuartil superior de 50cm. El peso neonatal se encontró con una media de 3022 gr lo que sitúa en rangos de normalidad. En la valoración del índice ponderal de los neonatos como indicador de crecimiento somático (equiparable al índice de masa corporal del adulto), la mediana se ubicó en 2.56 con un cuartil inferior de 2.38 y un cuartil superior de 2.76, lo cual nos permite inferir que la mayoría de los recién nacidos presentaron un índice ponderal acorde para edad gestacional y por lo tanto se evaluaron como eutróficos al nacimiento, únicamente se observaron 7 recién nacidos hipertroáficos para edad gestacional dentro de la población estudiada.

Tabla 46. Características de la población neonatal.

VARIABLE	No	LIMITE INFERIOR	MEDIANA	LIMITE SUPERIOR
TALLA	102	48	49	50
CAPURRO	102	37.0	38.0	39.0
INDICE PONDERAL	102	2.38	2.56	2.76
APGAR 1"	101	8	8	8
APGAR 5"	101	9	9	9

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

Índice ponderal por grupo de tratamiento

En el grupo de glibenclamida se encontró que el grado de adiposidad neonatal medido mediante el índice ponderal solo se encontró elevado en 3 pacientes (2.9%), el resto se encontraron distribuidos entre el percentil 10 y 90, lo que ubica el 97.1% de los recién nacidos como eutróficos y ello refleja efectividad del tratamiento.

En el grupo de metformina dos paciente (1.9%) se ubicaron por encima del percentil 95, es decir se encontraron hipertróficos al nacimiento y el resto 98.1% se ubicaron entre el percentil 10 y 90, es decir se encontraron eutróficos al nacimiento, lo que refleja efectividad del tratamiento.

Para el grupo de insulina 2 de los recién nacidos (2.9%) se presentaron hipertróficos y el resto 97.1% se encontraba eutróficos. También traduciendo una adecuada efectividad del tratamiento.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos de tratamientos.

Tabla 47. Índice ponderal neonatal por grupo de tratamiento.

GRUPO TRATAMIENTO	No	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	LÍMITE SUPERIOR	LÍMITE INFERIOR
GLIBENCLAMIDA	30	2.67	0.38	2.53	2.81
METFORMINA	40	2.56	0.51	2.40	2.7
INSULINA	32	2.56	0.45	2.40	2.73
TOTAL	102				

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

$p= 0.570$

La valoración de APGAR como indicador de presencia de síndrome de dificultad respiratoria al nacimiento se observó dentro del primer minuto con una mediana de 8 puntos y a los 5 minutos la mediana se encontró en 9 puntos es decir la mayoría de los

productos presento puntajes de APGAR normales sin evidencia de dificultad respiratoria o datos de asfixia dentro de los primeros 5 minutos de vida.

En el grupo de glibenclamida se reportaron 2 neonatos con APGAR bajos de 5 al minuto y 7 a los 5 minutos, el primero de ellos correspondia a un producto de 37 semanas de 3,000 gramos sin hipoglucemia neonatal y sin documentarse morbilidad neonatal agregada por lo que la causa del APGAR bajo no se esclarecio, se recupero adecuadamente dentro de la primera hora de vida y no amerito internamiento. El segundo producto correspondio a un producto prematuro de 27 semanas de gestación que peso 800 gr, no se documento hipoglucemia al nacimiento, permaneció hospitalizado de manera prolongada.

En el grupo tratado con metformina se reportaron 2 casos de APGAR bajos. El primer producto con un APGAR de 6/7 peso 2,700 gr que se obtuvo a las 37 semanas se diagnosticó un síndrome de dificultad respiratoria que amerito internamiento a UCIN durante 3 días posteriores a los cuales egreso sin complicaciones.

El segundo producto con un APGAR de 6/9 nacio a las 36 semanas peso 2,225 gramos sin hipoglucemia al nacimiento aunque se reporto un síndrome de dificultad respiratoria leve pero no amerito internamiento.

En el grupo de insulina solo un neonato presento un APGAR bajo de 6/9 nacio a las 36.3 semanas con un peso de 3,300 gramos se reporto una hipoglucemia neonatal sin embargo se trata del producto diagnosticado antenatalmente con hidrocefalia y espina bifida al que ya no se dio mas seguimiento debido a que se traslado a un hospital de tercer para manejo quirurgico de sus malformaciones congenitas.

Malformaciones neonatales

Dentro de las malformaciones neonatales encontradas se presentaron 4 casos de los cuales 1 ocurrió en el grupo de gestantes tratadas con glibenclamida, 2 en el grupo tratado con metformina y uno en el grupo de insulina; sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.903$). Cabe mencionar que solo una mínima proporción de productos se expuso a la administración de los fármacos durante la gestación en etapa

de embriogénesis y ello solo ocurrió en los grupos tratados con insulina y metformina ya que ninguna paciente que cursara embarazo en primer trimestre fue aleatorizada al grupo de glibenclamida.

Dichas alteraciones consistieron en un caso de criptorquidia en el grupo de metformina, con diagnóstico de diabetes tipo 2. Se reportó un caso de pie equino varo también en el grupo de metformina, con diagnóstico de diabetes gestacional. Ambos defectos congénitos sin asociación con efectos teratogénicos, aunado a ello ambos fetos se expusieron a la administración de metformina en las semanas 26.6 y 29 de gestación que fue el momento en que se ingresó a las madres al estudio, por lo que el resultado obtenido es que los fetos que se expusieron a la administración de metformina durante el primer trimestre no presentaron malformaciones congénitas.

Se confirmó al nacimiento la presencia de un rabdomioma intracardiaco en un producto del grupo tratado con glibenclamida, cuya madre tenía el diagnóstico de diabetes gestacional. También se confirmó el caso de espina bífida e hidrocefalia diagnosticado antenatalmente en 1 recién nacido del grupo de insulina, cuya madre se había diagnosticado como diabetes gestacional. En el análisis comparativo de dichas alteraciones neonatales entre los 3 grupos de estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.486$).

Tabla 48. Malformaciones neonatales por grupos de tratamiento.

GRUPO TRATAMIENTO	NO PRESENTO	SI PRESENTO	TOTAL
GLIBENCLAMIDA	29	1	30
METFORMINA	38	2	40
INSULINA	31	1	32
TOTAL	98	4	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación. $p= 0.486$

Tabla 49. Tipo de malformaciones neonatales por grupo de tratamiento.

GRUPO TRATAMIENTO	NO	CRIPTORQUIDIA	PIE EQUINO VARO	RABDOMIOMA CARDIACO	HIDROCEFALIA ESPINA BIFIDA	TOTAL
GLIBENCLAMIDA	29	0	0	1	0	30
METFORMINA	38	1	1	0	0	40
INSULINA	31	0	0	0	1	32
TOTAL	98	1	1	1	1	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p=0.903

Prematurez

Se observó que dentro de la población de neonatos expuestos a los grupos de fármacos en estudio se presentó un total de 15 nacimientos prematuros, los cuales fluctuaban entre las 24 y 36.6 semanas, de los cuales 4 (3.9%) fueron para el grupo de glibenclamida, 7 (6.8%) para el grupo de metformina y 4 (3.9%) para el grupo de insulina, sin una diferencia estadística significativa entre grupos para edad gestacional al nacimiento y en incidencia de prematurez, pero con tendencia a mayor presentación de la prematurez en el grupo de metformina. Se obtuvieron 87 recién nacidos de término (85.2%) lo que excluye las complicaciones inherentes a la prematuridad en la mayoría de la población estudiada. Cabe mencionar que en ninguno de los nacimientos prematuros tuvo su origen algún factor asociado a la diabetes, sino que en todos los casos se debió a complicaciones propiamente obstétricas.

En el grupo de glibenclamida ocurrieron 4 nacimientos pretermino uno de ellos a las 36 semanas desencadeno trabajo de parto espontaneo, nacio por evento eutocico sano y se egreso sin complicaciones. El segundo de ellos se obtuvo a las 36 semanas de edad calculada por Capuro aunque la edad obstetrica calculada eran 38 semanas, se obtuvo por cesarea electiva por el diagnostico de rabdomioma cardiaco gigante se egreso con la madre sin complicacion hemodinamica para su seguimiento. Los otros dos casos fueron

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

nacimientos pretermino por ruptura prematura de membranas uno de ellos a las 28 semanas y otro a las 35 ambos casos a causa de ruptura prematura de membranas.

En el grupo de metformina ocurrieron 7 nacimientos pretermino: dos de ellos a la semana 34 y 35 por desencadenar trabajo de parto prematuro se egresaron con la madre, otros 3 de los nacimientos ocurrieron en cesareas electivas por indicacion obstetrica en las que ocurrio una discordancia entre la edad obstetrica calculada y la edad establecida por Capurro al nacimiento, los 3 productos sin dificultad respiratoria al nacimiento se egresaron con la madre. segundo a las 36 semanas. Uno mas de ellos por ruptura prematura de membranas a las 25semanas de gestacion peso 800 gr al nacimiento y fallecio a los 16 días. Y el ultimo de los prematuro de este grupo nacio por cesarea a las 36.4 semanas debido a una restriccion del crecimiento intrauterin secundaria a reeclampsia severa con un peso de 1650 gramos permanecio hospitalizado por un lapso de 15 días posterior a los cual egreso sin mas complicaciones.

En el grupo de insulina ocurrieron 4 nacimientos premeaturos, el primeroy el segundo a las 36 semanas de edad asignada por Capurro nevamente como una cesarea programada por indicación obstetrica debido a una edad obstetrica discordante calculada en 38 semanas se obtuvo un producto de 3050 gramos sin dificultad respiratoria ni morbilidad neonatal que egreso con la madre y el segundo de ellos un neonato de 2350 gramos sn dificultad respiratoria que egreso sin complicación alguna. El tercer caso un producto de 35 semanas por un trabajo de parto espontaneo que se obtuvo por eutocia y aunque presento hipoglucemia no amerito internamiento y egreso sin complicaciones. El ultimo caso un nacimiento prematuro indicado por preeclampsia severa a la semana 35 el neonato peso 1650 gramos sin dificultad resoiratoria para el cual tampoco se considero necesrio el internamiento ya que no presento morbilidad gregada a su bajo peso.

Tabla 50. Frecuencia prematuridad en población neonatal de estudio.

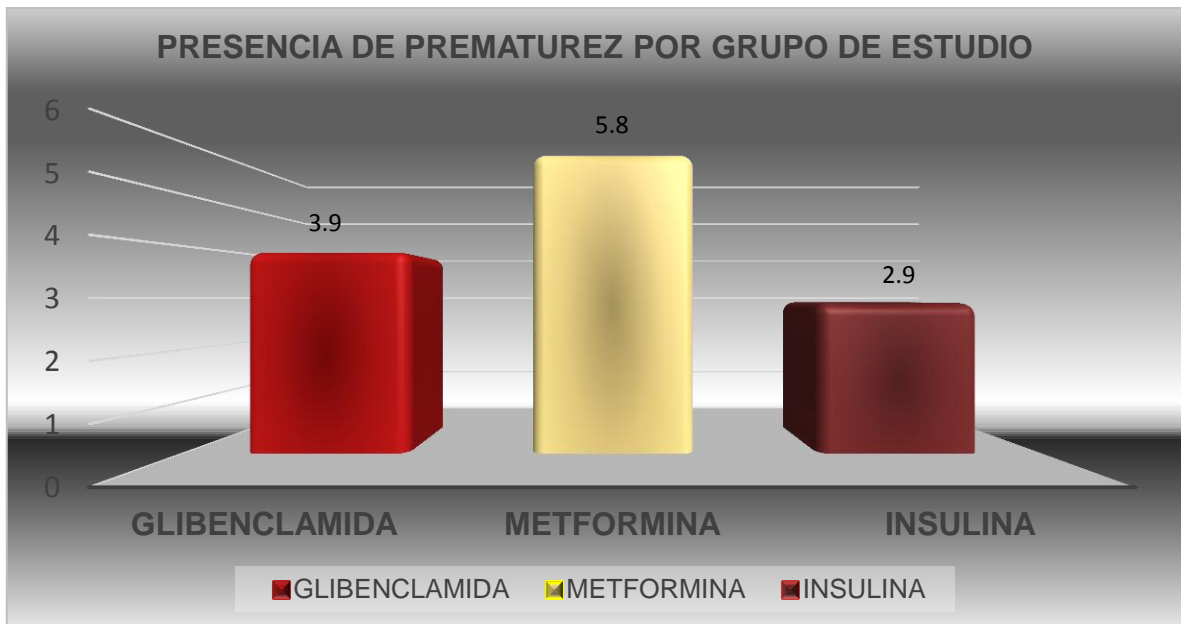
GRUPO TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	TOTAL
GLIBENCLAMIDA	4	3.9	30
METFORMINA	7	6.8	40
INSULINA	4	3.9	32
TOTAL	15	100	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

Tabla 51. Frecuencia de prematuridad en neonatos entre grupos de tratamiento.

GRUPO TRATAMIENTO	AUSENCIA PREMATUREZ	PRESENCIA PREMATUREZ	TOTAL
GLIBENCLAMIDA	26	4	30
METFORMINA	33	7	40
INSULINA	28	4	32
TOTAL	87	3	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación. $p= 0.771$



Gráfica 9. Presencia de prematuridad por grupo de estudio.

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

Hipoglucemia neonatal

Al evaluar las glicemias capilares de los recién nacidos dentro de los primeros 30 a 60 minutos de vida, la media se encontró en 54.5 mg/dl con una SD de 11 mg/dl.

Se presentó hipoglucemia neonatal en 15 (14.7%) recién nacidos, por lo que un 85.3 % cursaron sin esta alteración.

En el grupo de glibenclamida se presentaron 3 casos de hipoglucemia neonatal, dentro del grupo de metformina solo se presentó 1 caso y en el grupo de insulina 11 casos. Determinándose una diferencia estadísticamente significativa ya que se presentó una mayor frecuencia de hipoglucemia neonatal en el grupo de insulina, lo que nos habla de que los hipoglucemiantes orales parecen ser más seguros en su administración para el feto y el recién nacido.

Tabla 52. Presencia de hipoglucemia neonatal en población de estudio.

HIPOGLUCEMIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	87	85.3
SI	15	14.7
TOTAL	102	100

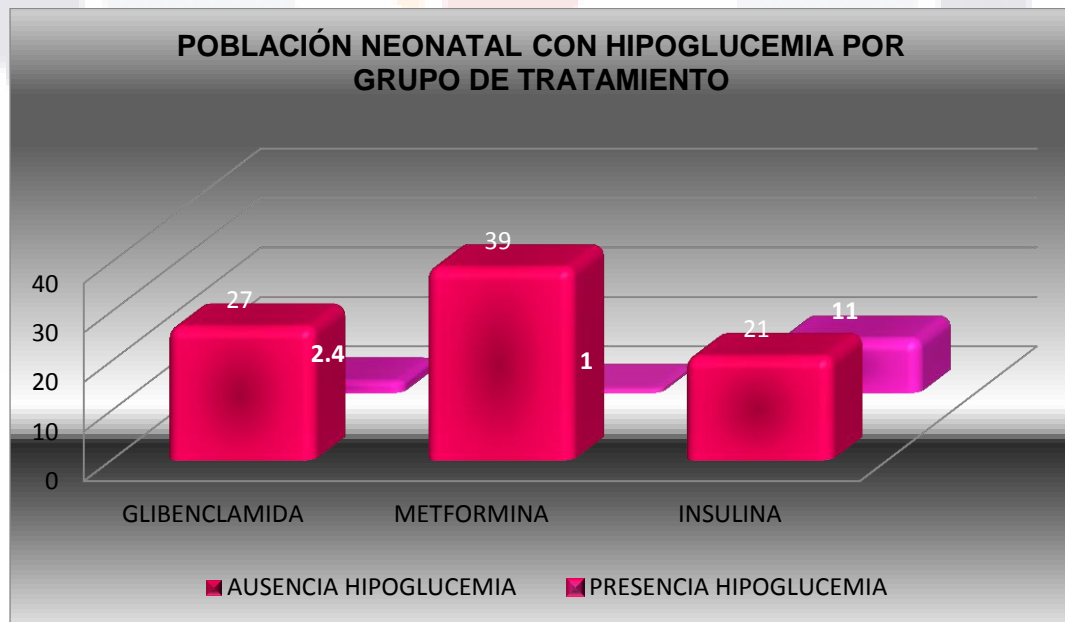
Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

Tabla 53. Población neonatal con hipoglucemia por grupo de tratamiento.

GRUPO TRATAMIENTO	AUSENCIA HIPOGLUCEMIA	PRESENCIA HIPOGLUCEMIA	TOTAL
GLIBENCLAMIDA	27	3	30
METFORMINA	39	1	40
INSULINA	21	11	32
TOTAL	87	62	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p= 0.001



Gráfica 10. Población neonatal con hipoglucemia por grupo de tratamiento.

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p= 0.001

Glucosa en recién nacidos

En el análisis de la glucosa neonatal para cada grupo de tratamiento medida dentro de los primeros 30-60 minutos de vida se observó una media de 52.5 mg/dl para el grupo tratado con glibenclamida, de 58 mg/dl para el grupo tratado con metformina y de 52mg/dl en el grupo tratado con insulina.

Si se encontró diferencia estadísticamente significativa, con un valor medio de glucosa neonatal más elevada en el grupo de metformina en comparación con insulina y glibenclamida.

Tabla 54. Glucosa neonatal por grupos de tratamiento.

GRUPO TRATAMIENTO	No	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR
GLIBENCLAMIDA	30	52.53	13.03	47.66	57.40
METFORMINA	40	58.08	9.62	55.00	61.15
INSULINA	32	52.03	9.74	48.52	55.55
TOTAL	102				

Fuente. Hoja de captura formato de investigación. $p= 0.033$

En cuanto a la asociación de hipoglucemia en los neonatos y el antecedente materno de falta de apego a la dieta no se encontró relación entre la falta de adhesión a las indicaciones nutricias y el nacimiento de un producto macrosómico, ya que no se encontró diferencia estadísticamente significativa de productos macrosómicos entre el grupo que observó buen apego y el grupo con mal apego.

Tabla 55. Relación de apego a la dieta con macrosomia.

APEGO A LA DIETA	AUSENCIA MACROSOMIA	PRESENCIA MACROSOMIA	TOTAL
BUENO	41	3	44
MALO	31	2	33
REGULAR	25	0	25
TOTAL	97	5	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación. $p= 0.435$

Tabla 56. Relación de apego a la dieta con polihidramnios.

APEGO A LA DIETA	AUSENCIA POLIHIDRAMNIOS	PRESENCIA POLIHIDRAMNIOS	TOTAL
BUENO	43	1	44
MALO	33	0	33
REGULAR	25	0	25
TOTAL	101	1	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación. $p=0.249$

Internamientos a UCIN

En cuanto a la incidencia de internamiento a terapia intensiva en la población neonatal se encontró que 96 (94.1%) de los recién nacidos no requirieron hospitalización, solo 6 (5.9%) productos fueron hospitalizados.

Dentro de los diagnósticos que ameritaron los internamientos el principal fue prematuridad en 4 (3.9%) de los recién nacidos, se reportó síndrome de dificultad respiratoria 1 (1%) e hidrocefalia con espina bífida en 1 caso (1%) este es el neonato que de manera concomitante presentó hipoglucemia sin embargo no fue dicha hipoglucemia propiamente

lo que ameritó el internamiento. Lo que nos demuestra que la mayoría de los recién nacidos cursaron sin complicaciones graves.

Los días de estancia intrahospitalaria fueron desde 4 días hasta 64 días, con una media de 1.3 días. Cabe mencionar que el el producto donde se alcanza el mayor numero de días de estancia intrahospitalaria se encontraba en el grupo de metformina, sin embargo es importante mencionar que este producto presento prematurez secundaria a ruptura prematura de membranas, con antecedente de infección de vías urinarias de repetición.

Tabla 57. Diagnóstico de internamiento en los recién nacidos.

DIAGNOSTICO INTERNAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO REQUIRIERON	96	94.1
SINDROME DIFICULTAD RESPIRATORIA	1	1.0
PREMATUREZ	4	3.9
HIDROCEFALIA, ESPINA BIFIDA	1	1.0
TOTAL	102	100

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

En relación al diagnóstico encontrado entre grupos tenemos que para el grupo de glibenclamida solo 1 producto requirió hospitalización y la indicación fue prematurez. En el grupo de tratamiento con metformina 2 recién nacidos requirieron ser hospitalizados, ambos casos a causa de prematurez.

En el grupo de insulina se requirió el internamiento de 3 recién nacidos de los cuales 1 fue por síndrome de dificultad respiratoria, 1 por prematurez y 1 por presentar espina bífida e hidrocefalia.

No encontrándose diferencia estadísticamente significativa en relación al número de internamientos y su diagnóstico por grupos.

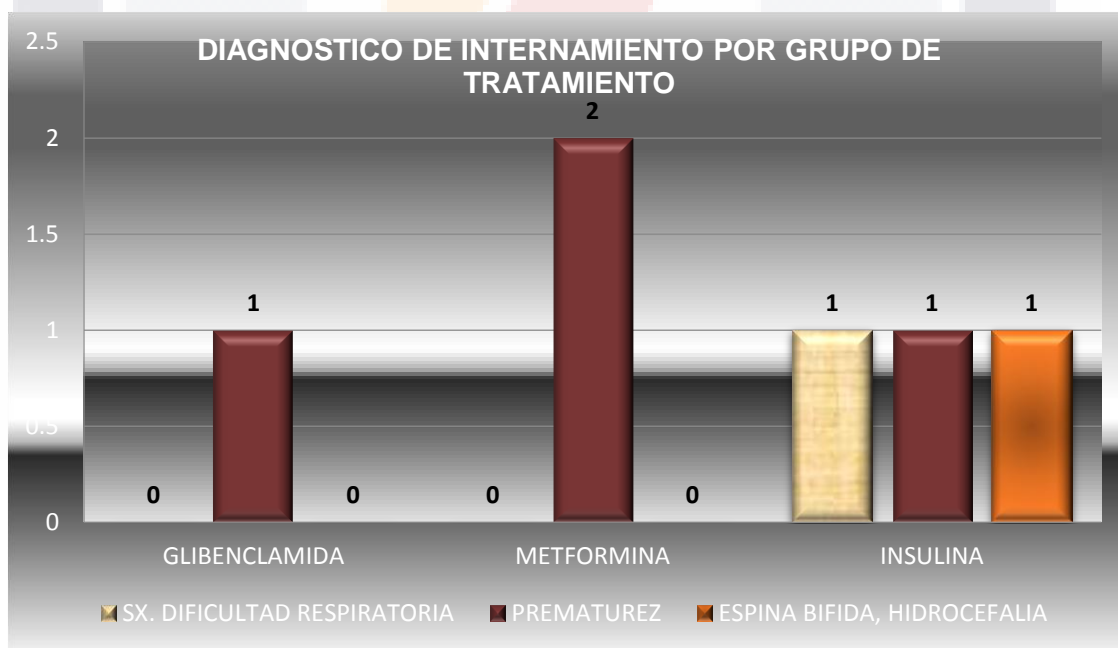
En ninguno de los casos de hospitalización neonatal se encontró hipoglucemia.

Tabla 58. Diagnóstico de internamiento en los recién nacidos por grupo de tratamiento.

GRUPO TRATAMIENTO	SANO	SINDROME DIFICULTAD RESPIRATORIA	PREMATUREZ	ESPINA BIFIDA, HIDROCEFALIA	TOTAL
GLIBENCLAMIDA	29	0	1	0	30
METFORMINA	38	0	2	0	40
INSULINA	29	1	1	1	32
TOTAL	96	1	4	1	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p=0.591



Gráfica 11. Diagnóstico de internamiento por grupo de tratamiento.

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

P=0.591

Síndrome de dificultad respiratoria neonatal

Dentro de la población de estudio en los recién nacidos encontramos que 93 (91.2%) de ellos no presentaron como alteración síndrome de dificultad respiratoria, solo se presentó en 9 (8.8%) pacientes, lo cual nos traduce baja incidencia de esta complicación de esta morbilidad neonatal como indicador de descontrol metabólico durante la gestación y de fetopatía diabética como secuela de una diabetes descontrolada durante la gestación.

Tabla 59. Frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria en los neonatos.

SINDROME DIFICULTAD RESPIRATORIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO	93	91.2
SI	9	8.8
TOTAL	102	100

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

El síndrome de dificultad respiratoria en los recién nacidos se presentó solo 1 paciente en el grupo de glibenclamida, el cual no requirió hospitalización ya que se resolvió de manera espontánea luego de un par de horas de vigilancia y ambientación del producto lo cual nos refleja que era de mínima severidad.

En el grupo de metformina se presentó en 4 pacientes de los cuales ninguno requirió hospitalización, presentando resolución espontánea de igual manera al caso anterior.

Dentro del grupo de Insulina se presentó en 4 pacientes, de los cuales únicamente 1 requirió ingreso hospitalario por el diagnóstico de hidrocefalia y espina bífida.

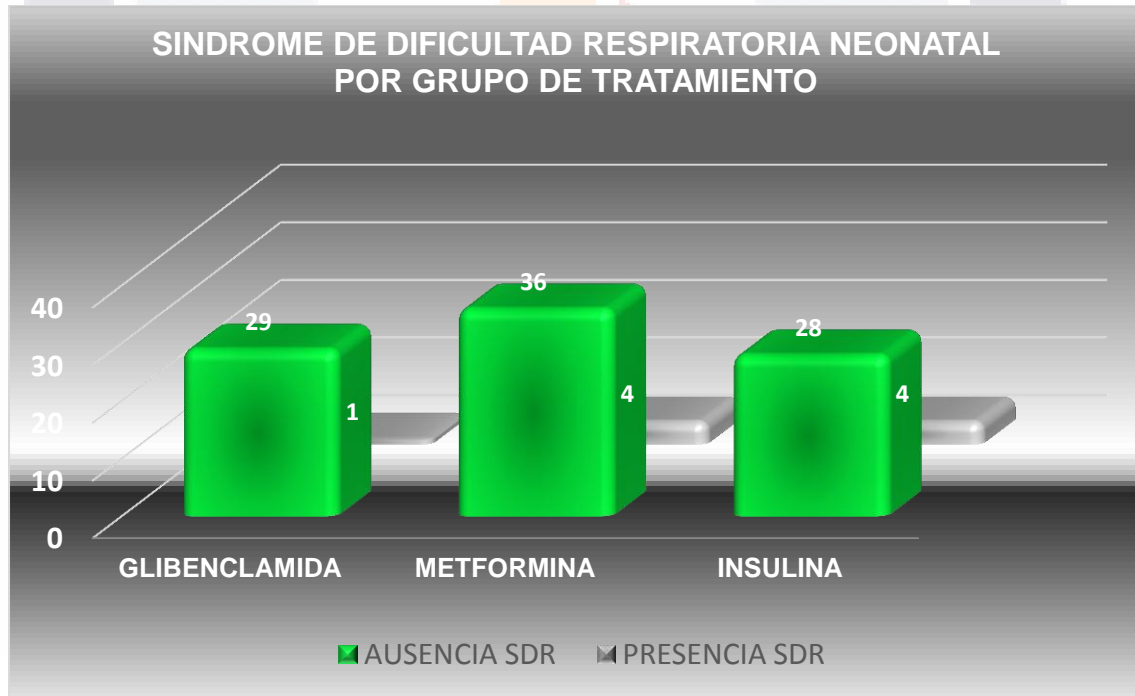
No se reportó diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos, para la presentación de síndrome de dificultad respiratoria neonatal, pero si una tendencia a menor presentación en el grupo de glibenclamida.

Tabla 60. Síndrome de dificultad respiratoria en los recién nacidos por grupo de estudio.

GRUPO TRATAMIENTO	AUSENCIA SINDROME DIFICULTAD RESPIRATORIA	PRESENCIA SINDROME DIFICULTAD RESPIRATORIA	TOTAL
GLIBENCLAMIDA	29	1	30
METFORMINA	36	4	40
INSULINA	28	4	32
TOTAL	93	9	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p= 0.421



Gráfica 12. Síndrome de dificultad respiratoria neonatal Por grupo de tratamiento.

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p= 0.421

Días estancia intrahospitalaria

Entre los días de estancia intrahospitalaria que requirieron los recién nacidos que ameritaron internamiento encontramos que para el grupo tratado con glibenclamida se presentó una media de 2 días, en el grupo de tratamiento con metformina la media fue de 1 día y para el grupo de insulina también fue de 1 día. No se encontró diferencia estadísticamente significativa. Por lo que se considera que los hipoglucemiantes orales no aumentaron los días intrahospitalaria neonatal.

Tabla 61. Días de estancia intrahospitalaria neonatal por grupo de tratamiento.

GRUPO TRATAMIENTO	N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR
GLIBENCLAMIDA	30	2.13	11.68	2.2	6.5
METFORMINA	40	0.78	3.42	.32	1.8
INSULINA	32	1.19	4.78	.54	2.9
TOTAL	102				

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p=0.733

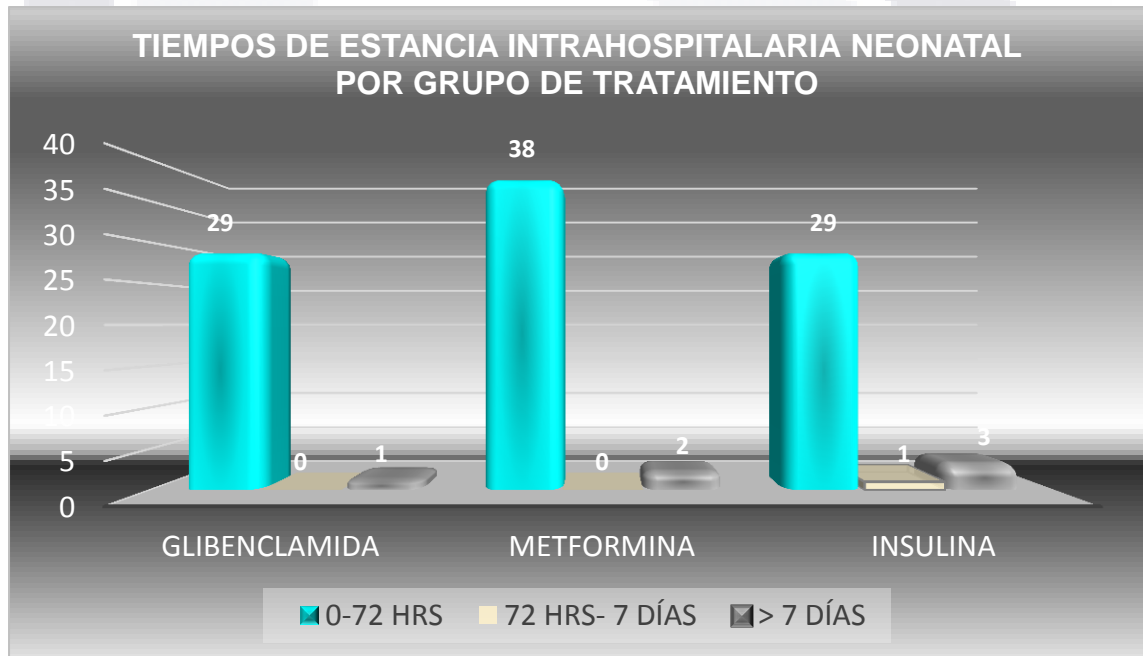
En un análisis de estancias hospitalarias prolongadas en los recién nacidos se encontró en el grupo tratado con glibenclamida 1 paciente que permaneció hospitalizado con una duración mayor a 7 días. En el grupo de metformina 2 pacientes requirieron hospitalización ambos con una duración mayor a 7 días, y para el grupo de insulina 2 de los pacientes hospitalizados ameritaron una duración mayor a 7 días sin embargo no se presentó una diferencia estadísticamente significativa de estancias prolongadas neonatales entre los 3 grupos de estudio. Sin embargo reiteramos ninguna de estas estancias derivó de complicaciones relacionadas a la diabetes materna o fetopatía diabética.

Tabla 62. Tiempo de estancia intrahospitalaria neonatal por grupo de tratamiento.

GRUPO TRATAMIENTO	0 -72 HORAS	72 HORAS - 7 DÍAS	MÁS 7 DÍAS	TOTAL
GLIBENCLAMIDA	29	0	1	30
METFORMINA	38	0	2	40
INSULINA	29	1	2	32
TOTAL	96	1	5	102

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p=0.641



Gráfica 13. Tiempos de estancia intrahospitalaria neonatal por grupo de tratamiento.

Fuente. Hoja de captura formato de investigación.

p=0.641

DISCUSIONES

En base a estos resultados se puede inferir que se trata de una población latina con características epidemiológicas que las hacen un grupo heterogéneo y representativo para su estudio.

El método diagnóstico más empleado fue tamiz de glucosa, seguido de curva de tolerancia oral a la glucosa, lo cual es adecuado en base a las recomendaciones de la guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de la diabetes gestacional. ⁽²¹⁾

Semejante a lo reportado en la epidemiología mundial en cuanto a la asociación de diabetes y embarazo, la población estudiada correspondió en su mayoría a diabéticas gestacionales en un 80.4%, diabetes tipo 2 en un 13.7% e intolerancia a carbohidratos en un 1.8%. ⁽²⁾

La obesidad y el sobrepeso se presentaron en el 63 % de las pacientes lo cual se correlaciona con las estadísticas que marca la organización mundial de la salud para nuestro país (22), sin embargo a pesar de que constituía un factor de riesgo asociado que pudo haber condicionado mayor descontrol metabólico y una diabetes de difícil control, así como mayor riesgo de resultados perinatales adversos, no pareció influir de manera significativa en la eficacia terapéutica de ninguno de los fármacos de estudio ya que todos mostraron un porcentaje de eficacia semejante o mayor lo reportado en la literatura (como ocurrió en el caso de metformina), en un plazo de tiempo relativamente corto, la mayoría de las gestaciones se resolvió a término con una baja incidencia de morbilidad del binomio y sin traumatismo obstétrico, partos distócicos, ni elevación en la incidencia de neonatos hipertróficos, hipoglucemia neonatal ni la frecuencia de internamientos a UCIN. Sin embargo nuestros resultados podrían no ser aplicables de manera universal por las características raciales en su composición, así como el grueso componente de obesidad en la población.

Acorde a lo reportado en la literatura existe una fuerte asociación de sobrepeso y obesidad con el desarrollo de diabetes gestacional, tal como se puede observar en nuestra población materna donde es una de las características que prevalece hasta en un

90.2% y que fue muy probablemente el detonante para que desencadenaran el trastorno metabólico de la glucosa que nuestras gestantes presentaron. En 2011 Nava P., Garduño A. y cols. de la unidad de medicina materno fetal del Hospital Mónica Pretelini del Estado de México reportaron el análisis de su casuística en una población mexicana de 489 pacientes donde determinaron el riesgo de presentar intolerancia a carbohidratos o diabetes en asociación con sobrepeso y obesidad comparándolo con un número similar de casos en ausencia de esta, ellos demostraron un riesgo significativamente mayor de ocurrencia de alteración en el metabolismo de los carbohidratos en aquellas pacientes con sobre peso y obesidad con un OR de 3.81 para desarrollar intolerancia a carbohidratos en las mujeres con sobre peso y de 3.7 para desarrollar diabetes gestacional; para el caso de las pacientes con obesidad el riesgo es mucho más elevado con un OR de 6.6 para intolerancia a carbohidratos y de 8.8 para diabetes gestacional en comparación con mujeres que presentaban un peso pregestacional normal. Esta fuerte asociación de riesgo se ve confirmada en nuestra población de estudio. ⁽²³⁾

En nuestro estudio se captó una mínima proporción de pacientes en primer trimestre de las cuales todas se asignaron a los grupos de insulina y metformina y ninguna se aleatorizó al grupo de glibenclamida por lo que solo podemos concluir de manera muy limitada que los resultados perinatales obtenidos en este estudio de las gestantes de primer trimestre tratadas con metformina fueron semejantes a lo reportado en la literatura por Jakubowicz en 2002 quien la describió como segura para su uso durante el primer trimestre de la gestación e incluso señaló un efecto protector de la misma en aquellas pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos en quienes la incidencia de aborto es mayor y en quienes se observó lograba reducir incidencia de aborto. Jakubowicz no reportó incremento en la incidencia de malformaciones congénitas. ⁽⁷⁾

La incidencia de malformaciones congénitas en nuestra población ocurrió en el 3.9% de los casos similar a lo reportado en la literatura mundial para la población abierta de un 3-5%. ⁽²⁴⁾

Sin embargo se presentó un caso de un recién nacido con espina bífida e hidrocefalia para el grupo de Insulina, con diagnóstico de diabetes gestacional, la presencia de alteraciones del tubo neural si se ha relacionado con descontrol metabólico; en una

revisión de la revista médica Chilena en el 2000 ⁽²⁴⁾ encontraron que agregando grandes concentraciones de glucosa al suero de cultivo, se inducía simultáneamente defectos en el cierre del tubo neural y disminución considerable de mioinositol en los embriones, provocada por un bloqueo selectivo en la captación de este compuesto. Sin embargo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la presentación de malformaciones, similar a lo reportado por Langer.

Dentro de la morbilidad agregada en las pacientes se presentó preeclampsia en 5 casos con una leve tendencia en el grupo de metformina sin presentar una diferencia estadísticamente significativa contrario a lo que se reporta por los autores Gui J, Liu Q, Feng L en un meta análisis donde se incluyeron 5 estudios aleatorizados controlados con 1270 pacientes, en el cual se reporta que la incidencia de enfermedad hipertensión gestacional fue significativamente menor en el grupo de metformina. ⁽²⁵⁾

En cuanto a la eficacia terapéutica de los fármacos en estudio se encontró que glibenclamida presenta una tasa de éxito del 80 %, este resultado se asemeja a lo reportado en la literatura por el estudio inicial del Langer quien reporto una tasa de éxito al tratamiento de un 82%. Así mismo en 2013. Nombre del autor reporta misma eficacia terapéutica que insulina y la ubican en 93.8% en su grupo de estudio que se trataba de 64 pacientes con diabetes gestacional.

En el grupo tratado con metformina se encontró una tasa de éxito del 72.5 % lo cual es muy superior a lo reportado en la literatura desde el estudio inicial de la Dra. Rowan en 2006 en su estudio multicéntrico que incluyó 457 diabéticas gestacionales tratadas con metformina vs insulina la cual reporto una tasa de éxito del 64% ⁽⁶⁾ lo cual posiblemente pudiera obedecer a fallas metodológicas del estudio Rowan, en el cual se fijan metas terapéuticas distintas basadas en promedios de glicemias capilares al día en lugar de las metas tan estrictas asignadas en este estudio, además de que podría haber deficiencias de la estrategia de vigilancia metabólica la cual se llevó siempre a cabo de forma ambulatoria por cada paciente en dicho estudio, además de variaciones metodológicas en el tratamiento dietético ya que en el estudio Rowan no se especifica la metodología para el cálculo de la dieta. ⁽⁶⁾ Todos estos factores pudieron intervenir para que nuestros resultados sean discordantes.

En el grupo de insulina se logró control metabólico en el 100% de los casos (32 pacientes). Lo cual nos muestra un mejor resultado terapéutico que lo reportado en la literatura por Langer en el que la insulina presenta un control glucémico con un porcentaje de éxito al tratamiento del 88%.⁽³⁾ Nuevamente ello pudiera obedecer a las diferentes estrategias de vigilancia y monitorización del control glucémico, la estrategia de terapia nutricia aplicada en este estudio, las estrictas metas terapéuticas fijadas para nuestras pacientes, y el entrenamiento personal que cada una recibe para mejorar adhesión a la terapia nutricia en casa.

Comparando nuestros resultados con los de Moore et al. el cual publica en 2010 un estudio aleatorizado bien controlado comparando la eficacia de metformina contra glibenclamida como tratamiento de la diabetes gestacional en 149 pacientes reportando el porcentaje de porcentaje de falla a tratamiento en el grupo de metformina del 34.7% y de 16.2% en el grupo de glibenclamida con una $p < 0.01$,⁽¹⁰⁾ sin embargo en nuestros resultados el porcentaje de falla a tratamiento en ambos casos fue menor (metformina del 27.5% y para glibenclamida del 20%) y la diferencia de dicho porcentaje entre los fármacos no es significativa. En el estudio de Moore la tasa de fracaso de la metformina fue 2,1 veces más alta que la tasa de fracaso de glibenclamida.⁽¹⁰⁾

En general en todos los artículos de la literatura se reporta mayor tasa de falla terapéutica con el uso de metformina que con glibenclamida aunque en nuestros resultados también ocurrió así la diferencia de porcentaje de falla entre medicamentos no es tan marcada.

La falla al tratamiento se presentó más en las pacientes con diabetes pregestacional, sin presentarse falla al tratamiento en ningún caso para las pacientes con intolerancia a los carbohidratos, lo cual es una respuesta clínica esperada.

Otro factor mencionado como de relevancia para asociarse a falla tratamiento es la multiparidad según lo reporta en su trabajo Rochon M y cols en 2006 entre algunos otros factores asociados (26), sin embargo la mayor parte de nuestra población 60.8%, cuenta con esta característica y contrario a lo encontrado por dicho autor la tasa de falla terapéutica permaneció por debajo de lo reportado para insulina y metformina y muy similar a lo reportado para glibenclamida.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

En relación a los ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales no se presentó diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos, lo cual es equiparable a lo reportado por el estudio de Langer. ⁽³⁾

En enero del 2012 Jean S. y cols. publicó un estudio aleatorizado controlado de 2008 a 2010 donde se aleatorizaron al grupo de metformina 104 pacientes y 96 al de glibenclamida; reportando que no hubo diferencia en la incidencia de cesárea, edad gestacional al nacimiento, productos grandes para la edad gestacional, hipoglicemia neonatal, ingresos a UCIN y muertes neonatales. Se encontró diferencia entre pesos de los recién nacidos (3196 vs 3387) y en los valores de glucemia neonatal a la hora y a las 3 horas, siendo menor el peso en el grupo tratado con metformina y mayor incidencia de hipoglucemia neonatal en el grupo de glibenclamida. ⁽²⁷⁾ En contraste en nuestro estudio si se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la presencia de hipoglucemia neonatal siendo mayor en el grupo de insulina, también con diferencia estadística en los valores de glucemia neonatal presentando valores más altos en el grupo de metformina.

En enero del 2015 García Patterson y cols publican un metaanálisis que incluyo 15 artículos estudiando 2509 pacientes con diabetes gestacional tratados con metformina vs insulina, glibenclamida vs insulina, metformina vs glibenclamida. ⁽²⁸⁾

Glibenclamida vs insulina, glibenclamida presento aumento de peso en los recién nacidos (diferencia de 109 gr), mayor presencia de macrosomia (risk ratio 2.62) y de hipoglucemia neonatal (risk ratio 2.04). A diferencia de nuestros resultados donde la incidencia de hipoglucemia neonatal solo ocurrió de manera significativa en el grupo de insulina y no se observó macrosomia para ninguno de los dos fármacos.

Metformina vs insulina la primera presento mayor incidencia de parto pretermino; hallazgo que no mostro diferencia significativa en nuestros resultados.

Metformina vs glibenclamida en el primero se presentó menor ganancia de peso al nacimiento, menor riesgo de macrosomia. Ambos son hallazgos que no son coincidentes con nuestros resultados.

CONCLUSIONES

1. Se acepta la hipótesis nula, debido a que la glibenclamida y la metformina no tienen la misma eficacia terapéutica que la insulina en el tratamiento de la diabetes y embarazo.
2. La glibenclamida y la metformina presentaron resultados eficaces para el tratamiento de la diabetes y embarazo.
3. En general se observan pocos efectos adversos asociados a descontrol metabólico en los recién nacidos, por lo que se concluye que los tres fármacos son seguros para el feto y el neonato.
4. La utilización de una combinación de los dos hipoglucemiantes no había sido documentada en la literatura se propuso como una estrategia de rescate durante el desarrollo de estudio, aunque la ocurrencia de una muerte fetal no es concluyente para la toma de decisiones. Será prudente la experimentación animal antes de intentar su utilización como terapia combinada en humanos.
5. No existían datos en la literatura en cuanto a la observación de los días requeridos para alcanzar el control metabólico óptimo, el cual se esclareció en este protocolo la metformina parece ser la de respuesta más rápida seguida por glibenclamida e insulina respectivamente.
6. Las pacientes mostraron falta de apego a la dieta en los tres grupos de tratamiento sin diferencia estadísticamente significativa.
7. Se concluye que metformina es segura para su uso en etapa de embriogénesis según los resultados obtenidos sin embargo no es posible emitir conclusiones para glibenclamida ya que no se administró a ninguna gestante en primer trimestre en nuestro estudio.

8. En contradicción con los estudios previos, no hubo hallazgos de adiposidad neonatal estadísticamente significativa entre los tres grupos.
9. La única desventaja observada con insulina fue la presencia de mayor hipoglucemia neonatal.
10. En teoría no existiría una tasa de fallo de control glicémico en pacientes con diabetes gestacional controladas con insulina, pues este es el estándar de manejo. Sin embargo, en nuestra práctica diaria vemos que la insulina también fracasa requiriendo el aumento indiscriminado de las dosis para lograr control glicémico llegando a un punto en donde el riesgo de hipoglucemia materna severa supera los beneficios del control glucémico adecuado. De utilizar hipoglucemiantes orales como primera línea de tratamiento en donde la dieta y el ejercicio fracasan, evitaríamos el uso de insulina a dosis altas.
11. Al mejorar el pronóstico materno- fetal y lograr la disminución en las complicaciones, el objetivo actual en el tratamiento de la paciente con diabetes y embarazo se encuentra dirigido al adecuado control metabólico tratando de alcanzar la euglucemia que finalice con resultados perinatales exitosos, para lo cual es efectiva y segura la terapia con hipoglucemiantes orales.
12. A la luz de los resultados a corto plazo reportados en la bibliografía, la metformina y glibenclamida deben considerarse alternativas a la insulina por haber demostrado ser: costo efectivas, creíbles y seguras.

SUGERENCIAS

- Los hipoglucemiantes son una alternativa de tratamiento más práctica, cómoda y económica.
- Sugiero que se considere el uso de metformina y glibenclamida de manera protocolaria en las guías de manejo y se les considere como terapia de primera línea de manejo.
- Es necesaria una línea de investigación donde el uso de hipoglucemiantes como terapia de primera línea utilizando la insulina de rescate sea comparada con el uso exclusivo de insulina en aquellas pacientes que se perfilen de inicio como de difícil control para comparar la reducción en los requerimientos tan elevados de insulina que llegan a ameritar este tipo de pacientes
- Hace falta más estudios para garantizar la seguridad de la terapia combinada entre hipoglucemiantes orales.
- Continuar con la línea de investigación para contar con resultados confiables.
- Son necesarios estudios costo beneficio comparando el uso de insulina con el uso de hipoglucemiantes orales, así como el grado de satisfacción del paciente con cada modalidad de terapia

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Cabero Roura L., Saldivar Rodríguez D. y Cabrillo Rodríguez E. Obstetricia y Medicina Materno Fetal. Ed. panamericana 2007, 847-866.
- 2.- Morales M. Retraso en la madurez pulmonar fetal en embarazadas complicadas con diabetes gestacional. Tesis de postgrado medicina materno fetal Centro médico nacional CMN XX noviembre 2004 UNAM. Publicada en revista Mexicana de ginecología y obstetricia de México 2005;73:183-193.
- 3.- Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 2000;343:1134-8.
- 4.- Conway MD, Deborah L. Comparación gliburida e insulina en mujeres con diabetes gestacional. N Engl J Med 2000; 343:1134-1138.
- 5.- Carrie J. Kreme, MD, Patrick Duff, MD. Glyburide of the treatment of gestational diabetes, American Journal of Obstetrics and Gynecology 2004, (190), 1438-9.
- 6.- Rowan, Janet A; Hague, William M; Gao, Wanzhen, Battin, Malcom R., Moore, M. Peter; for the mig trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes, N Engl J Med 2008; 358: 2003-2015.
- 7.- Jakubowicz DJ,luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of Metformina on early pregnancy loss in the polycystic ovary síndrome. J Cliin Endocrinol Metab 2002; 87(2):524-9.
- 8.- Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin No. 137: gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2013;122:406-16.

9.- Enrique VR, Emiliano SC, Rodolfo LM, Carlos BH. Eficacia de los hipoglicemiantes orales en el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus gestacional, Rev Méd Chile 2008; 136: 915-920.

10.- Moore LE, Briery CM, Clokey D, Martin RW, Williford NJ, Bofill JA et al. Metformin and insulin in the management of gestational diabetes mellitus: preliminary results of a comparison. J Reprod Med 2007;52:1011-5.

11.- Luna R, Ramirez O, Goya M. Uso de fármacos en diabetes y embarazo. Monografías GEDE 2011;1:1-158.

12.- Camelo Castillo W, Boggess K, Sturmer T, Brookhart MA, Benjamin DK Jr, Jonsson Funk M. Trends in glyburide compared with insulin use for gestational diabetes treatment in the United States, 2000-2011. Obstet Gynecol 2014;123:1177-84.

13.- Blumar I, Hadar E, Haddk D. Guía práctica clínica de la sociedad de endocrinología. First pulished in journal of clinical endocrinology y metabolism, Noviembre 2013, 98:4227-4249, 2013.

14.- Silvia JC, Fachin DR, Coral ML, Bertini AM. Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. J Perinat Med. 2012 Jan 10;40(3):225-8.

15.- Marcela Buitrago L, Saulo Molina G. Seguridad y efectividad de los hipoglucemiantes orales en mujeres con diabetes gestacional. Revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2014;82:454-464.

16.- Montserrat B, Apolonia GP, Ivan S. Glibenclamide, metformin and insulin for the treatment of gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. BMJ. 350:H102, January 24, 2015.

17.- Orta A. Características epidemiológicas y clínicas en población obstétrica con diabetes gestacional. Revista perinatología 2014. Hospital de la mujer Aguascalientes.

18.- American college of obstetricians and gynecologists (ACOG): shoulder distocia. 2000 compendium of selected publications ACOG technical practice patterns No.7. Washington DC, ACOG, 1997, p 1055.

19.- American diabetes association. Complete guide to diabetes. Cuarta edición. Virginia, 2005.

20.- Goodman Gilman Alfred, Hardman Joel, Limbird Lee. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 10 edición, Ed McGrawhill 2001; Vol. II, 1720-1724.

21.- Guía práctica diabetes diagnóstico y tratamiento en el embarazo, México: secretaria salud;2009.

22.- Desnutrición y obesidad: doble carga en México, Universidad autónoma de México, 2012.

23.- Rodríguez C, Salcedo M, Martínez E. Actualizaciones en diabetes gestacional. Rev sanit milit Mex 2014;68(5) septiembre-octubre 276-282.

24.- Catalan J, Nazar J, Cifuentes L. Impacto de las malformaciones congénitas en la unidad de especialidades neonatales. Rev Chil pediatría 76(6);567-572,2005.

25.- Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. PloS One2013;8:64585.

26.- Rochon M, Rand L, Roth L. Glyburide for the management of gestational diabetes: Risk factors predictive of failure and associated pregnancy outcomes. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2006; 195: 1090-1094.

27.- Jean S, Debra RN, Morgana C. Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. Journal of perinatal medicine 2012;40:225-228.

28.- Garcia – Patterson, Sola Ivan. Glibenclamida, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes. BMJ 2015. 350:H102.



ANEXOS

Anexo A. Hoja de registro y seguimiento

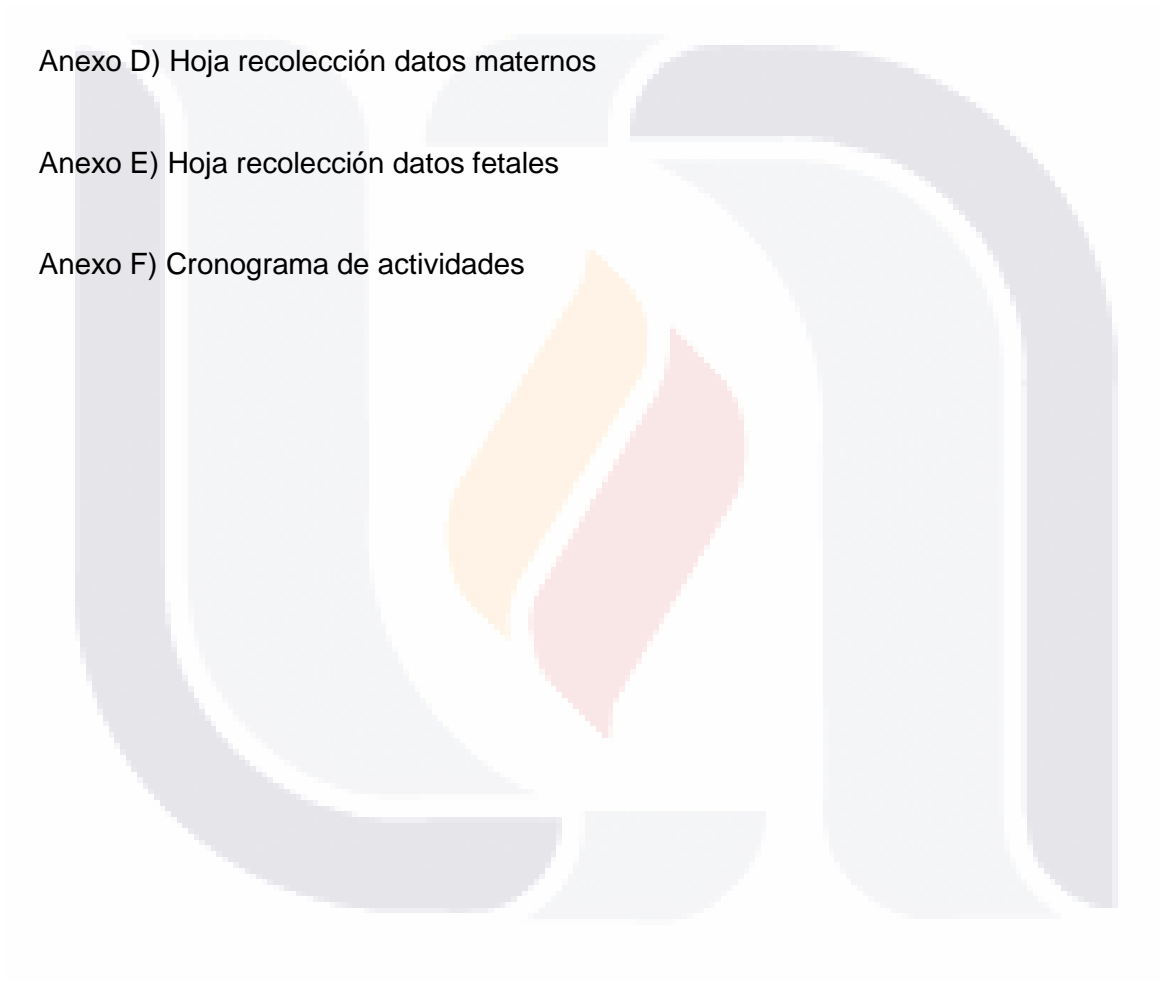
Anexo B) Consentimiento informado para participar en un estudio de investigación médica

Anexo C) Carta de revocación del consentimiento

Anexo D) Hoja recolección datos maternos

Anexo E) Hoja recolección datos fetales

Anexo F) Cronograma de actividades



Anexo A. Hoja de registro y seguimiento

PESO Y TALLA MATERNO					
FECHA	PESO	TALLA	FECHA	PESO	TALLA
RESULTADOS DE CULTIVOS					
	FECHA	RESULTADO	FECHA	RESULTADO	
CAMBIO A GRUPO DE INSULINA		SI ()	NO ()	FECHA	E.G.
COMPLICACIONES MATERNAS AGREGADAS			SI ()	NO ()	
PREECLAMPSIA	FECHA	E.G.			
A.P.P.	FECHA	E.G.			
IVU	FECHA	E.G.			
CERVICO	FECHA	E.G.			
OTRAS					
E.G.	INTERRUPCION	INDICACION		VIA	
<u>RESULTADO PERINATAL</u>					
FECHA NAC	SEXO	PESO		TALLA	
SILVERMAN	APGAR		CAPURRO		PA
					SI ()
IMC R.N.	MACROSOMICO	SI () NO ()		POLIHIDRAMNIOS	NO ()
GLUCOMETRIA AL NACIMIENTO					
INGRESO A CUPA	SI ()	NO ()	DX		
			DIAS		
FECHA ING	FECHA EGR		EIH		
MORBILIDAD AGREGADA					

Anexo B) Consentimiento informado para participar en un estudio de investigación médica

COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD ENTRE GLIBENCLAMIDA, METFORMINA VS INSULINA EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES Y EMBARAZO.

Aguascalientes, Ags, a ____ del mes de _____ del 201__.

Investigador principal: Dra. Patricia Galaviz R3GYO, Dra. Hilda Vázquez GYO, Dr. Leopoldo Serrano GYO, Dr. Francisco Serna asesor metodológico.

Sede donde se realizará el estudio:

HOSPITAL DE LA MUJER AGUASCALIENTES.

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Surge la necesidad de realizar el tratamiento médico por la vía oral en situaciones indicadas, el cual hasta la actualidad se ha dificultado realizar ya que no se cuenta con los estudios experimentales suficientes que avalen seguridad y eficacia al binomio y por ende hay poca aceptación por el gremio médico para contemplarla como una opción terapéutica. En los últimos 19 años se han publicado los beneficios de la administración de glibencamida y metformina en la diabetes gestacional, diabetes mellitus tipo 2 e intolerancia a los carbohidratos, con estudios experimentales donde se reportan los resultados observados en las pacientes tratadas con esta sulfonilurea, demostrando su eficacia, y eliminando los temores previos por el desconocimiento que contraindicaban su uso, temiendo de la aparición de malformaciones congénitas e hipoglucemia en el producto. Y más aún para el caso de metformina, su utilización en la etapa embriogénica en quienes la resistencia a la insulina se había instalado en etapa pre gestacional, pareciera no solo no ser teratogénica, sino ofrecer un efecto protector. Está demostrado los beneficios de la utilización de glibencamida y la metformina en el tratamiento de estas patologías; y por otra parte se facilita el cumplimiento del tratamiento, ya que se encuentran disponibles en todas las unidades de salud de forma gratuita y su fácil administración evita la suspensión del tratamiento por efectos secundarios locales, lo cual evitaría complicaciones a corto y largo plazo, logrando un tratamiento exitoso.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo general: Comparar los efectos terapéuticos maternos fetales entre glibenclamida, metformina y la insulina en el control metabólico de la diabetes y embarazo en pacientes del Hospital de la Mujer Aguascalientes.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Demostrar los beneficios de la utilización de glibencamida y la metformina en el tratamiento de la diabetes en el embarazo haciendo notar su efectividad y seguridad, favoreciendo el uso de estos medicamentos en el embarazo y facilitar el cumplimiento del

tratamiento, ya que se encuentran disponibles en todas las unidades de salud de forma gratuita y su fácil administración evita la suspensión del tratamiento.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos de importancia.

Se distribuirá a las pacientes en quienes se haya demostrado previamente la falla a tratamiento dietético de forma aleatoria en 3 grupos de estudio: un grupo tratado con glibenclamida, otro con metformina y uno más con insulina. En caso de presentarse falla a la monoterapia con cualquiera de los hipoglucemiantes orales se derivara un cuarto grupo en quienes se intentara alcanzar las metas terapéuticas haciendo una combinación de ambos hipoglucemiantes y en caso de fracaso terapéutico con dicha combinación se cambiara a tratamiento con insulina.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica inicio con manejo dietético si con este no se alcanzara el control metabólico adecuado, se le pedirá a la paciente que saque de una tómbola un papel donde dirá el manejo medico al que será asignada los cuales están conformados por el grupo de metformina, glibenclamida y insulinas, se mencionara los efectos adversos de cada medicamento.

Metformina: diarrea, náuseas, vómito, sensación de plenitud abdominal, flatulencia, sabor metálico y anorexia. Se presentan en un 30%, aproximadamente, en aquellos pacientes con monoterapia y que van iniciando su tratamiento. Estos síntomas son generalmente transitorios y se resuelven espontáneamente durante el transcurso del tratamiento, no es necesario suspenderlo y en ocasiones solo se necesita incrementar la dosis lentamente.

Acidosis láctica: ocurre usualmente en pacientes con factores predisponentes, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. En raras ocasiones, puede asociarse a síndrome de malabsorción y anemia megaloblástica. *Hipersensibilidad:* vasculitis y pneumonitis.

Glibenclamida: Molestias visuales transitorias (al inicio); hipersensibilidad; náuseas, vómitos, hiperacidez gástrica, dolor epigástrico, anorexia, estreñimiento, diarrea; prurito, eritema, dermatitis, erupciones exantematosas. Raras: anemia hemolítica y aplásica, leucopenia, linfocitosis, trombopenia, porfiria; ictericia colestásica, hepatitis; aumento de transaminasas.

Insulina NPH/IAR: Hipoglucemia, Lipodistrofia, Angioedema, reacción anafiláctica, urticaria. Formación de anticuerpos anti-insulina.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido. *Pudiera haber riesgos impredecibles que escapen al conocimiento del investigador.*

El paciente Autoriza al personal de salud para la atención de contingencias y urgencias derivadas del acto autorizado, atendiendo al principio de libertad prescriptiva.

6. ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una

A la atención médica, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo 1 Fecha

Testigo 2 Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador Fecha

Anexo C) Carta de revocación del consentimiento

COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD ENTRE GLIBENCLAMIDA, METFORMINA VS INSULINA EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES Y EMBARAZO.

Aguascalientes, Ags, a ____ del mes de _____ del 201__.

Investigador principal: Dra. Patricia Lorena Galaviz Viramontes R3GYO, Dra. Hilda Vázquez Delfín GYO, Dr. Leopoldo Serrano GYO, Dr. Francisco Serna asesor metodológico.

Sede donde se realizará el estudio: HOSPITAL DE LA MUJER AGUASCALIENTES.

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Firma del Investigador Fecha

Testigo Fecha

Testigo Fecha

Anexo D) Hoja recolección datos maternos

	FOLIO	EXPEDIENTE
EDAD		
DIAGNOSTICO		
SEMANAS GESTACIÓN		
PARIDAD		
HB A1C		
IMC		
TRATAMIENTO		
DOSIS INICIAL		
DOSIS MANTENIMIENTO		
TIEMPO RESPUESTA		
TRATAMIENTO RESCATE		
TIPO TRATAMIENTO RESCATE		
ENFERMEDADES CONCOMITANTES		
APEGO A LA DIETA		

Fuente. Hoja captura de datos.

Anexo E) Hoja recolección datos fetales

	FOLIO	EXPENDIENTE
SEMANAS GESTACION		
DIAGNOSTICO		
ALTERACIONES ULTRASONOGRAFICAS		
ALTERACIONES ULTRASONOGRAFICAS DE ALTERACIÓN METABOLICA		
VIA RESOLUCIÓN		
CAPURRO		
PESO		
TALLA		
APGAR		
HIPOGLUCEMIA		
MALFORMACIONES		
SINDROME DIFICULTAD RESPIRATORIA		
DIAS ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA		
DIAGNOSTICO DE INGRESO		
INDICE PONDERAL		

Fuente. Hoja captura de datos

Anexo F) Cronograma de actividades

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD		FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Protocolo de Investigación	P		X	X								
	R		X	X								
Autorización por el Comité de Investigación local.	P			X								
	R		X									
Trabajo de campo	P		X					X				
	R		X					X				
Análisis estadístico	P											X
	R											X
Resultados, Conclusiones y Discusión	P											X
	R											X
Escritura para presentación	P							X				
	R							X				
Publicación	P											X
	R											X

P = PROGRAMADOR = REALIZADO