

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS



**UNIVERSIDAD AUTONOMA  
DE AGUASCALIENTES**

**CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**HOSPITAL DE LA MUJER**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO: ESPECIALIDAD EN  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

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

**QUE PRESENTA:  
DRA. ERENDIRA CAMBERO OCAMPO**

**ASESOR CLINICO:  
DRA. HILDA I. VAZQUEZ DELFIN**

**ASESOR METODOLOGICO:  
DR. FRANCISCO J. SERNA VELA**

**AGUASCALIENTES, AGUASCALIENTES ENERO DE 2011**

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

## **AGRADECIMIENTOS**

A DIOS: por permitirme existir y poder realizar todas mis metas propuestas.

A mis padres: Sara y Aurelio, por darme la vida; cariño y apoyo para lograr mis objetivos.

A mis hermanos: Mario, Jaime, Adán y Ariel por su cariño, apoyo y comprensión en todo momento.

A mis cuñadas: Concepción, Azucena y Verónica, por formar parte de mi familia y brindarme su cariño y apoyo.

A mis sobrinos: Sarahí, Anairám, Adán, Andy y Emiliano porque con su existencia han formado parte fundamental de la alegría de mi vida y son un aliciente para ser mejor cada día y así ser un gran ejemplo para ustedes.

Al amor de mi vida: Pavel, por su inmensa comprensión, apoyo y amor durante esta etapa, por todos los momentos compartidos y los que dejamos en el camino que supimos superar.

A 3 personas que han formado parte de mi familia: abue Hilda, hermana Gina y cuñado Eduardo, por todo el cariño, la amistad y el apoyo.

A mi mamá adoptiva: Dra. Hilda Vázquez Delfín, por el cariño y amistad incondicional desde que nos conocimos, además de ser una maestra esencial en mi formación profesional y personal. Es la mejor mamá adoptiva que pude tener.

A mi papá adoptivo: Dr. Cesar Serrano Díaz, por su amistad y cariño incondicional, con su enseñanza y consejos ha formado parte fundamental de lo que soy hoy. Es el mejor papá adoptivo que pude tener.

A mi abuelo adoptivo: Dr. Ezequiel Sótelo Félix, por su cariño; enseñanza y experiencia compartida, además de la paciencia y tranquilidad que posee y la transmite en todo momento. Es el mejor abuelo adoptivo que pude tener.

A mi tío adoptivo: Dr. Luis Antonio Chávez Barba, por su cariño y amistad, así como la enseñanza durante los 4 años.

A la Dra. Negrete: una gran amiga y maestra esencial en mi formación.

A la Dra. Sandoval y el Dr. Macias: por el cariño, amistad, confianza y enseñanza que me brindaron.

A cada uno de los adscritos de este hospital por los conocimientos compartidos que han sido fundamentales en mi formación profesional y personal; y la amistad que se generó estoy segura continuará a pesar de la distancia física a la que nos encontremos.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

A mi asesor metodológico: Francisco Javier Serna Vela, por todo el apoyo y paciencia para la realización de esta tesis, además de la amistad brindada.

A Sáric: mi mejor nayarita, porque a pesar de la distancia física la amistad y cariño han perdurado y siempre ha sido un gran apoyo en mi vida.

A Rosy Santos: principalmente por su cariño y amistad, además de ser mi secretaria consentida.

A mi amigo Alejandro Martínez (Cahorrito): por la amistad y el cariño que me has brindado, por todos los agradables momentos que compartimos en el hospital y por permitirme conocer a tu familia y compartir los momentos hermosos y especiales que te sucedieron en tu vida durante esta etapa.

A mis compañeras: Marichuy, Oyuki y Eloisa, por haberlas conocido, por su amistad y todos los momentos que compartimos.

A 5 amigos que encontré en este hospital: Maye, Marito y Wendy, gracias por su cariño, apoyo y todos los momentos compartidos. A Lore y el gordo: por su amistad y cariño.

A mis hijos adoptivos: Chivis y Beto durante el R1, Irma en el R2, Alejandro y Arturo en el R3, Sally en el R4; con su cariño y amistad, todos los momentos que compartimos fueron hermosos.

A todos los residentes que contribuyeron a mi formación.

A todos los residentes con los que conviví y formé una amistad.

A los anestesiólogos y pediatras: por la amistad y trabajo compartido.

A todos los médicos internos con los que trabajé durante estos 4 años y con los que formé una bonita amistad.

Al personal de enfermería de todos los turnos

Al personal de laboratorio

Al personal de Trabajo social

Al personal de archivo y estadística

Al personal de gobierno

Su colaboración fue importante en mi formación

## RESUMEN

**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.

**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.

**Metodología:** 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. Después del diagnóstico de diabetes gestacional o intolerancia a carbohidratos según criterios de Carpenter, el tratamiento de primera elección será el manejo dietético el cual se basa en todos los lineamientos, si no se logra el control óptimo se distribuirá a las pacientes de forma aleatoria en 2 grupos de estudio: se iniciara manejo con hipoglucemiantes orales a todas de inicio y si no se logra el control óptimo esperado se cambiara a tratamiento con insulina. Se individualizará la frecuencia del control prenatal en cada paciente de acuerdo a la edad gestacional y a la morbilidad presentada. La edad gestacional y la vía de interrupción dependerá de los factores obstétricos y complicaciones presentadas durante el embarazo.

Se realizará la reclasificación posterior al evento obstétrico se realizará una curva de tolerancia a la glucosa oral hasta luego de 6 semanas posterior a la resolución del embarazo.

### **Resultados:**

**Maternos:** se logro recabar una población total de 60 pacientes con una edad mínima de 17 años y máxima de 44, con una distribución media de 30 años.

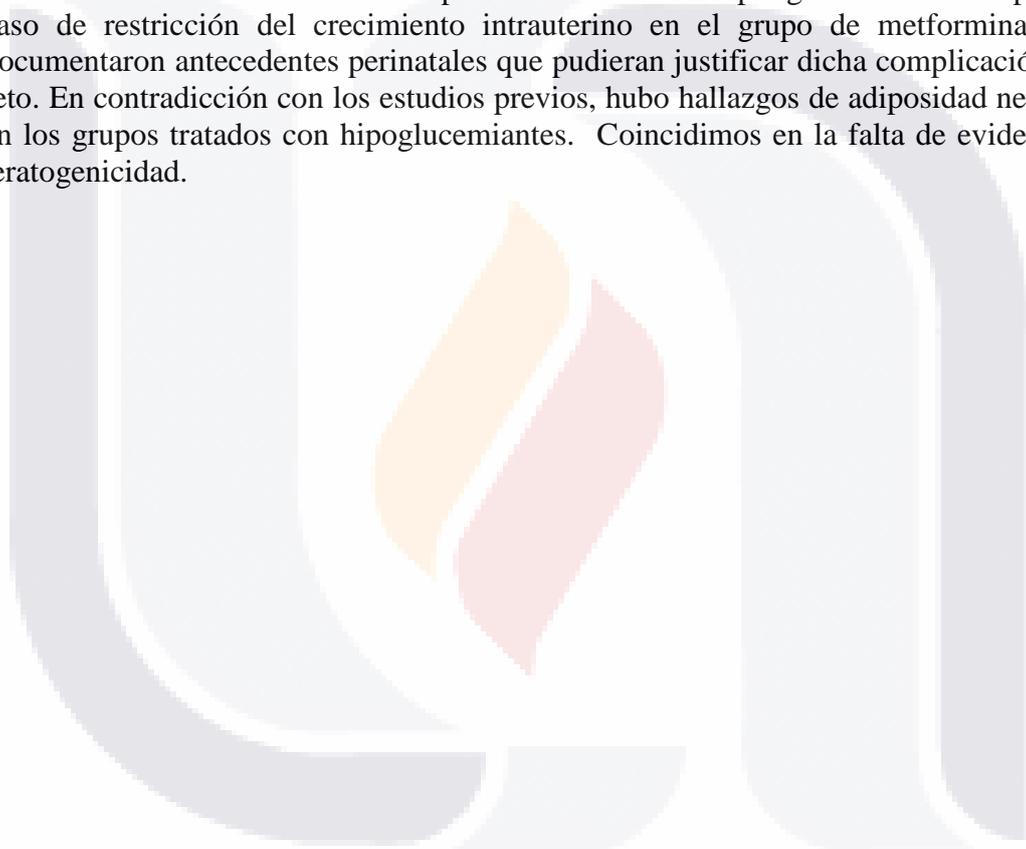
Se encontraban pacientes desde primi grávidas hasta pacientes con 8 gestaciones y con índices de masa corporal que fluctuaban de 20.8 hasta un índice de 43 con una media de distribución de 31.6 lo que las ubica en general con obesidad. Dichas pacientes mostraron un incremento ponderal total durante el desarrollo de la gestación en un rango de 9 a 19 kg con una media de 13.3 kg. 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 como estudio piloto para su análisis.

**Fetales:** dentro de los criterios ultrasonográficos preestablecidos en este protocolo como marcadores de afección fetal por la diabetes se observó una frecuencia de macrosomía en 5 fetos (8.3%) del total, de los cuales 2 de ellos ocurrieron en el grupo de glibenclamida (3.3%), 1 más en el grupo de metformina (1.6%) y 2 en el grupo de insulina (3.3%) sin que se observe una estadísticamente significativa ( $P=0.537$ ). Se presentó un caso de restricción en el crecimiento intrauterino en uno de los fetos tratadas con metformina (1.6%) sin que se pudiera establecer asociación con algún factor predisponente materno o alguna otra patología de base que justifique esta complicación en el feto.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Se encontró y confirmo el hallazgo de polihidramnios en 2 pacientes (3.3%) del grupo tratado con insulina sin malformaciones congénitas asociadas que dieran otra explicación a dicho hallazgo, lo cual pudiera interpretarse como secundaria a la falta de control metabólico adecuado secundario en la madre.

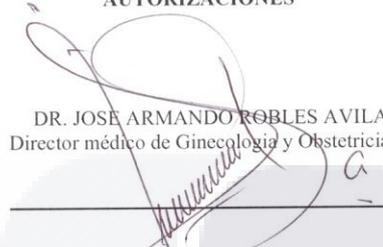
**Conclusiones:** rechazamos Hipótesis Nula, la población se ubicó en su mayoría en un rango de obesidad, se observó que en base al tratamiento dietético implementado, se encuentra una media de incremento ponderal al final de la gestación de 13.3 kg lo cual es aceptable para la mayoría de ellas, se utilizó como segunda estrategia de tratamiento el adicionar una doble terapia de hipoglucemiantes orales, lo que parece ser efectivo para algunas pacientes y pudiera considerarse como una herramienta más de tratamiento. Según lo descrito en la literatura coincidimos que la tasa de falla al tratamiento es mas frecuente en las pacientes con diabetes pre gestacional. Se reporto un caso de restricción del crecimiento intrauterino en el grupo de metformina no se documentaron antecedentes perinatales que pudieran justificar dicha complicación en el feto. En contradicción con los estudios previos, hubo hallazgos de adiposidad neonatal en los grupos tratados con hipoglucemiantes. Coincidimos en la falta de evidencia de teratogenicidad.



CARTAS DE LIBERACION

AUTORIZACIONES

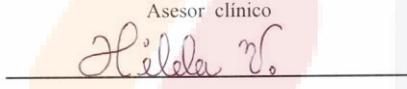
DR. JOSÉ ARMANDO ROBLES AVILA  
Director médico de Ginecología y Obstetricia



DR. DANIEL ELY BRAVO AGUIRRE  
Jefe de enseñanza e investigación



DRA. HILDA IMELDA VAZQUEZ DELFIN  
Asesor clínico



DR. FRANCISCO JAVIER SERNA VELA  
Asesor metodológico





**ISEA**  
INSTITUTO DE SALUD  
DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES

DEPENDENCIA: \_ INSTITUTO DE SALUD \_\_\_\_\_

SECCIÓN: \_COORDINACIÓN DE INVESTIGACION \_\_\_\_\_

NÚMERO DE OFICIO: 5000/ \_\_\_\_\_

EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_

**COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN  
“COMPLEJO TERCER MILENIO”**

Aguascalientes, Ags.11 de Enero de 2011

A quien corresponda:

El Comité Local de Investigación en Salud Complejo Tercer Milenio, 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 y Metformina vs Insulina en pacientes con Diabetes y Embarazo del Hospital de la Mujer de Aguascalientes**”

Otorgando el Dictamen de “**ACEPTADO**” número de registro: 2HTM-02/11

Autores y Responsables de proyecto:

**Dra. Eréndira Cambero Ocampo**

Asesor (es) del proyecto:

**Dra. Hilda Vázquez Delfin, Perinatòloga**

**Dr. Francisco Javier Serna Vela MCM**

Lugar de desarrollo de la Investigación:

**Hospital de la Mujer de Aguascalientes**

Debido al cumplimiento de los parámetros establecidos por la guía de protocolos del ISEA, y con resultados y conclusiones entregados, se acepta la impresión de esta Tesis esperando que la misma redunde en beneficio a nuestra población,

ATENTAMENTE

**Dr. Israel Gutiérrez Mendoza, MCM**

Coordinador de la Unidad de Investigación ISEA.



UNIDAD  
DE INVESTIGACION  
EN SALUD



**ERENDIRA CAMBERO OCAMPO  
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 Y 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. 13 de Enero de 2011**

**DR. RAUL FRANCO DIAZ DE LEÓN  
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

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



**INDICE**

**Agradecimientos..... i**

**Resumen..... iii**

**Cartas de liberación..... vi**

**Índice.....viii**

**Introducción ..... 1**

**Marco teórico ..... 2**

**Planteamiento del problema y Justificación..... 22**

**Objetivos ..... 24**

**Hipótesis..... 25**

**Material y Métodos ..... 26**

**Consideraciones Éticas ..... 36**

**Recursos para el Estudio..... 37**

**Resultados..... 38**

**Discusión..... 55**

**Conclusiones ..... 57**

**Sugerencias ..... 58**

**Cronograma de Actividades ..... 59**

**Anexos ..... 60**

**Glosario..... 64**

**Referencias bibliográficas ..... 65**

## INTRODUCCION

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 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 autoadministración, y efectos secundarios en los sitios de aplicación, lo cual conlleva a suspensión del tratamiento.

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.

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.

## 1-MARCO TEORICO

### 1.1 MARCO HISTORICO

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.

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.

Posteriormente en 1958 Unger realizó importantes investigaciones experimentales y clínicas sobre el uso de este grupo de fármacos en el tratatamiento 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 detecto 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

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

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).

No se han completado nuevos estudios controlados aleatorizados desde el estudio Langer en el 2000. Sin embargo se han publicado 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).

Aun no es un agente terapéutico aprobado por la FDA y son necesarios estudios con grandes poblaciones para establecer su seguridad.

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 (4).

Hay informes de cerca de 20 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 (4).

Rowan en el 2007 publicó un estudio prospectivo, aleatorizado, multicentrico de 457 pacientes documentando la eficacia y seguridad de metformina en comparación con insulina en diabetes gestacional (4). La metformina se administro 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 (4).

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 realizo 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 mas efectos adversos neonatales en el grupo tratado con metformina (4).

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 (4).

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.

## 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 (5).

**Diabetes tipo II:** Resistencia tisular a los efectos de la insulina. Para una concentración dada de glucosa en sangre, la producción de insulina por las células beta pancreática es insuficiente (5).

**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 (6).

**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 (6).

**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 (6).

**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 % (10).

**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 (9).

**Posprandial:** después de comer, un término que se refiere a la actividad o al estado físico después de comer (9).

**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 cm<sup>3</sup> (7,8).

## 1.3 MARCO CIENTIFICO

### EPIDEMIOLOGIA

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%. Dadas los hábitos alimenticios y condiciones genéticas y raciales, se supone una mayor incidencia en la población mexicana que varía entre 1.6-12% de todos los embarazos (1).

### FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR DIABETES:

Edad mayor de 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 (6).

**Mujeres con riesgo moderado:** son aquellas que tienen 25 o más años de edad y ningún otro factor de riesgo (6).

**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 (6).

### 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 (1). 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 IV 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 (2).

A continuación se describe dicha clasificación:

### **Clasificación etiológica Diabetes**

#### **I.- DIABETES TIPO I**

- A) *Autoinmune*
- B) *Idiopática*

#### **II.- DIABETES TIPO II**

#### **III.- DIABETES TIPO III**

##### **A). Defectos genéticos de las células beta**

- 1.- Cromosoma 12, HNF -1 alfa (antes MODY 3)
- 2.- Cromosoma 7, glucoquinasa (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

**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 (6). 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).

## Clasificación de White de diabetes y embarazo

Clase	Edad	Duración	Enfer. 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 B1	Insulina
F	Cualquiera	Cualquiera	Neuropatía	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.

Para algunos autores es de mayor utilidad adoptar la clasificación de Frenkel 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 mas 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 o igual a 120mg/dl

## FISIOPATOLOGIA

### 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 (lipogènesis), 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 (6,9).

Conforme la gestación avanza, se elevan progresivamente los niveles de somatomamotropina 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 (6).

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 (6).

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 (10).

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 (10).

### **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 (6,9).

### **Potencial diabetógeno de las hormonas en el embarazo**

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

### **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 $\alpha$ ), el índice de masa corporal e hiperinsulinemia con seres humanos obesos (10).

### **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 (6, 9).

### **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 (10).

## **EFFECTOS 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 (6,10).

### **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 (10).

### **Macrosomía**

La estimulación pancreática de células beta puede ocurrir entre las 11 y 15 sdg, el crecimiento subsecuente se incrementa gradualmente entre las 28 y 32sdg. Se presenta la mayor capacidad fetal de almacenamiento de los triglicéridos en el tejido graso.

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 (10).

## **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 (11).

## **Hipoglucemia**

Se observa en el 20 al 60% de los neonatos, se presenta cuando el nivel de glucosa es menos 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 (9).

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 (10).

## **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 (14).

## **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 (9,10,11).

## **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. (13).

## **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 (13). 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 (13).

## **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 (13).

## **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 Somogyi 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 (13).

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

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

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.

Aún 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 (13).

### **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 (13).

#### **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 (13).

#### **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:

	<b>O Sullivan</b>	<b>Carpenter yCounstant</b>	<b>ADA</b>
<b>Ayuno</b>	<b>105 mg/ dl</b>	<b>95 mg/ dl</b>	<b>95</b>
<b>1 hora</b>	190 mg/dl	180 mg/dl	<b>180</b>
<b>2 horas</b>	165 mg/dl	155mg/dl	<b>155</b>
<b>3horas</b>	<b>145 mg/dl</b>	<b>140 mg/ dl</b>	<b>140</b>

Con uno de los valores alterados se concluye intolerancia a carbohidratos cualquiera que este sea. Si se encuentran dos o mas valores alterados se concluye diabetes gestacional.

### **Reclasificación de diabetes en el puerperio**

De manera tradicional desde la reunión del comité de expertos en 1997 se llego 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: (13).

	<b>Ayuno</b>	<b>2horas post carga</b>
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 última reunión realizada en 2009 se ha propuesto para optimizar tiempo y efectividad en la intervención medica el realizar una curva de iguales características pero durante el puerperio inmediato, es decir dentro de las primeras 24 hrs 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.

## **1 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 optimo de sus

glucemias únicamente con el plan dietético y solo un 20% amerita tratamiento insulínico (13).

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 (14).

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 (13).

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 aún 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 morbimortalidad muy importante para el feto, por lo que la distribución en los horarios de cada ración también juega un papel fundamental (13).

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 (13):

### **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 calculo adecuado para el consumo total de calorías en la paciente gestante y diabetes, casi todas ellas en base al IMC al momento del diagnostico 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 (13).

### **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.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

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 (13).

Se recomienda que el total de calorías 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 (13,14).

## **TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO**

### **Insulina**

Las células beta de los islotes pancreáticos sintetizan insulina a partir de un precursor polipéptido llamado preproinsulina y se produce la conversión en el complejo de golgi de las células beta y continúa en los gránulos secretorios. 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 (16).

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 a 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 (16).

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 (16,17).

## 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 capturar la captación, utilización y almacenamiento de nutrimentos 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 (16).

## 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 repercusores 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 nutrimentos después de las comidas regularmente se administra antes de estas últimas. La insulina ha menudo se ha administrado con una dosis diaria única de 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.

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). 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 (16).

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 (16).

Un régimen alternativo que esta 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 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 (16).

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 (16).

### **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 mas prolongado) en combinación con insulina rápida de así requerirse y fraccionándola en las dos dosis mencionadas bajo el siguiente método de inicio: (17)

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. (17)

### **Insulinas más usadas**

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

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 (17).

### **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 (17,18).

### **Sulfonilureas**

Se descubrieron de manera accidental por Janbon y colbs 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, mas tarde se abandono 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 (16).

Las sulfonilureas se dividen en 2 grupos de generaciones: el primer grupo incluye tolbutamida, acetohexamida, tolasamida y clorpropamida.

El segundo grupo o generación incluye gliburida (glibenclamida) glipizida, glimiperida y giclazida, que son muchos mas potentes que los fármacos tempranos (16).

### **Glibenclamida**

Pertenece al grupo de las sulfonilureas, el mecanismo de acción de estas drogas comprende efectos pancreáticos y extrapancreáticos (16).

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 (19).

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

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 (16).

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 (19).

Se metaboliza en el hígado y los metabolitos se excreta en la orina.

La dosis recomendada es iniciar la administración de 5 mg vo 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 (19,21).

### **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 tóxica 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 quedó 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 (16).

### **Metformina**

Es una biguanida con un peso molecular de 105 Kd que puede atravesar la placenta. La metformina es un antihiperlipémico, no un hipoglucémico (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

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

I, lo que beneficiaría en la microcirculación por una disminución de adhesividad plaquetaria. (16). La metformina no favorece el aumento de peso y puede reducir los triglicéridos plasmáticos en un 15 a 20%. Puede administrarse en combinación con sulfoniureas o insulina (4).

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 (4).

### **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 (6,13)

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 ( semana 32)

## 2.0- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

### 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 simultanea 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 mas adecuada.

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.

Se atiende a 149 pacientes por año con esta patología, con una incidencia de 12.4%.

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 autoadministración, y efectos secundarios en los sitios de aplicación, lo cual conlleva a suspensión del tratamiento.

### 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 medico 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 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 mas aun 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.

En este protocolo de investigación se pretende demostrar la eficacia y seguridad de la glibencamida y metformina en el tratamiento de la diabetes y embarazo, que requieran tratamiento medico, 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 en pacientes atendidas en el Hospital de la Mujer Aguascalientes?**

## 3.0 OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo general

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

### 3.2 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 optima 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.

## 4.0 HIPOTESIS

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

4.2 Nula Ho: La glibenclamida y la metformina no tienen la misma eficacia terapéutica que la insulina en el tratamiento de la diabetes y embarazo.



## **5.0 MATERIAL, PACIENTES Y METODOS**

### **5.1. Diseño del estudio**

Ensayo clínico experimental en un periodo de tiempo comprendido entre el 1ro de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2010.

### **5.2 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.



## 6.0. DESCRIPCION 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 preprandiales
- **Resultado neonatal:** se mide con aumento de índice ponderal y aumento de la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria.

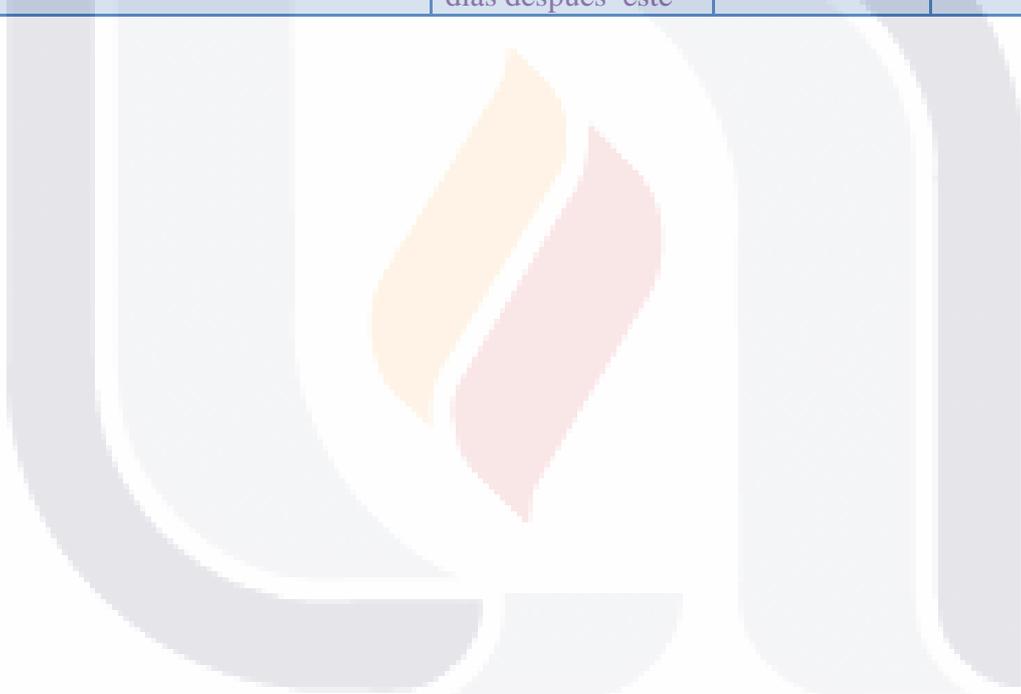
c) **Variables de confusión**

- Operador de ultrasonido
- Tipo de glucómetros
- Nivel de conocimiento y aceptación del medicamento por el adscrito en turno
- Nivel de capacitación de enfermería

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO Y CARACTER DE LA VARIABLE	ESCALA MEDICION UNIDADES
<i>Eficacia</i>	Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera	Cualitativa Nominal	No aplica
<i>Edad</i>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa Discontinua	Años
<i>Control glicémico</i>	Todas las medidas que facilitan mantener los valores de glucemia dentro de los límites de la normalidad	Cuantitativa Discontinua	Mg/dl
<i>Hemoglobina glucosilada</i>	Prueba de laboratorio utilizada en la diabetes para saber si el control que realiza el paciente sobre la enfermedad ha sido	Cuantitativa Continua	%

	bueno durante los últimos tres o cuatro meses		
<i>Tiempo de respuesta al tratamiento</i>	Tiempo que tarda en lograr el control metabólico óptimo	Cuantitativa Discontinua	Días
<i>Presencia de hipoglucemia</i>	Cifras de glucosa igual o menor de 60mg/dl	Cualitativa Nominal	Presencia Ausencia
<i>Falla a tratamiento</i>	Dosis máxima utilizada sin alcanzar el control metabólico óptimo	Cualitativa Nominal	Existió o no falla
<i>Adherencia al tratamiento</i>	Cumplimiento del paciente para realizar las indicaciones prescritas y lograr éxito en el control de la enfermedad	Cualitativa Nominal	Si No
<i>Perímetro cefálico</i>	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
<i>Longitud abdominal</i>	Medición de la distancia alrededor del abdomen en un punto específico, por lo general a nivel del ombligo	Cuantitativa Discontinua	Milímetros cúbicos
<i>Longitud femoral</i>	Medición de las diáfisis del hueso femoral	Cuantitativa Discontinua	Milímetros
<i>Índice del líquido amniótico</i>	Es una evaluación de la cantidad de líquido amniótico en una mujer embarazada y es un indicador de bienestar fetal.	Cuantitativa Discontinua	Centímetros
<i>Macrosomía</i>	Desarrollo o tamaño excesivo del cuerpo, un recién nacido con un peso por arriba	Cualitativa Nominal	Índice ponderal

	del normal.		
<i>Incidencia de síndrome de dificultad respiratorio</i>	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



## SELECCIÓN DE LA MUESTRA

### Tamaño de la muestra

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

$$\frac{2(Z\alpha+Z\beta)2(P)(1-P)}{(P1-P2)^2}$$

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras

$Z\alpha = 1.96$  para un error de 0.05

$Z\beta = 1.282$  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 de 60 pacientes por cada grupo.

### 7.0 Criterios de selección

#### 7.1 Criterios de inclusión

- \* Pacientes gestantes entre las 4 y 35 semanas de gestación con diagnóstico de diabetes y embarazo 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).

#### 7.2 Criterios de exclusión

- \* Pacientes con diabetes tipo I.
- \* 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.

### 7.3 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.



## 8.0 RECOLECCION DE LA MUESTRA

**a) Instrumento:** Se construyo una hoja de recolección de datos para obtener la información requerida, en el periodo de tiempo antes mencionado.

### **b) 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 2 grupos de estudio: se iniciara manejo con hipoglucemiantes orales a todas de inicio y si no se logra el control óptimo esperado se cambiara a tratamiento con insulina.

Una vez determinado el grupo a que fue 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/talla<sup>2</sup>

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.

c) En caso de que el IMC y el peso ideal de la paciente arroje un calculo 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 calculo 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 mas 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 95mg 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.

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 vo 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 glibencamida 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 --- ameritan 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

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

En base a las glucometrias 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  $\frac{2}{3}$  para la mañana y  $\frac{1}{3}$  de la dosis total para la noche, de la dosis asignada para administrarse por la mañana se realizara nuevamente una asignación de  $\frac{2}{3}$  partes de esta para administrar NPH y  $\frac{1}{3}$  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 liquido 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 liquido 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.

**c) Proceso de información:** posterior a la recolección de datos se almacenaran en el programa Excel para sus posteriores análisis en el programa SPSS V. 15

## 8.1 ANALISIS ESTADISTICO

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 o regresión múltiple y para variables cualitativas shiff cuadrada o regresión logística.



## 9.0 CONSIDERACIONES ETICAS

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.

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.

Se cumple con los puntos de CONSORT

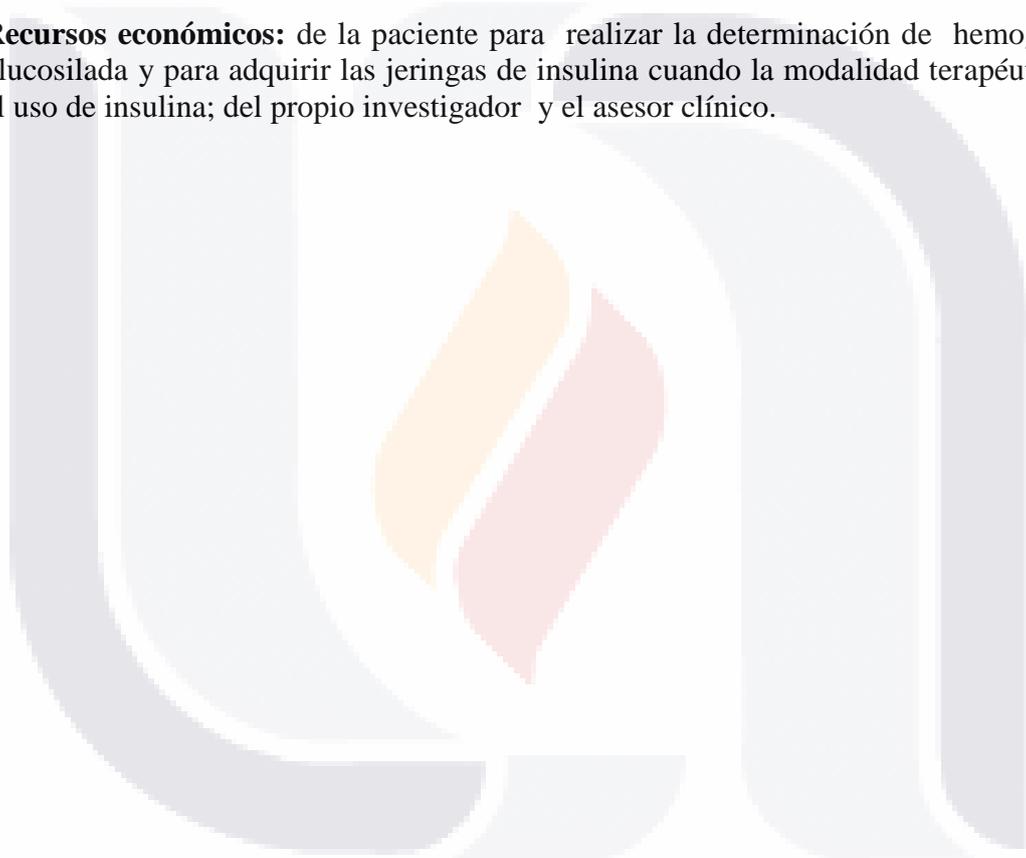
A pesar de que la utilización de hipoglucemiantes orales en el embarazo no esta aprobada por la FDA, ya existen estudios con un nivel de evidencia II que sustentan la seguridad de la administración de ambos fármacos empleados en la realización de este estudio.

## 10.0 RECURSOS PARA EL ESTUDIO

**Recursos humanos:** autor de la tesis, asesor clínico, asesor metodológico, perinatólogos, 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.



## 11.0 RESULTADOS

### I.- Características de la población estudiada

No se logro alcanzar el tamaño de población propuesto en el cálculo inicial de muestra debido a renuencia a la utilización del tratamiento hipoglucemiante por parte de algunos de los médicos adscritos responsables del servicio de embarazo de alto riesgo, de tal manera que solo se logro reclutar para tratamiento hipoglucemiante un total de 30 pacientes. Se eliminaron del estudio 4 pacientes.

Se logro recabar una población total de 60 pacientes con una edad mínima de 17 años y máxima de 44, con una distribución media de 30 años.

Se encontraban pacientes desde primi grávidas hasta pacientes con 8 gestaciones y con índices de masa corporal que fluctuaban de 20.8 hasta un índice de 43 con una media de distribución de 31.6 lo que las ubica en general con obesidad. Dichas pacientes mostraron un incremento ponderal total durante el desarrollo de la gestación en un rango de 9 a 19 kg con una media de 13.3 kg.

#### Características descriptivas de la población total

POBLACION TOTAL	N	MEDIA	DS	MINIMO	MAXIMO
EDAD	60	30.95	6.403	17	44
GESTAS	60	3.35	1.921	1	8
IMC	60	31.6	4.72	20.8	43
INC PONDERAL	60	13.38	2.2	9	19

N=60

Fuente: hoja de recolección de datos

Dentro del grupo de glibenclamida se reunieron 17 pacientes con un rango de edad los 23 a los 44 años. Se encontraban pacientes desde primi grávidas hasta pacientes con 8 gestaciones y con índices de masa corporal que fluctuaban de 20.8 hasta un índice de 43 con una media de distribución de 31.6 lo que las ubica en general con obesidad. Dichas pacientes mostraron un incremento ponderal total durante el desarrollo de la gestación en un rango de 9 a 19 kg con una media de 13.3 kg.

#### Características descriptivas del grupo de glibenclamida

PACIENTES CON GLIBENCLAMIDA	N	MEDIA	DS	MINIMO	MAXIMO
EDAD	17	31.41	6.529	23	44
GESTAS	17	3.29	2.114	1	8
IMC	17	31.39	4.364	23	40
INC PONDERAL	17	12.56	2.401	10	19

N=17

Fuente: hoja de recolección de datos

Dentro del grupo de metformina se reunieron 13 pacientes, con edad que de los 17 a los 41 años. Se encontraban pacientes desde primi grávidas hasta pacientes con 8

gestaciones y con índices de masa corporal que fluctuaban de 23.6 hasta un índice de 42 con una media de distribución de 31.6 lo que las ubica en general con obesidad. Dichas pacientes mostraron un incremento ponderal total durante el desarrollo de la gestación en un rango de 11 a 19 kg con una media de 14.4 kg. Se eliminaron del estudio 4 pacientes debido a una pérdida fetal temprana entre las 8 y 22 semanas de las cuales se documentaron los siguientes diagnósticos: 1 caso de huevo muerto retenido y dos casos de aborto espontáneo del primer trimestre, de ellas dos de las pacientes eran diabéticas pregestacionales que no tenían control metabólico previo e iniciaron la gestación con hemoglobinas glicosiladas con valores por arriba de 8% al momento de iniciar tratamiento, lo cual esta bien documentado que puede interferir con el desarrollo embrionario normal y se ha reportado un porcentaje de pérdida embrionaria de 38%. Por otra parte una de ellas además tenía una edad materna avanzada lo cual es otro factor importante de pérdida gestacional temprana. Y una última paciente presentó una ruptura espontánea de membranas a la semana 22 lo cual condiciono la necesidad de interrupción de la gestación y como hallazgos clínicos se reportaron datos compatibles con corioamnioitis.

#### Características descriptivas del grupo de metformina

PACIENTES CON METFORMINA	N	MEDIA	DS	MINIMO	MAXIMO
EDAD	13	29.23	7.384	17	41
GESTAS	13	3.54	2.436	1	8
IMC	13	30.731	5.0866	23.6	42
INC PONDERAL	13	14.46	2.268	11	19

N=13

Fuente: hoja de recolección de datos

Dentro del grupo de insulina se reunieron 30 pacientes, con edad que de los 18 a los 43 años. Se encontraban pacientes desde primi grávidas hasta pacientes con 7 gestaciones y con índices de masa corporal que fluctuaban de 20.8 hasta un índice de 43 con una media de distribución de 31.9 lo que las ubica en general con obesidad. Dichas pacientes mostraron un incremento ponderal total durante el desarrollo de la gestación en un rango de 9 a 18 kg con una media de 13.3 kg.

#### | Características descriptivas del grupo de insulina

PACIENTES CON INSULINA	N	MEDIA	DS	MINIMO	MAXIMO
EDAD	30	31.34	5.969	18	43
GESTAS	30	3.30	1.601	1	7
IMC	30	31.913	4.87775	20.8	43
INC PONDERAL	30	13.38	2.037	9	18

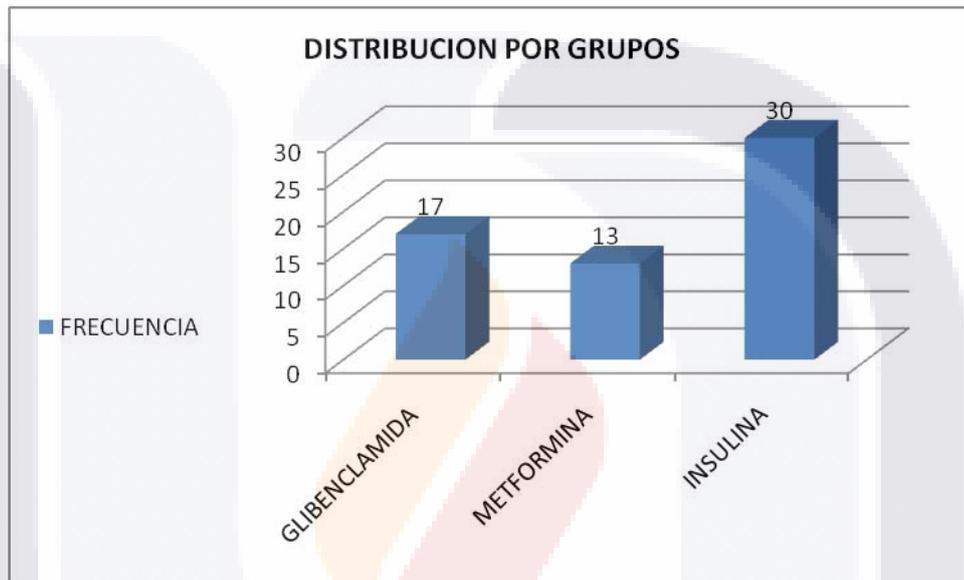
N=30

Fuente: hoja de recolección de datos

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 como estudio piloto para su análisis.

### Distribución de grupos

Se logro reclutar un total de 17 pacientes (28.3%) para tratamiento con glibenclamida, así como 13 (21.7%) pacientes que recibieron manejo con metformina, y un total de 30 pacientes (50%) que se asignaron al grupo de insulina en régimen combinado de insulina de acción intermedia y de insulina de acción rápida.



N=60

Fuente: hoja de recolección de datos

### Tipo de alteración metabólica

Dentro del grupo estudiado (N=60) se encontró que 39 de las pacientes (65%) correspondían a diabéticas gestacionales y 21 pacientes (35%) eran diabéticas pregestacionales específicamente diabéticas tipo II.

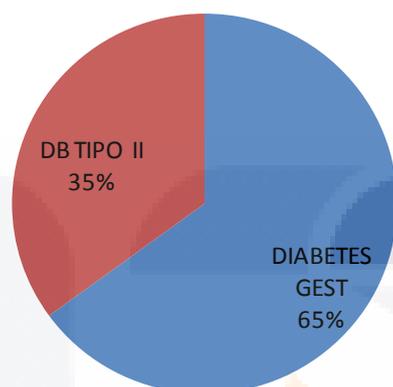
### Tipo de patología de la población total

DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DIABETES GESTACIONAL	39	65.0
DIABETES TIPO II	21	35.0
TOTAL	60	100.0

N=60

Fuente: hoja de recolección de datos

## TIPO DE ALTERACION METABOLICA



### Grupo de glibenclamida

Dentro de este grupo (N=17) se encontró que 14 de las pacientes (82.4%) correspondían a diabéticas gestacionales y 3 pacientes (17.6%) eran diabéticas pregestacionales específicamente diabéticas tipo II.

#### Tipo de patología del grupo de glibenclamida

DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DIABETES GESTACIONAL	14	82.4
DIABETES TIPO II	3	17.6
<b>TOTAL</b>	<b>17</b>	<b>100.0</b>

N=17

Fuente: hoja de recolección de datos

### Grupo de metformina

En este grupo estudiado (N=13) se encontró que 6 de las pacientes (46.2%) correspondían a diabéticas gestacionales y 7 pacientes (53.8%) eran diabéticas pregestacionales específicamente diabéticas tipo II.

**Tipo de patología del grupo de metformina**

DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DIABETES GESTACIONAL	6	46.2
DIABETES TIPO II	7	53.8
TOTAL	13	100.0

N=13

Fuente: hoja de recolección de datos

**Grupo de insulina**

En el grupo de insulina (N=30) se encontró que 19 de las pacientes (63.3%) correspondían a diabéticas gestacionales y 11 pacientes (36.7%) eran diabéticas pregestacionales específicamente diabéticas tipo II.

**Tipo de patología del grupo de insulina**

DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DIABETES GESTACIONAL	19	63.3
DIABETES TIPO II	11	36.7
TOTAL	30	100.0

N=30

Fuente: hoja de recolección de datos

En cuanto al grado de severidad de la alteración metabólica en el grupo estudiado según la clasificación de Frenkel encontró que 56 de ellas (93%) se ubicaron en clase A1, solo 3 pacientes (5%) se encontraron en clase A2 y solo una paciente se ubico en clase B (1.6%). Del grupo de glibenclamida todas están ubicadas en la clase A1, en el grupo de metformina 12 se encuentran en la clase A1 y una paciente en la clase B; para el grupo de insulina 27 pertenecen a la clase A1 y 3 pacientes pertenecen a la clase A2.

**Clasificación de Frenkel en la población total**

CLASE	FRECUENCIA
A1	56
A2	3
B	1
TOTAL	60

N=60 Fuente: hoja de recolección de datos

**Respuesta al tratamiento**

Se encontró para ambos grupos de hipoglucemiantes e insulina que al inicio del tratamiento se logro control metabólico óptimo en el 100% de los casos (60 pacientes).

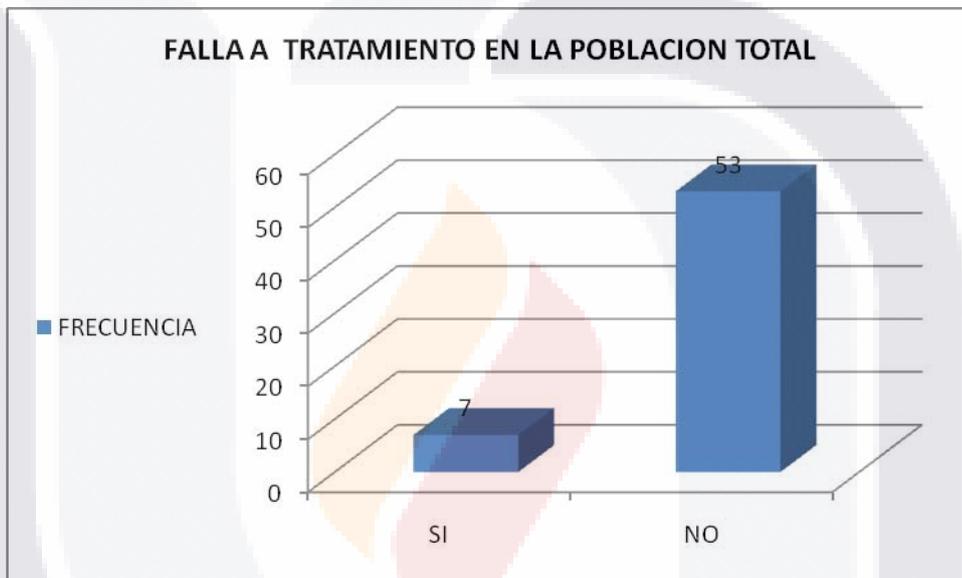
Se observa que solo 7 pacientes (11.7%) presentaron falla al tratamiento asignado de manera inicial requiriendo la administración concomitante de otro medicamento para alcanzar metas terapéuticas.

**Tabla de falla al tratamiento asignado en la población total**

FALLA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	7	11.7
NO	53	88.3
TOTAL	60	100.0

N=60

Fuente: hoja de recolección de datos



N=60

Fuente: Hoja de recolección de datos

En cuanto a la respuesta terapéutica para cada medicamento, se observó para el grupo de glibenclamida que al progresar la gestación ocurre falla terapéutica en el tercer trimestre, en 1 paciente (1.6%) por lo que se requirió la adición de metformina lográndose el control metabólico óptimo, sin requerir tratamiento concomitante con insulina.

En el grupo tratado con metformina se encontró que solo un 1 paciente (1.6 %) presentó falla terapéutica al progresar al tercer trimestre de la gestación por lo que requirió administración de glibenclamida concomitante alcanzando control óptimo.

En el grupo tratado con insulina se logra un control metabólico adecuado en el 100% de los casos al inicio del tratamiento sin embargo al avanzar a tercer trimestre se observa una tasa de falla terapéutica del 3 pacientes (5%), se logra un control metabólico adecuado en el 100% de los casos al inicio del tratamiento sin embargo al avanzar a tercer trimestre se observa una tasa de falla terapéutica de 3 pacientes (5%). De las cuales 2 pacientes (3.3%) alcanzaron una respuesta terapéutica adecuada al adicionar la administración de ambos hipoglucemiantes concomitantes a la insulina y en una paciente (1.6%) no se logró el control

metabólico óptimo pero no se recurrió a la administración de ninguno de los hipoglucemiantes.

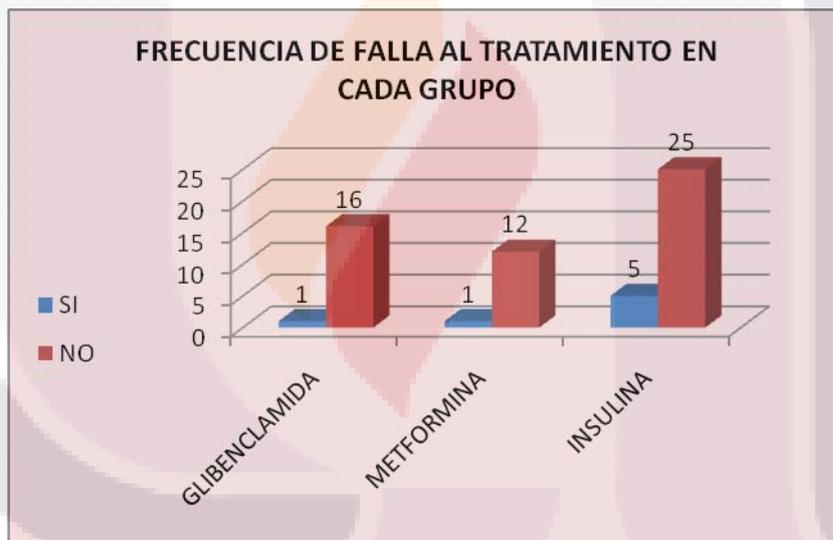
De las cuales 6.6% (2 pacientes) alcanzaron una respuesta terapéutica adecuada al adicionar la administración de ambos hipoglucemiantes concomitantes a la insulina y 3.3 % ( una paciente) no se logro el control metabólico óptimo pero no se recurrió a la administración de ninguno de los hipoglucemiantes.

**Tabla de falla a tratamiento para cada grupo**

FALLA A TRATAMIENTO	GLIBENCLAMIDA	METFORMINA	INSULINA	TOTAL
SI	1	1	5	7
NO	16	12	25	53
TOTAL	17	13	30	60

N=60

Fuente: hoja de recolección de datos



N=60

Fuente: hoja de recolección de datos

En el grupo tratado con metformina se encontró que solo un 7.6 % (1 paciente) presentó falla terapéutica al progresar al tercer trimestre de la gestación por lo que requirió administración de glibenclamida alcanzando control óptimo.

En el grupo tratado con insulina se logra un control metabólico adecuado en el 100% de los casos al inicio del tratamiento sin embargo al avanzar a tercer trimestre se observa una tasa de falla terapéutica del 10% (3 pacientes). De las cuales 6.6% (2 pacientes) alcanzaron una respuesta terapéutica adecuada al adicionar la administración de ambos hipoglucemiantes concomitantes a la insulina y 3.3 % ( una paciente) no se logro el control metabólico óptimo pero no se recurrió a la administración de ninguno de los hipoglucemiantes.

Al intentar establecer una asociación entre la incidencia de falla a tratamiento y el grado de severidad de la alteración del metabolismo de los carbohidratos que presentaban las pacientes en las que ocurrió dicha falla si se observa una mayor incidencia de falla en el grupo de pacientes portadoras de diabetes pregestacional (mayor cronicidad) sin mostrar una  $p$  estadísticamente significativa (0.86) probablemente debido al tamaño tan limitado de nuestra muestra.

#### Frecuencia de control metabólico en cada grupo

PATOLOGIA	CONTROL ADECUADO	CONTROL INADECUADO	TOTAL
DB GESTACIONAL	37	2	39
DB TIPO II	16	5	21
TOTAL	53	7	60

$p= 0.869$

Fuente: Hoja de recolección de datos

#### 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 1 a 7 días para lograr respuesta terapéutica con promedio de 4 días.

En el grupo de glibenclamida se requirieron de 1 a 3 días para alcanzar control metabólico adecuado, con un promedio de 2 días.

En el grupo de metformina se observó que el control se logró con un lapso entre 1 y 6 días y un promedio de 3.5 días.

#### Tiempo de internamiento en la población total

INTERNAMIENTOS	N	MEDIA	DS	MINIMO	MAXIMO
DEIH 1ERO	60	2.65	1.260	1	7
DEIH 2DO	35	2.20	1.302	0	7
DEIH 3ERO	3	2.0	2.0	0	4

N=60

Fuente: hoja de recolección de datos

#### Reinternamientos por descontrol metabólico

El número de reinternamientos por descontrol metabólico en el grupo de glibenclamida se observó en 6 pacientes (10%), 4 de ellas (6.6%) se debió a falta de apego al tratamiento dietético y una de ellas (1.6%) lo atribuyó directamente a la glibenclamida argumentando dificultad para fragmentar la tableta.

Para el grupo de metformina se presentaron reinternamientos por descontrol metabólico en 4 pacientes (6.6%) de las cuales 3 pacientes (5 %) se debió a falta de

apego a la dieta, y en una paciente (1.6%) se atribuyó a omisión intencionada en el consumo de la tableta argumentando un sabor desagradable.

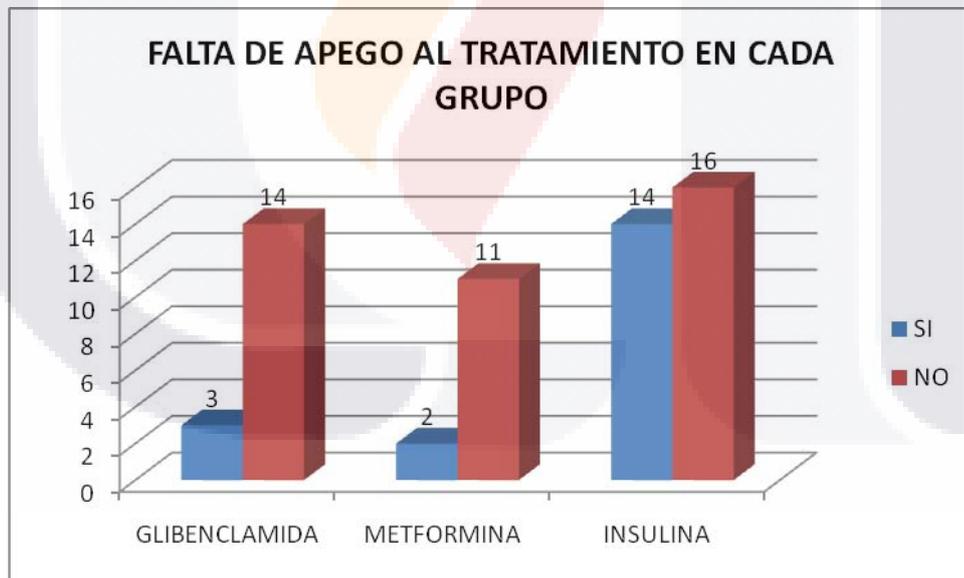
En el grupo de insulina se registro en 17 pacientes (28.3%) de reingresos por descontrol metabólico, y de ellas 9 pacientes (15%) se debió a falta de apego a la dieta y de ellas 2 pacientes (3.3%) lo atribuyeron a renuencia a la administración de insulina.

### Falta de apego al tratamiento en cada grupo

FALTA DE APEGO	GLIBENCLAMIDA	METFORMINA	INSULINA	TOTAL
SI	3	2	14	19
NO	14	11	16	41
TOTAL	17	13	30	60

p=0.044

Fuente: hoja de recolección de datos



N=60

Fuente: hoja de recolección de datos

### Resultados fetales

Dentro de los criterios ultrasonográficos preestablecidos en este protocolo como marcadores de afección fetal por la diabetes se observó una frecuencia de macrosomía en 5 fetos (8.3%) del total, de los cuales 2 de ellos ocurrieron en el grupo de glibenclamida (3.3%), 1 más en el grupo de metformina (1.6%) y 2 en el grupo de insulina (3.3%) sin que se observe una estadísticamente significativa (P= 0.537). Se

presentó un caso de restricción en el crecimiento intrauterino en uno de los fetos tratadas con metformina (1.6%) sin que se pudiera establecer asociación con algún factor predisponente materno o alguna otra patología de base que justifique esta complicación en el feto. Se encontró y confirmo el hallazgo de polihidramnios en 2 pacientes (3.3%) del grupo tratado con insulina sin malformaciones congénitas asociadas que dieran otra explicación a dicho hallazgo, lo cual pudiera interpretarse como secundaria a la falta de control metabólico adecuado secundario en la madre. Es de considerarse que esta complicación en el feto como un probable efecto asociado a la administración de metformina aunque en la literatura no hay nada reportado hasta el momento. En cuanto glibenclamida Langer nunca reportó hallazgos al nacimiento compatibles con macrosomía fetal, sin embargo en este protocolo si se documentaron casos de productos con elevado patrón de crecimiento que son claramente asociados a un deficiente control metabólico materno aunque en ambos casos se confirmó que se trataba de pacientes trasgresoras a las indicaciones dietéticas. Como era esperado en el grupo de insulina en donde se da la mayor incidencia de falta de apego a la administración del medicamento ocurrieron 2 casos de macrosomía y polihidramnios, también como reflejo de un mal control glucémico materno.

No se reportó la presencia de malformaciones congénitas en ninguno de los fetos lo cual se corroboró con los hallazgos al nacimiento, lo que confirma la seguridad de cualquiera de las modalidades terapéuticas propuestas en cuanto a teratogenicidad se refiere. Tampoco se documento el hallazgo de muerte fetal en ninguna paciente.

#### **Asociación entre marcadores de afectación fetal y falla terapéutica**

FALLA A TRATAMIENTO	NORMAL	MACROSO MICO	RCIU	POLIHIDRAM NIOS	OLIGOAM NIOS	TOTAL
SI	2	3	9	2	0	7
NO	49	2	1	0	1	53
TOTAL	51	5	1	2	1	60

**p=0.0001**

**Fuente: hoja de recolección de datos**

**Asociación de diagnóstico por USG en cada grupo de tratamiento**

DX USG	FREC Y %	GLIBENCLAMID A	MTF	INSULIN A	TOTAL
NORMAL	FRECUENCIA A	15	11	25	51
	% DEL TOTAL	25%	18.3 %	41.7%	85.0%
MACROSOMIA	FRECUENCIA A	2	1	2	5
	% DEL TOTAL	3.3%	1.6%	3.3%	8.3%
RCIU	FRECUENCIA A	0	1	0	1
	% DEL TOTAL	0	1.6%	0	1.6%
POLIHIDRAMNIOS	FRECUENCIA A	0	0	2	2
	% DEL TOTAL	0	0	3.3%	3.3%
OLIGOHIDRAMNIO S	FRECUENCIA A	0	0	1	1
	% DEL TOTAL	0	0	1.7%	1.7%
TOTAL	RECUENTO	17	13	30	60
	% DEL TOTAL	28.3%	21.7 %	50%	100.0 %

**p=0.537**

**Fuente: hoja de recolección de datos**

**Resultados neonatales**

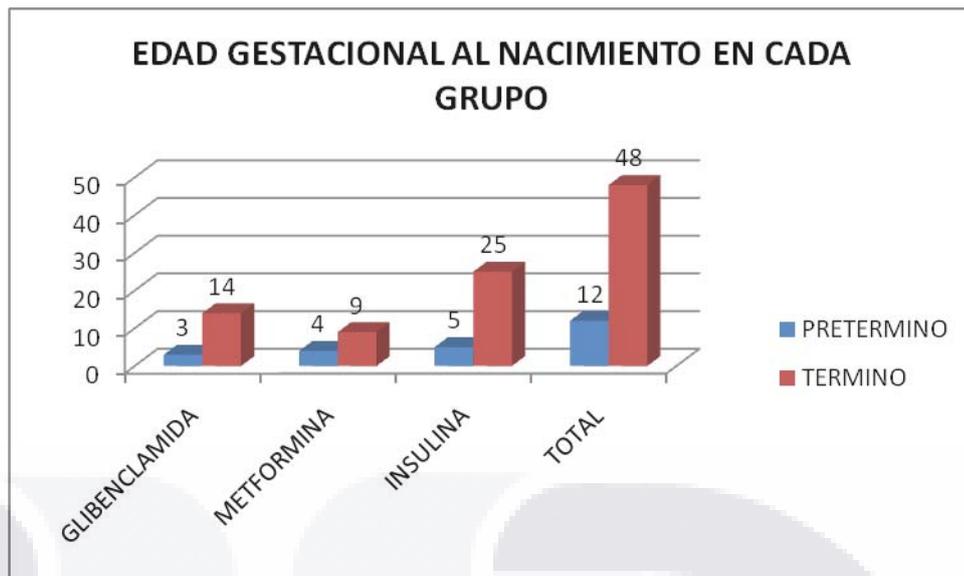
Se observó que dentro de la población de neonatos expuestos a los grupos de fármacos en estudio se presentó un total de 12 nacimientos prematuros, los cuales fluctuaban entre las 34 y 36.6 semanas, con una frecuencia similar en cada grupo, y se obtuvieron 48 recién nacidos de término (80%) lo que excluye las complicaciones inherentes a la prematuridad en la mayoría de la población estudiada. En ninguno de los nacimientos prematuros tuvo como indicación algún factor asociado a la diabetes, sino que en todos los casos se debió a complicaciones propiamente obstétricas.

**Edad gestacional de nacimiento en cada grupo**

EDAD GESTACIONAL	GLIBENCLAMIDA	METFORMINA	INSULINA	TOTAL
PRETERMINO	3	4	5	12
TERMINO	14	9	25	48
TOTAL	17	13	30	60

**p=0.546**

**Fuente: hoja de recolección de datos**



N=60

Fuente: hoja de recolección de datos

Específicamente en el grupo de neonatos cuyas madres fueron tratadas con glibenclamida la edad gestacional al nacimiento fluctuó entre 34 y 39.4 semanas con una media de 37 semanas de gestación. Lo cual se confirmó por evaluación de Capurro. Los pesos observados al nacimiento se encontraron entre 1850 hasta 4,150 gramos, hay que recordar que uno de los neonatos de este grupo se diagnosticó con una restricción del crecimiento intrauterino, sin que se pudiera establecer asociación con algún factor predisponente materno o alguna otra patología de base que justifique esta complicación en el feto y también se reportaron fetos marcósmicos que se confirmaron al nacimiento. Al analizar el índice ponderal de estos productos como método de medición indirecta del grado de adiposidad neonatal se encontraron valores entre 2 y 3.3 y solo se encontró elevado en un paciente (1.6%), el resto se encontraron distribuidos entre las percentilas 10 y 90, observándose que en 11 pacientes (18.3%) se ubicó en la percentila 50, lo que refleja efectividad del tratamiento. En cuanto a los valores de glucosa capilar se reportaron desde 40 mg hasta 66 mg, ninguno presentó hipoglucemia.

**Características neonatales en el grupo de glibenclamida**

	N	MEDIA	DESVIACION TIPICA	MINIMO	MAXIMO
EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO	17	37.294	1.6388	34.0	39.4
PESO	17	2909.41	525.020	1850	4150
TALLA	17	48.18	1.976	44	52
INDICE PONDERAL	17	2.571	0.2968	2.0	3.3
GLUCOSA DE RN	17	52.18	7.299	40	66
CAPURRO	17	37.153	1.7310	34	40

N=17

Fuente: hoja de recolección de datos

En el grupo tratado con metformina la edad de resolución de la gestación fluctuó entre 34 y 38.6 con una media de 37.7 semejante para los otros grupos de estudio, lo cual se confirmó a la evaluación del Capurro.

Los pesos neonatales se encontraron entre 1950 gramos y 4,800 con una media de 3125 gramos, confirmándose las macrosomias diagnosticadas durante la vigilancia ante parto, Al analizar el índice ponderal de estos productos se encontraron valores entre 2.1 y 3.4 y solo se encontró elevado en un paciente (1.6%) , Solo un paciente (1.6%) se ubicó en la percentila 95, el resto se ubicaron entre la percentila 10 y 50 en proporciones semejantes ( 50 y 42.8%), lo que confirma efectividad del tratamiento utilizado para el control glicemico.

Solo un paciente (1.6%) se ubicó en la percentila 95, el resto se ubicaron entre la percentila 10 y 50 en proporciones semejantes ( 50 y 42.8%), lo que confirma efectividad del tratamiento utilizado para el control glicemico.

Los valores de glucosa capilar se cuantificaron entre 38 y 78 mg siendo el grupo con mayor incidencia de hipoglucemia neonatal, lo cual no era esperado debido a que sabemos que insulina no logra atravesar barrera placentaria.

### Características neonatales en el grupo de metformina

	N	MEDIA	DESVIACION TIPICA	MINIMO	MAXIMO
EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO	13	37.723	1.4446	34	38.6
PESO	13	3125.00	676.683	1950	4800
TALLA	13	49.38	3.042	44	55
INDICE PONDERAL	13	2.552	0.3225	2.1	3.4
GLUCOSA DE RN	13	49.77	6.366	38	60
CAPURRO	13	37.33	1.840	34	41

N=13

Fuente: hoja de recolección de datos

En el grupo de insulina la edad gestacional al nacimiento fluctuó entre 35 y 39.6 semanas con una media de 38 semanas, lo cual se confirmó por evaluación de Capurro.

Los pesos observados al nacimiento se encontraron entre 2450 hasta 3,900 gramos. Al analizar el índice ponderal se encontraron valores entre 2 y 3.1 y solo se encontró elevado en un 4 pacientes el resto se encontraron distribuidos entre las percentilas 10 y 95 con una media en la percentila 39, lo que refleja efectividad del tratamiento, la cual es ya bien conocida. Se encontró y confirmó el hallazgo de polihidramnios en 2 pacientes del grupo tratado con insulina sin malformaciones congénitas asociadas que dieran otra explicación a dicho hallazgo, lo cual pudiera interpretarse como secundaria a la falta de control metabólico adecuado en la madre.

En cuanto a los valores de glucosa capilar se reportaron desde 40 mg hasta 66 mg, el valor mínimo normal es 40mg/dl.

**Características neonatales en el grupo de insulina**

	N	MEDIA	DESVIACION TIPICA	MINIMO	MAXIMO
EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO	30	37.883	1.1222	35	39.6
PESO	30	3118	379.883	2450	3900
TALLA	30	2513	.2999	46	56
INDICE PONDERAL	30	13.38	2.2	2.0	3.1
GLUCOSA DE RN	30	50.47	9.250	38	78
CAPURRO	30	37.50	1.243	35	40
PERCENTILA	30	39.50	29.895	10	95

**N=30**

**Fuente: hoja de recolección de datos**

Del grupo de 60 neonatos solo 16 de ellos (26.7%) ameritaron internamientos de una duración variable y en todos los casos fue por alguno de los diagnósticos arriba mencionados.

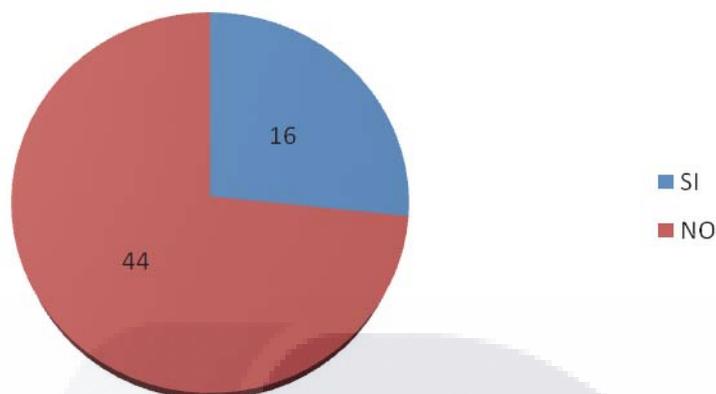
**Internamientos en los RN de la población total**

<b>INTERNAMIENTOS EN LOS R.N.</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>SI</b>	16	26.7
<b>NO</b>	44	73.3
<b>TOTAL</b>	60	100.0

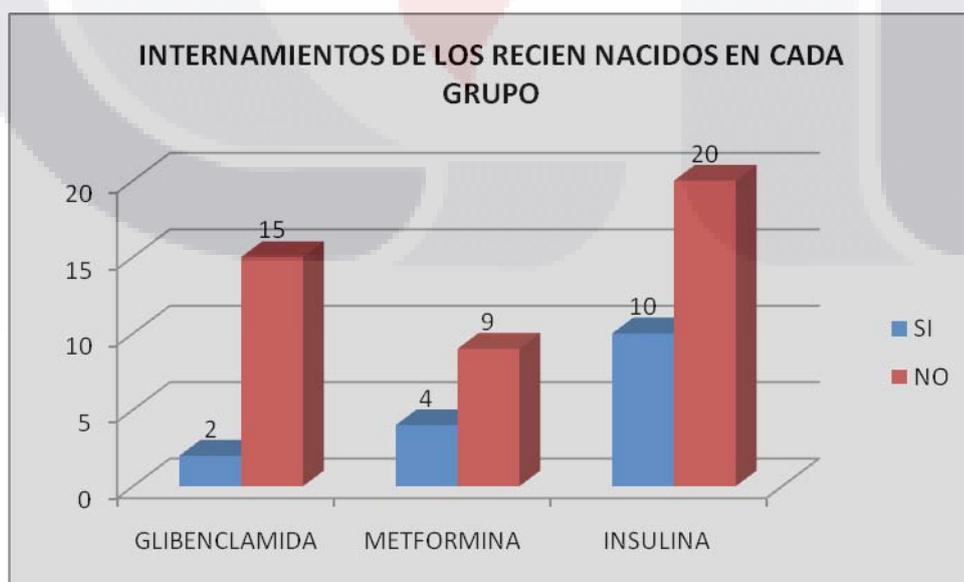
**N=60**

**Fuente: hoja de recolección de datos**

**FRECUENCIA DE INTERNAMIENTOS EN LOS RECIEN NACIDOS DE LA POBLACION TOTAL**

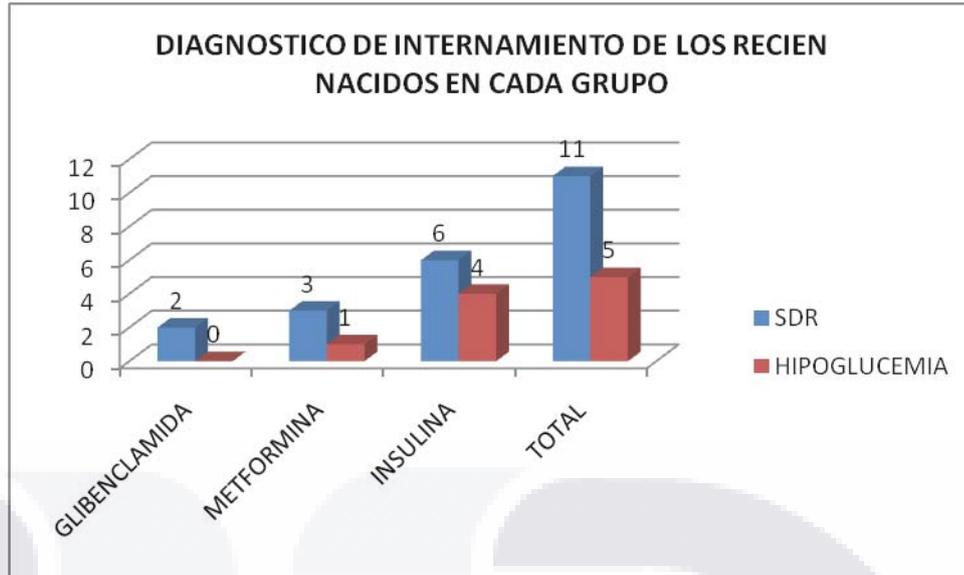


Los neonatos con dicha morbilidad asociada se encontraron en los 3 grupos de estudio, para el grupo de glibenclamida se internaron 2 pacientes (3.3%), para el grupo de metformina 4 pacientes (6.6%) y en el grupo de insulina 10 neonatos ameritaron internamiento (16.6%). Sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa. Analizando la incidencia de morbilidad neonatal únicamente se reportaron dos diagnósticos y ambos asociados a la patología materna de base que fueron hipoglucemia y síndrome de dificultad, no se documento presencia de alguna otra patología, complicación o malformación neonatal.



**N=60**

**Fuente: hoja de recolección de datos**



N=60

Fuente: hoja de recolección de datos

En un intento por vislumbrar la gravedad de la morbilidad neonatal observada, se documentaron los días de estancia intra hospitalaria para cada recién nacido y para hacerlo más explícito se utilizó una clasificación de utilidad para enunciar la gravedad del estado de salud neonatal, en donde el tiempo de internamiento de 72 hrs o menor se menciona como neonato de bajo riesgo, luego un tiempo de 72 hrs a 7 días de duración es de riesgo intermedio y de más de 7 días es de alto riesgo y se considera una estancia prolongada.

Al categorizar los días de estancia de este modo para cada grupo de estudio, se observó que para el grupo de glibenclamida uno de los neonatos presentó una estancia corta de bajo riesgo, y el otro presentó una estancia de riesgo intermedio. Por lo que en ambos casos no fue mayor de 72 hrs lo que refleja indirectamente complicaciones de menor gravedad.

En el grupo de metformina se encontró un neonato en cada rango de duración, por lo que uno de los casos la estancia fue sumamente prolongada hasta 30 días, con diagnóstico inicial de internamiento de síndrome de dificultad respiratoria y prematuridad, posteriormente presentó datos de infección y membrana hialina.

En el grupo de insulina aunque la incidencia de internamientos fue mayor, en los 10 casos se reportaron hospitalizaciones de corta estancia y bajo riesgo neonatal, lo que induce a pensar en complicaciones de mínima gravedad. Y en comparación con los otros grupos si se observó una diferencia estadísticamente significativa.



p=0.044

Fuente: hoja de recolección de datos

No se reportó la presencia de malformaciones congénitas en ninguno de los fetos lo cual se corroboró con los hallazgos al nacimiento, ni tampoco hubo ningún caso de óbito, lo que confirma la seguridad de cualquiera de las modalidades terapéuticas propuestas en cuanto a teratogenicidad se refiere. Tampoco se documentó el hallazgo de muerte fetal en ninguna paciente.

## 12.0 DISCUSIONES

En base a las características poblaciones obtenidas en los resultados se puede inferir que se trata de una población latina con características epidemiológicas que las hacen un grupo heterogéneo y representativo como estudio piloto para su análisis.

En cuanto a la respuesta al tratamiento, se encontró que el 100% de las pacientes tuvieron adecuado control desde el inicio del tratamiento, presentando una falla al progresar al tercer trimestre, cual es relativamente esperado debido a que conforme avanza la gestación, el ambiente hormonal se torna mas 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, lo cual no pudo ser compensando en todas las pacientes, situación que hizo evidente el descontrol glicemico en algunas de ellas. Se observo para el grupo de glibenclamida que el resultado se asemeja a lo reportado en la literatura con una tasa de éxito al tratamiento que se ha descrito de un 82% en el estudio Langer. En el grupo tratado con metformina contrario a lo encontrado en el estudio multicéntrico realizado por Rowan reportado en la literatura donde se reporta una incidencia de falla a tratamiento de 46% para metformina, ello pudiera deberse 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 llevo siempre a cabo de forma ambulatoria por cada paciente, además de variaciones metodológicas en el tratamiento dietético ya que en el estudio Rowan no se especifica la metodología para el calculo de la dieta. Todos estos factores pudieron intervenir para que nuestros resultados sean discordantes. Además de que el tamaño de nuestra muestra estudiada no es representativo.

En el caso del feto que se documento restricción del crecimiento intrauterino, es de considerarse que no había ningún factor materno predisponerte para que ocurriera dicha complicación, motivo por el que no podría descartarse la posibilidad de que esta patología pudiera ser secundaria a un efecto colateral adverso, asociado a la administración de metformina aunque en la literatura no hay nada reportado hasta el momento, que sustente tal observación. En cuanto glibenclamida Langer nunca reportó hallazgos al nacimiento compatibles con macrosomía fetal, sin embargo en este protocolo si se documentaron casos de productos con elevado patrón de crecimiento que son claramente asociados a un deficiente control metabólico materno aunque en ambos casos se confirmó que se trataba de pacientes trasgresoras a las indicaciones dietéticas.

Como era esperado en el grupo de insulina en donde se da la mayor incidencia de falta de apego a la administración del medicamento ocurrieron 2 casos de macrosomía y polihidramnios, también como reflejo de un mal control glicémico materno.

No se reportó la presencia de malformaciones congénitas en ninguno de los fetos lo cual se corroboró con los hallazgos al nacimiento, ni tampoco hubo ningún caso de óbito, lo que confirma la seguridad de cualquiera de las modalidades terapéuticas propuestas en cuanto a teratogenicidad se refiere. Tampoco se documento el hallazgo de muerte fetal en ninguna paciente.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

En los casos de macrosomía no correspondieron en todas las ocasiones a pacientes en quienes los investigadores hubieran podido documentar por ninguno de los métodos factibles un descontrol glicémico materno, lo que puede reflejar que la afectación fetal no solo es dependiente de los niveles de glucosa materno fetales, por lo que es posible que la madre transfiera al producto algunos otros mediadores químicos aun no determinados que induzcan en el feto una señal para un estado anabólico con la consecuente repercusión en el incremento de masa ponderal fetal

En general los hallazgos neonatales confirma la eficacia terapéutica de los 3 grupos de medicamentos sin diferencias significativas.

Contrario a lo reportado en la literatura que antecede, donde se menciona que glibenclamida e insulina como tratamiento materno, no ocasionan hipoglucemias neonatales ni se documentaron hipoglucemias en las mediciones de cordón, en nuestro grupo de estudio se presentó no solo esta complicación que bien pudiera ser aguda y secundaria a las horas de espera de tiempo quirúrgico para la interrupción de la gestación, en relación con las horas de ayuno materno. Sin embargo también se observa un proceso mórbido que refleja descontrol metabólico crónico aun en grado mínimo, que es el síndrome de dificultad respiratoria que se presenta en el feto de madre diabética, secundario a una deficiente producción de surfactante pulmonar en los neumocitos tipo II del feto debido a utilización de glucosa como sustrato para producción de energía por vías alternas, aunque por otro lado existe un estudio mexicano publicado por Morales y Mendoza( acotar) donde se documento retraso en la madurez pulmonar fetal en un alto índice en hijos de madres diabéticas (mediante la realización de un perfil de fosfolipidos completo), en las que se había evidenciado un adecuado control metabólico durante toda la evolución de la gestación documentado por glucometrías ambulatorias y determinaciones de Hb glicosilada trimestrales aun en fetos de termino, incluso hasta las 39 semanas de gestación, aunque ello no esta ampliamente demostrado

Ya que se estudio una población limitada es de considerarse que no siempre la asociación de un síndrome de dificultad respiratoria fetal en hijos de madres diabéticas puede asociarse a descontrol metabólico materno.

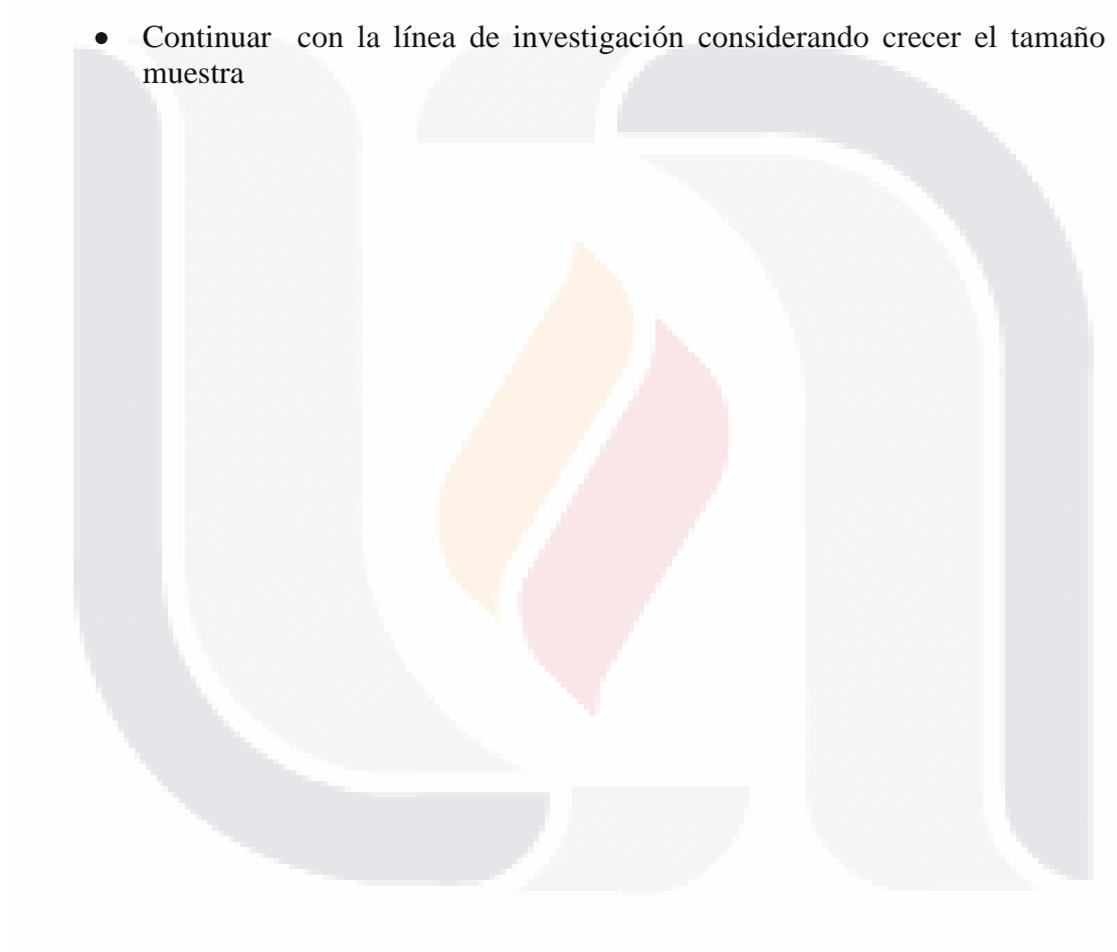
Por otra parte al correlacionar la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria y la edad gestacional al nacimiento, se encontró que en la mayoría de los casos había dicha asociación aun que no en caso extremo ya que la edad mínima de nacimiento observada fue de 34 semanas.

### 13.0 CONCLUSIONES

1. Rechazamos Hipótesis Nula
2. Existen pacientes desde primigestas hasta grandes multíparas
3. La población se ubicó en su mayoría en un rango de obesidad
4. Se observó que en base al tratamiento dietético implementado, se encuentra una media de incremento ponderal al final de la gestación de 13.3 kg lo cual es aceptable para la mayoría de ellas.
5. Al clasificar a la población estudiada por rangos de severidad de la afección, la mayoría de ella se encontró ubicada dentro de las formas mas leves lo que puede repercutir en la respuesta terapéutica encontrada.
6. Se utilizo como segunda estrategia de tratamiento el adicionar una doble terapia de hipoglucemiantes orales, lo que parece ser efectivo para algunas pacientes y pudiera considerarse como una herramienta más de tratamiento.
7. Los casos de falla al tratamiento ocurrieron solo cuando se entro en etapas avanzadas de gestación para los 3 grupos, lo cual no es una observación previamente descrita en la literatura.
8. Por la naturaleza del protocolo no existían datos previos específicos en cuanto a la observación de los días requeridos para alcanzar el control metabólico optimo, el cual se esclareció en este protocolo la glibencamida parece ser la de respuesta mas rápida seguida por los otros dos grupos los cuales presentaron una media semejante.
9. Contrario a lo esperado las pacientes mostraron falta de adherencia terapéutica aun con el uso de hipoglucemiantes orales, aunque en mínima proporción y sigue existiendo esta como se esperaba en el grupo de insulina.
10. Según lo descrito en la literatura coincidimos que la tasa de falla al tratamiento es mas frecuente en las pacientes con diabetes pre gestacional.
11. Contrario a lo reportado en la literatura se encontraron en el grupo de hipoglucemiantes orales 3 casos de macrosomía.
12. Se reporto un caso de restricción del crecimiento intrauterino en el grupo de metformina no se documentaron antecedentes perinatales que pudieran justificar dicha complicación en el feto.
13. En contradicción con los estudios previos, hubo hallazgos de adiposidad neonatal en los grupos tratados con hipoglucemiantes.
14. Coincidimos en la falta de evidencia de teratogenicidad.

### 13.0 SUGERENCIAS

- Es una alternativa de tratamiento más práctica
- El sistema de salud se puede ver beneficiado debido al menor costo y efectividad del tratamiento.
- Sugiero que se considere su uso de manera protocolaria en las guías de manejo
- Continuar con la línea de investigación considerando crecer el tamaño de la muestra



**14.0 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

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

**P = PROGRAMADO**

**R = REALIZADO**

14.0 ANEXOS

**AUTORIZACIÓN DEL PROTOCOLO POR EL COMITE DE BIOETICA**



ISEA  
INSTITUTO DE SALUD  
DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES

HOSPITAL  
DE LA MUJER

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA CAPACITACION E INVESTIGACION

Noviembre 10, del 2009.

REUNION DE COMITÉ DE BIOETICA

DR. DANIEL ELY BRAVO AGUIRRE \_\_\_\_\_

DR. LEOPOLDO CESAR SERRANO DIAZ \_\_\_\_\_

DR. HUGO MORENO CASTAÑEDO \_\_\_\_\_

DR. HUMBERTO BERNAL ORTEGA \_\_\_\_\_

DRA. MA. DEL CARMEN TERRONES SALDIVAR \_\_\_\_\_

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Aguascalientes a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2010.

Por medio del presente yo \_\_\_\_\_ autorizo q participa en el proyecto de investigación titulado: Comparación de la efectividad y seguridad entre glibenclamida y metformina vs insulina en el tratamiento de diabetes y embarazo, en el hospital de la Mujer de Aguascalientes.

El objetivo de este estudio es 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.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en utilizar como tratamiento para el control metabólico, hipoglucemiantes orales que serán glibenclamida y/ o metformina y como alternativa la insulina, en caso de que el control metabólico optimo no se logre solo con dieta.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos y complicaciones, así como los beneficios derivados de su participación en el estudio.

Los investigadores principales se han comprometido a responder cualquier pregunta que le plantee respecto a los procedimientos y resultados durante el estudio o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el hospital.

Los investigadores me han asegurado que no se me identificará en las publicaciones o presentaciones que se deriven de este estudio, así como los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial.

\_\_\_\_\_  
Nombre de la paciente

\_\_\_\_\_  
Domicilio de la paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre del testigo

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo

**HOJA DE VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO PROTOCOLO DE DIABETES GESTACIONAL**

NOMBRE	EDAD				GESTA		PARA	ABORTO	CESAREA
EG. DEL DX	VALOR TAMIZ						FECHA	1er CTG	
HB GLUCO	1er VALOR			FECHA			2do VALOR		
IFG	FECHA	PROTEINURIA					FECHA	2DO IFG	
DIETA	BASALES	AJUSTE CALORICO DE 2DO TRIM					FECHA		
PESO	TALLA	IMC							
FECHA									
PRE DESAYUNO									
POST DESAYUNO									
PRE COMIDA									
POSTCOMIDA									
PRE CENA									
POST CENA									
02:00 HRS									
CETONURIA									
ESQUEMA									
AJUSTES									
HIPOGLUC									
FECHA									
PRE DESAYUNO									
POST DESAYUNO									
PRE COMIDA									
POSTCOMIDA									
PRE CENA									
POST CENA									
02:00 HRS									
CETONURIA									
ESQUEMA									
AJUSTES									
FECHA	E.G.	PESO	ILA	FETOMETRIA	CIRC ABD				
1er USG									
2do USG									
3er USG									
4to USG									
5to USG									
6to USG									
7mo USG									
8vo USG									

FECHA ING  
3ER ING

FECHA EGR  
3ER EGR

DIAS  
DIAS

CAUSAS

REAJUSTE (R)

DESCTRL (D)

FECHA PESO PESO Y TALLA MATERNO TALLA FECHA PESO TALLA

INCREMENTO TOTAL

CLASIFICACION FRENKEL

A1 AYUNO < 105 ( X ) A2 AYUNO ENTRE 105 Y 129 ( X ) B1 AYUNO ≥ 130 ( X )

RESULTADOS DE CULTIVOS  
FECHA RESULTADO FECHA RESULTADO

UROCULTIVO  
ECV

CAMBIO A GRUPO DE INSULINA SI ( X ) NO ( X ) FECHA E.G.

COMPLICACIONES MATERNAS AGREGADAS SI ( X ) NO ( X )

PREECLAMPSIA

FECHA E.G.  
A.P.P. FECHA E.G.  
IVU FECHA E.G.  
CERVICO FECHA E.G.  
OTRAS

E.G. INTERRUPCION INDICACION VIA

**RESULTADO PERINATAL**

FECHA NAC SILVERMAN  
SEXO PESO TALLA  
APGAR MACROSOMICO SI ( X ) NO ( X ) CAPURRO PA  
IMC R.N. O ) POLIHIDRAMNIO SI ( X ) NO ( X )  
GLUCOMETRIA AL NACIMIENTO  
INGRESO A CUPA SI ( X ) NO ( X ) DX  
FECHA ING FECHA EGR DIAS EIH  
MORBILIDAD AGREGADA

EVOLUCION PUERPERIO

CTG PUERPERIO INMEDIATO SI ( x ) NO ( X ) RESULTADO  
CTG PUERPERIO TARDIO SI ( x ) NO ( X ) RESULTADO

## 16.0 GLOSARIO

**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.

**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 pancreática es insuficiente.

**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.

**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 postprandio igual o menor de 120mg/dl.

**Hiperglucemia:** presencia de niveles altos de glucosa en la sangre.

**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.

**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 % .

**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.

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

**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 cm<sup>3</sup>.

## 17.0 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1-Boyd E. Metzger, Thomas A. Buchanan, Donald R Coustan. Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference of gestational diabetes mellitus; American Diabetes Association, 2007, (30), 251-260.
- 2-Bronwen F. Kahn, M D, Jill K Davies, MD, Anne M. Lynch MD, Regina M. Reynolds, MD and Linda A. Barbour. Predictors of glyburide failure in the treatment of gestational diabetes, American Diabetes Association, (107), 2006, 1302-1309.
- 3-Thomas R. Moore. Diabetes Glyburide for the treatment of gestational diabetes gestacional. American Diabetes Association, (30) July 2007, 209-213.
- 4- 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.
- 5-María Aurora Ramírez Torres. Medicina y Obstetricia Perinatal, embarazo complicado con diabetes, 2006, 339-349.
- 6-Cabero Roura L., Saldivar Rodríguez D. y Cabrillo Rodríguez E. Obstetricia y Medicina Materno Fetal. Ed. panamericana 2007, 847-866.
- 7- Gruenwald P. Growth of the human fetus. Am J Obst and Gynecol. 2003; 94; 8:1112-1119.
- 8-Battaglia FC, Lubchenko LO. A practical classification of infants by birthweight and gestational age. J Pediatr.1999;71:159-63.
- 9-Programa de Actualización Continua en Ginecología y Obstetricia 2. Intersistemas, pp. 5-50.
- 10-Sergio Fiorelli Rodríguez, Eliana Cejudo Carranza. Complicaciones médicas en el embarazo; diabetes mellitus en el embarazo. 2004, 2da edición, 149-167.
- 11-Roberto Ahued Ahued. Ginecología y Obstetricia aplicadas, 2ª Edición. Manual Moderno, 2003, 491-498.
- 12-Thomas de Jesús Mendoza Martínez, Martha Morales Morales, María Lourdes Jiménez Perea, Fernando Escobedo Aguirre. Retraso en la madurez pulmonar fetal en embarazadas complicadas con diabetes gestacional, Ginecol Obstet Mex 2005; 73: 183-193.
- 13-Jason Griffith, MD y Deborah L. Conway, MD. Clínicas de ginecología y obstetricia, atención de la paciente con diabetes durante el embarazo, 2004, (2), 229-239.

14-Otilia Perichard Perera, Paola Alonso de la Vega, Carlos Ortega González. Fisiopatología y atención nutricia, Ginecología y Obstetricia de México, 2006; 74: 218-223.

15-Michael R. Foley, MD y Thomas H. Strong, JR., MD. Cuidados intensivos en Obstetricia, Cetoacidosis diabética en el embarazo, 2000, 165-168.

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

17-Secretaria de Salud. Manual para el manejo de insulinas, 2004, (4) 5-73.

18-Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycemic agents in 118 diabetic pregnancies. Diab Med 2000; 17:507-511.

19-Carrie J. Kreme, MD, Patrick Duff, MD. Glyburide of the treatment of gestational diabetes, American Journal of Obstetrics and Gynecology 2004, (190), 1438-9.

20-Denisse S. Feig, MD, Diane J. Donat, MD, Michael Nageotte. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk, Diabetes care, (28) 2005, 1851-1855.

21-Oded Langer, Yariv Yogev, Elly M. J. Xenakis, Barak Rossen. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome, American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005, (195), 134-9.

22-Héctor Arreola Muciño, Sergio Valderrama De León, Oscar Hernández Aguirre, Norma Edith Cortés Razo. Eficacia del tratamiento combinado glibenclamida-insulina NPH para el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus no insulinodependiente. Medicina Interna Méx. 2001; 17 (1) 3-8.