

Universidad de Huelva

Departamento de Biología Ambiental y Salud Pública



Diabetes gestacional : obtención de un protocolo de actuación que permita realizar un mejor diagnóstico de la enfermedad

**Memoria para optar al grado de doctor
presentada por:**

Miguel Ángel Castaño López

Fecha de lectura: 29 de junio de 2015

Bajo la dirección del doctor:

Francisco Navarro Roldán

Huelva, 2015





Universidad de Huelva



Universidad de Huelva

Facultad de Ciencias Experimentales

**Departamento de Biología Ambiental y Salud
Pública**

TESIS DOCTORAL

**Diabetes gestacional: obtención de un
protocolo de actuación que permita realizar
un mejor diagnóstico de la enfermedad**

Autor: **Miguel Ángel Castaño López**

Director: Dr. Francisco Navarro Roldán

Huelva, 18 de febrero de 2015



Universidad de Huelva



*Departamento de Biología Ambiental y Salud Pública
Facultad de Ciencias Experimentales*

La Memoria del trabajo de investigación para la obtención del grado de Doctor realizada por D. Miguel Ángel Castaño López titulada: “Diabetes gestacional: obtención de un protocolo de actuación que permita realizar un mejor diagnóstico de la enfermedad” ha sido realizada bajo la dirección del Dr. Francisco Narro Roldán, Profesor titular de Biología Celular del Departamento de Biología Ambiental y Salud Pública de la Facultad de Ciencias Experimentales de la Universidad de Huelva y reúne todos los requisitos necesarios para su juicio y calificación.

Huelva, a 20 de febrero de 2015

Dr. Francisco Navarro Roldán

INDICE

INDICE.....	3
Glosario	6
1. Introducción y antecedentes	14
1.1 Importancia Clínica de la Diabetes Gestacional.....	24
1.2 El Diagnóstico de la Diabetes Gestacional y su situación actual.....	27
1.3 Complicaciones derivadas de la Diabetes Gestacional.....	37
1.4 Tratamiento de la Diabetes Gestacional.....	41
1.5 Control y Seguimiento después del Parto.....	54
2. Justificación del estudio	58
3. Objetivos	64
3.1 Objetivo general.....	64
3.2 Objetivos específicos.....	64
4. Materiales y Métodos	68
4.1 Diseño del estudio.....	68
4.2 Población de estudio.....	68
4.3 Métodos de determinación de los parámetros analíticos..	73
4.4 Análisis de los datos.....	80
5. Resultados y Discusión	84
5.1. Estudio descriptivo de las variables del estudio.....	84
5.2. Estudio inferencial de las variables del estudio.....	130
5.3. Regresión logística de las variables del estudio.....	213
5.4. Protocolo de actuación propuesto.....	224
6. Conclusiones.....	234
7. Bibliografía.....	238

Diabetes gestacional: Obtención de un protocolo de actuación que permita realizar un mejor diagnóstico de la enfermedad.

GLOSARIO

GLOSARIO

Glosario

- **Adiponectina.** También llamada Acrp30, es una hormona polipeptídica formada por 244 aminoácidos, sintetizada exclusivamente por el tejido adiposo. Participa en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos, aumentando la sensibilidad a la insulina en distintos tejidos como hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. Sus niveles circulantes son inversamente proporcionales al índice de masa corporal y al porcentaje de grasa corporal, encontrándose disminuidos en la obesidad, en la diabetes mellitus tipo 2 y en la enfermedad coronaria.
- **Cetosis:** Aumento de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre. Es debido a una situación metabólica del organismo originada por un déficit de hidratos de carbono, lo que induce el catabolismo de las grasas para obtener energía, generando unos compuestos denominados cuerpos cetónicos. Este déficit de hidratos de carbono puede ser debido a un déficit en la ingesta o a un déficit de insulina, que impide la utilización de la glucosa a nivel celular.
- **Diabetes mellitus tipo 2:** Es una enfermedad metabólica caracterizada por unos niveles de glucosa plasmática altos, debido a una resistencia celular a la acción de la insulina, combinada con una secreción deficiente de la insulina por el páncreas. Es la forma más común de la diabetes mellitus.
- **Diabetes gestacional:** Intolerancia hidrocarbonada de intensidad variable, con comienzo o primer reconocimiento durante la gestación, con independencia del tratamiento empleado para su control y su evolución posparto.
- **Distress respiratorio neonatal:** Dificultad respiratoria en el recién nacido debida a cualquier motivo. Entre las

causas más frecuentes se encuentra la aspiración de sangre o líquido amniótico durante el parto, lesión cerebral que afecta a los centros respiratorios, al cordón umbilical alrededor del cuello, provocando déficit surfactante a nivel de los alvéolos y retraso en la eliminación del líquido amniótico de los pulmones, entre otras patologías.

- **Eclampsia:** Estado patológico que se produce durante el embarazo, con una mayor incidencia durante el tercer trimestre o durante el parto. Se caracteriza por un ataque súbito de convulsiones tónico-clónicas, hipertensión arterial, proteinuria y edema. Suele ir acompañado de fallo renal e ictericia, pudiendo provocar el desprendimiento prematuro de la placenta seguido, originando un nacimiento prematuro que puede poner en peligro la vida de la gestante y del recién nacido.
- **Glucosuria:** Es cuando se detecta la presencia de glucosa en orina. La glucosa se reabsorbe en su totalidad por el riñón.
- **Hiperbilirrubinemia:** Niveles de bilirrubina total sérica superior a 1,0 mg/dL.
- **Hiperglucemia:** Niveles de glucosa sérica superior a 100 mg/dL.
- **Hipocalcemia:** Niveles de calcio sérico inferior a 8,5 mg/dL
- **Hipoglucemia:** Niveles de glucosa sérica inferior a 70 mg/dL.

- **Hipomagnesemía:** Niveles de magnesio sérico inferior a 0,7 mg/dL.
- **Insulina:** Es una hormona polipeptídica formada por 51 aminoácidos, producida por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Interviene en el metabolismo de los nutrientes, sobre todo en el catabolismo de los glúcidos. Su déficit produce diabetes mellitus y su exceso hipoglucemia.
- **Lactógeno placentario:** También llamada somatomamotropina coriónica humana, es una hormona polipeptídica de 191 aminoácidos, producida por la placenta. Provoca modificaciones en el metabolismo de las mujeres gestantes para facilitar el aporte de energía al feto. Entre otras, tiene propiedades anti-insulina. Cuatro horas después del parto, el lactógeno placentario vuelve a niveles indetectables.
- **Macrosomía:** Es el término usado para describir la situación en la que el peso del recién nacido o feto es superior al peso normal para la edad gestacional. Cuando el parto llega a término, es decir a las 40 semanas, se considera macrosomía cuando el recién nacido tiene un peso mayor de 4000 gramos.
- **Parto distócico:** Este término se emplea cuando un parto transcurre de manera anormal. Puede ser debido a contracciones uterinas incardinadas, a una posición anormal del feto, a una desproporción cefalopélvica del feto o a anomalías que afectan al canal del parto.

- **Presentación cefálica:** Este término se emplea cuando en el momento del parto, la cabeza se pone en contacto con la pelvis menor. Existen cuatro variantes, dependiendo de si la cabeza esta flectada (el mentón está en contacto o próximo al tórax del feto) o deflectada (está alejada del tórax). Esta variantes son: presentación cefálica vértice, presentación cefálica bregmática, presentación cefálica de frente y presentación cefálica de cara.
- **Presentación cefálica vértice:** Es la posición ideal del feto en el momento del parto. El centro de la excavación de la fontanela posterior está situada en el canal del parto.
- **Presentación cefálica bregmática:** El feto presenta un discreto grado de deflexión de la cabeza, de modo que ofrece la romboidal fontanela anterior o bregmática al centro de la pelvis.
- **Presentación cefálica de frente:** Es un posición distócica debido al gran diámetro de la presentación fetal, con un moderado grado de deflexión de la cabeza, de tal modo que el feto ofrece la región frontal al centro de la pelvis
- **Presentación cefálica de cara:** Presenta la máxima deflexión de la cabeza del feto, de tal modo que la el occipucio está en contacto o en proximidad con la columna cervicodorsal. Resulta la presentación de diámetro más amplio. Se observa con cierta frecuencia en múltiparas, en fetos de gran tamaño, anencefalia y tumores en el cuello fetal.

- **Presentación podálica:** Este término se emplea cuando en el momento del parto, el polo caudal está en contacto con la pelvis materna. Hay dos variantes: presentación podálica completa (cuando no se altera la posición fetal) y una presentación podálica incompleta (cuando los pies están extendidos hacia el canal del parto).
- **Polihidramnios:** Este término se emplea cuando se produce un aumento de líquido amniótico, generalmente mayor de 2 litros, o un índice de líquido amniótico superior a 18 mm alrededor del feto, antes de que se produzca el parto.
- **Poliuria:** Emisión de un volumen de orina superior a lo esperado. Se considera poliuria un volumen superior a 3000 ml de orina en 24 horas en adultos y 2000-2500 ml de orina en niños.
- **Preeclampsia:** También llamada toxemia del embarazo, es un cuadro clínico o conjunto de síntomas caracterizada por una hipertensión arterial, presencia de edemas y proteinuria durante el embarazo.
- **Proteinuria:** Niveles proteínas en orina superior a la normalidad.
- **Situación transversa:** El eje longitudinal del feto es perpendicular al de la madre. Si el feto se encuentra en esta situación al comenzar el parto, las únicas opciones disponibles serán la realización de una cesárea o la versión podálica hasta alcanzar una situación longitudinal.

-
- **Volemia:** Es un término médico que se refiere al volumen total de sangre circulante en un individuo humano o de otra especie. Es aproximadamente 5-6 litros en seres humanos.

Diabetes gestacional: Obtención de un protocolo de actuación que permita realizar un mejor diagnóstico de la enfermedad.

GLOSARIO

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. Introducción y antecedentes

La gestación es un proceso fisiológico que, con cierta frecuencia (20 %), puede sufrir diversas alteraciones, entre las que se encuentran alteraciones genéticas y malformaciones del feto, el parto pretérmino, la preeclampsia e insuficiencia placentaria, trastornos endocrino-metabólicos como la diabetes gestacional y trastornos de la nutrición. Ello ha provocado que la comunidad médica haya adoptado una serie de procedimientos (cuidados y observaciones) que permiten prevenir o diagnosticar precozmente dichas alteraciones.

La diabetes gestacional se define como una intolerancia hidrocarbonada de intensidad variable, con comienzo o primer reconocimiento durante la gestación, con independencia del tratamiento empleado para su control y su evolución posparto (GEDE, 2006; American Diabetes Association, 2014, Moyers, 2014).

En la práctica clínica, la coincidencia de diabetes y embarazo ocurre en dos circunstancias diferentes: diabetes gestacional y diabetes pregestacional. El 0.3 % de las mujeres en edad fértil son diabéticas mientras que entre el 0.2 y el 0.3 % de todos los embarazos, la mujer tiene diabetes previa a la gestación. La diabetes gestacional produce complicaciones en el 1 y el 4 % de los embarazos (Abizanda, 2006).

Se consideran varios factores de riesgo en el desarrollo de la diabetes gestacional (Tabla 1), aunque los más importantes son gestantes con más de 25 años, tener familiares de primer grado con diabetes y tener un índice de masa corporal

pregestacional superior a 25 kg/m² de superficie corporal (Powers, 2009).

Tabla 1. Factores de riesgo para la diabetes gestacional

- Edad mayor de 25 años.
- IMC > 25 kg/m² de superficie corporal.
- Antecedentes de hijos macrosómicos.
- Diabetes mellitus en familiares de primer grado.
- Antecedentes de intolerancia a la glucosa.
- Glucosuria.
- Ganancia de más de 20 kg de peso en la actual gestación.
- Antecedentes de problemas obstétricos serios.
- Peso bajo del feto al nacimiento (<10 % percentil para la edad gestacional).
- Peso alto del feto al nacer (> del 90 % percentil).
- Origen étnico de riesgo alto de diabetes mellitus.

Fuente: Adaptado de Powers (2009)

La gestación supone una auténtica prueba de esfuerzo para la madre por las demandas que requiere. Durante ella, la madre sufre una serie de cambios en el metabolismo de la glucosa que persiguen cubrir las necesidades del feto (Herranz, 2005).

- a) Reducción de glucemia en ayunas y la aceleración de las reacciones bioquímicas en la fase de ayuno. Es lo que se conoce como “ayuno acelerado” (Pallardo, 1999).

- b) Reducción de la sensibilidad a la insulina, que se manifiesta en la segunda mitad del embarazo y que origina un incremento de la secreción de dicha hormona (Catalano, 1991; García, 2008).

El consumo fetal de glucosa y la disminución de la gluconeogénesis hepática por falta de sustrato, son los mecanismos implicados en el “ayuno acelerado”, mientras que los factores que condicionan la resistencia a la insulina están relacionados con la acción de distintas hormonas y citosinas que se encuentran elevadas durante el embarazo (lactógeno placentario, prolactina, progesterona, cortisol, estradiol, factor de necrosis tumoral α placentario (FNT- α) y ácidos grasos libres) (García, 2008).

Los mecanismos por los que se ocasiona la resistencia a la insulina ocurren a nivel postreceptor, habiéndose demostrado una reducción de la actividad tirosinquinasa, hexoquinasa y piruvatoquinasa adipocítica.

El lactógeno placentario se eleva hasta 30 veces durante la gestación y está considerada como una hormona contrainsulínica.

Otra hormona que se eleva durante la gestación es la hormona de crecimiento placentaria (PGH), que aumenta sus niveles entre 6 y 8 veces y reemplaza a la hormona del crecimiento hipofisaria en la circulación materna alrededor de la semana 20 de gestación, contribuyendo a aumentar el grado de resistencia a la insulina. Esta hormona incrementa la formación de la subunidad p85a de la fosfatidil inositol 3 quinasa (PI-3K) (García, 2008).

El FNT- α placentario bloquea la señal de la insulina al aumentar la fosforilación de residuos de serin-treonina del sustrato del receptor de la insulina 1 (IRS-1) e impide la fosforilación de la tirosina, tanto en la subunidad β del receptor de la insulina como en el IRS-1 (García, 2008).

En el embarazo se reduce hasta un 40 % el transporte de glucosa mediada por insulina en los tejidos periféricos, mientras que en la diabetes gestacional se reduce hasta el 65 %.

Durante el primer trimestre del embarazo y las etapas iniciales del segundo, se eleva la sensibilidad a la insulina, lo que se ha atribuido a las mayores concentraciones de estrógenos circulantes. Este hecho origina una expansión del tejido adiposo junto con un incremento de los depósitos de energía, sobre todo del tejido adiposo; pero es a partir de las semanas 24 a 28 de gestación, cuando se produce un aumento de la resistencia a la insulina de forma paulatina, que puede alcanzar los niveles observados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Esta resistencia de origen hormonal en la mujer embarazada, parece ser debida a un efecto combinado entre el aumento del tejido adiposo y los efectos de varias sustancias producidas por la placenta (García, 2008). Debido a que la insulina juega un importante papel en el desarrollo de la diabetes gestacional, es importante conocer el mecanismo de acción de la insulina.

La insulina es una hormona peptídica de 5.8 KDa, que es secretada por las células β de los islotes pancreáticos de

Langerhans en respuesta a niveles elevados de glucemia. Su principal función es mantener la concentración de glucosa en sangre en un rango normal, entre 80-105 mg/dL, favoreciendo la entrada y almacenamiento de la glucosa en el músculo y tejido adiposo, favoreciendo su almacenamiento en el hígado e inhibiendo la producción de glucosa. Además tiene efectos mitogénicos que van a promover la división y crecimiento celular (Olivares, 2008).

La insulina inicia sus acciones biológicas por su unión a receptores específicos localizados en la membrana celular. El número de receptores de insulina varía según el tipo de tejido. Así, en células relacionadas con el metabolismo energético (músculo, hígado y tejido adiposo) su número es elevado. El receptor de la insulina fue identificado y su ADN clonado por Ulrich y cols. en 1985. Su estructura proteínica fue determinada por Hubbard y cols. en 1994. El receptor de insulina es una glucoproteína que pertenece a la familia de los receptores para factores de crecimiento con actividad intrínseca de tirosinquinasa (RTK's). Estos receptores se autofosforilan en los residuos de tirosina al ser estimulados (Myers, 2002).

El receptor de insulina es un heterotetrámero, compuesto de dos subunidades α y dos subunidades β unidas por puentes de disulfuro (figura 1). Las dos subunidades α se encuentran localizadas en el exterior de la membrana plasmática y contienen los sitios de unión a la insulina, mientras que las subunidades β tienen una porción extracelular, una transmembranal y una región intracelular, donde se localiza el dominio con actividad tirosinquinasa (Olivares, 2008).

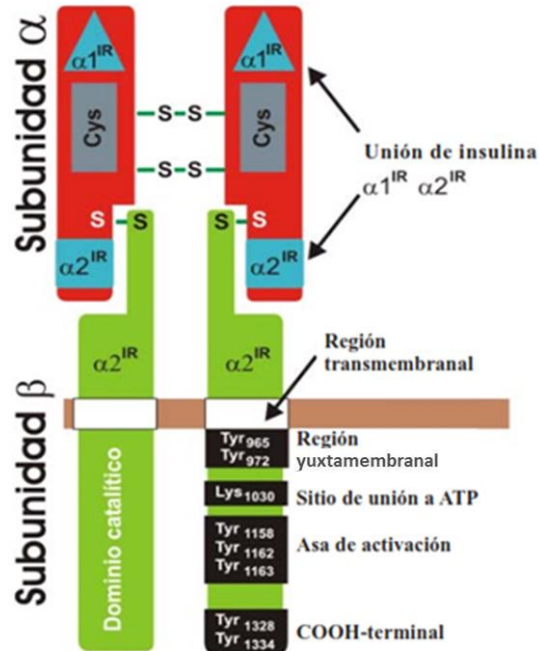


Figura 1. Estructura del receptor de insulina

Fuente: Adaptado de Olivares, 2008

En esta región intracelular se han identificado tres regiones estructurales:

- 1) Región yuxtamembranal intracelular, que juega un papel importante en la transmisión de la señal y es donde se localizan las tirosinas Tyr⁹⁶⁵ y Tyr⁹⁷².
- 2) Región reguladora, donde se encuentran las tirosinas Tyr¹¹⁵⁸, Tyr¹¹⁶² y Tyr¹¹⁶³. La

autofosforilización de estos residuos aumenta de 10 a 20 veces la actividad quinasa del receptor.

- 3) Región con sitios de fosforilización en el extremo carboxilo terminal que juega un importante papel regulador.

En condiciones de reposo, las subunidades α ejercen un papel regulador sobre las subunidades β , inhibiendo la capacidad del receptor para autofosforilarse. Cuando la insulina se une a su receptor, las subunidades α sufren cambios conformacionales que permiten que las subunidades β se activen y sean capaces de autofosforilarse en los residuos de tirosina. El mecanismo de autofosforilación se realiza mediante procesos de isomerización. Los residuos de tirosina por la fosfotransferasa de la misma subunidad β (cis) son autofosforilados, mientras que otros residuos de tirosina son fosforilados por la quinasa de la subunidad β opuesta. Se requiere, al menos, la fosforilación de 7 sitios en el receptor de insulina para su adecuado funcionamiento del receptor (Youngren, 2007).

Una vez que la insulina se fija a su receptor, activa al mismo, iniciando una cascada de señalización. Hay dos vías principales de transducción activadas por la acción de la insulina: la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y la vía de las quinasas activadas por mitógenos (MAP quinasas). Ambas vías regulan la mayoría de las acciones de la insulina (Avruch, 1998; Myers, 2002).

Durante el embarazo se ha comprobado que el FNT- α actúa como una serin-treonina quinasa y que el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1) disminuye durante el embarazo, disminuyendo entre el 30 y el 50 % en la diabetes gestacional. El contenido de IRS-1 vuelve a sus concentraciones normales aproximadamente a las 6 semanas posparto en mujeres sanas (García, 2008).

Las biopsias de fibra de músculo esquelético efectuadas a las mujeres gestantes desde la semana 30 a la 34 de gestación, muestran un aumento de IRS-1 fosforilado, que puede llegar hasta el 60 % en la diabetes gestacional. También se ha descrito un incremento de la unidad p85 de la PI3K en las mujeres con diabetes gestacional (Barbour, 2007).

El transportador de glucosa GLUT-4 esta disminuido en el tejido adiposo de mujeres embarazadas y aún es menor en gestantes con diabetes gestacional. Barbour observó una reducción de hasta el 40-50 % en la síntesis del GLUT-4 en la diabetes gestacional (Barbour, 2007). Esta autora ha sugerido que la hormona de crecimiento placentaria juega un papel importante para disminuyendo el almacenamiento de los lípidos, aumentando la lipólisis y la resistencia a la insulina en el embarazo. Así ha descrito un incremento de la hormona de crecimiento placentaria mayor en las gestantes con diabetes gestacional respecto a las gestantes sin diabetes gestacional (Barbour, 2007).

Por otro lado, la adiponectina plasmática se encuentra disminuida en mujeres con diabetes gestacional. La adiponectina actúa estimulando la captación de glucosa en el

músculo esquelético y disminuyendo la gluconeogénesis hepática (García, 2008).

A medida que progresa el embarazo, se produce un aumento gradual de la concentración de nutrientes en el plasma materno que contribuye al desarrollo del feto (aumentando la glucosa, los aminoácidos, los ácidos grasos, los triglicéridos y distintos oligoelementos). Las células β del páncreas elevan la secreción de insulina en un intento de compensar la resistencia a la insulina, lo que origina pequeños cambios en la concentración de la misma (Abizanda, 2006). Debido a esta mayor demanda, la actividad de las células β pancreáticas debe incrementarse, pero cuando la producción de insulina no es suficiente para mantener la glucemia en niveles adecuados se produce la diabetes gestacional. Aunque las causas de esta disfunción de las células pancreáticas no están totalmente definidas, se han descrito 3 categorías clínicas:

1. Disfunción celular autoinmune. (De Leiva, 2007)
2. Anormalidades genéticas de alta penetrancia que conducen a una secreción inadecuada de insulina (Watanabe, 2007).
3. En la mayoría de los casos (más del 95 %), la diabetes gestacional es debida a una mayor resistencia a la insulina junto con una menor respuesta de la célula β del páncreas. Se han descrito 2 formas de resistencia a la insulina en función del periodo de aparición de la misma:

- a. Una primera aparece en el último trimestre del embarazo. Esta forma de resistencia a la insulina desaparece después del embarazo y vuelve a la normalidad un año después del parto. Distintos estudios sugieren que está implicada la hormona de crecimiento placentaria (PGH) y el FNT- α (Desoye, 2007; García, 2008).
- b. Otra forma, más crónica, está presente antes del embarazo y es exacerbada por los cambios que se producen en él. En este caso, se ha observado una disminución significativa de la fosforilización del receptor de la insulina. Y también se ha demostrado un aumento de la fosforilización de la serina del receptor de insulina y del IRS-1 (Buchanan, 2007; Barbour; 2007).

1.1 Importancia Clínica de la Diabetes Gestacional

La incidencia de la diabetes gestacional ha ido aumentando de forma pareja a la de la diabetes mellitus tipo 2 (Huidrodobo, 2010; Moyers, 2014). La prevalencia de esta patología varía según distintos factores, ya descritos en la tabla 1. (Gómez, 2005; Metzger, 2007; Moyers, 2014), oscilando entre el 1 % y el 25 % de los embarazos, aunque en nuestro entorno (Área Mediterránea) oscila entre el 7 % y el 9 % (Lombardo, 2003; Ricart, 2005), lo que representa el 90 % de todos los embarazos de riesgo (Martínez, 2008).

El primer caso de diabetes gestacional fue publicado en 1824. Se describió que la madre sufría sed y poliuria y que el feto, muerto debido a las complicaciones surgidas tras el parto, presentaba macrosomía.

Antes de la introducción de la insulina en 1922 se informaron menos de 100 embarazos en mujeres diabéticas, probablemente con el tipo 2. Sin embargo, los índices de mortalidad materna fueron cercanos al 30 %, y la mortalidad neonatal fue mayor al 90 %. La insulina redujo de manera importante la mortalidad materna; no obstante, en comparación con las embarazadas no diabéticas, la mortalidad perinatal continúa actualmente, siendo hasta cinco veces más alta y en la diabetes pregestacional las malformaciones congénitas de los fetos eran hasta 10 veces más frecuentes (Black, 2013).

Hasta 1980, la mayoría de los médicos aconsejaban a las mujeres diabéticas que evitaran la gestación, justificado por la elevada morbilidad y mortalidad obstétrica (del 30 % al 50 %) de mujeres diabéticas. A partir de esa fecha descendió la

frecuencia de complicaciones materno-fetales y mejoró el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes. Aun así, hasta la fecha, no se ha logrado igualar con la población no diabética.

La importancia clínica de la diabetes gestacional radica en la morbi-mortalidad materna y fetal, aunque las complicaciones pueden reducirse tras aplicar el tratamiento adecuado (Hartling, 2013; American Diabetes Association, 2014). Así, en el estudio titulado “*Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women*” (ACHOIS) se demostró que la incidencia de complicaciones perinatales graves era de un 4 % en las 510 mujeres con diabetes gestacional del estudio que no fueron tratadas, mientras la incidencia de complicaciones perinatales graves solamente fue del 1 % en las 490 mujeres con diabetes gestacional del estudio que fueron sometidas a tratamiento dietético y/o farmacológico (Landon, 2009). De acuerdo con este estudio, el número mínimo de mujeres que hay que poner tratamiento para poder evitar un evento perinatal grave es de 34 mujeres. Esto indica que las complicaciones perinatales graves ocurren en el 3 % de los casos de diabetes gestacional no diagnosticados o no tratados (Crowther, 2005).

Aunque el tratamiento de las pacientes con diabetes gestacional supone un aumento de los costes directos del embarazo respecto a aquellos sin complicaciones, en realidad supone un ahorro para el sistema sanitario ya que disminuyen la morbilidad materna y fetal, disminuyendo los costes totales que producen las complicaciones de la diabetes gestacional (Maegawa, 2003).

En consecuencia, la mayoría de los estudios y las sociedades científicas, recomiendan el diagnóstico precoz de la diabetes gestacional para instaurar el tratamiento lo más tempranamente posible, en caso de ser necesario, y así reducir las complicaciones (Crowther, 2005; Bartha, 2007; Landon, 2009; Corcoy, 2010; Hartling, 2013; American Diabetes Association, 2014).

Lo ideal es que las mujeres sean diagnosticadas antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad y que fueran examinadas previamente a la concepción. Ello se debe a que algunas mujeres podrían no estar diagnosticadas de diabetes mellitus, permitiendo establecer un tratamiento adecuado lo más precozmente posible.

1.2 El Diagnóstico de la Diabetes Gestacional y su situación actual

A pesar de las distintas conferencias de consenso y recomendaciones de grupos de expertos publicadas en los últimos años, no existe aún un acuerdo definitivo sobre el mejor protocolo diagnóstico y el manejo clínico de esta patología (Metzger, 1991; Herranz, 2005; Corcoy, 2010; American Diabetes Association, 2014; Moyers, 2014).

El término “screening”, también denominado cribado o tamizaje, es un anglicismo utilizado para indicar en medicina una estrategia aplicada sobre una población para detectar una enfermedad en individuos sin signos o síntomas de dicha enfermedad. La intención del screening es identificar enfermedades de manera temprana dentro de una comunidad. Esto permite la rápida gestión e intervención, con la esperanza de que se reduzcan los efectos (dolor, fallecimiento) provocados por la enfermedad.

Para que una determinada medida preventiva sea denominada como screening debe cumplir con los criterios descritos por Frame y Carlson en 1975 (tabla 2).

Tabla 2. Criterios para considerar una medida de screening

- Que la enfermedad buscada sea una causa común de morbimortalidad (enfermedad prevalente).
- Que sea detectable en la etapa presintomática.
- Las pruebas diagnósticas han de ser efectivas y eficaces (sensibilidad y especificidad aceptables).
- El tratamiento temprano debe ser mejor que en la etapa sintomática.
- El daño potencial de la intervención debe ser menor que en el tratamiento no precoz.

Fuente: Adaptado de Frame (1975)

Sin embargo, los cribados no disminuyen la incertidumbre clínica, no son inocuos para la salud de la población, y conllevan un coste económico a considerar.

El diagnóstico de diabetes gestacional puede realizarse por diversos procedimientos, aunque el más utilizado hasta hace poco tiempo es el recomendado por la American Diabetes Association (ADA) en su versión de la “Third International Workshop-Conference” (1991), que corregía los valores originales de O’Sullivan (Metzger, 1998). Dicho diagnóstico puede hacerse en uno o dos pasos: en un paso, realizando directamente a todas las embarazadas la sobrecarga de glucosa (100 g), o en dos pasos, que va precedida por una carga de 50 g sin ayuno previo y medición de glucemia a los 60 minutos. Esta última permitía seleccionar a las pacientes que debían recibir la sobrecarga de 100 g de glucosa.

En 1964, O’Sullivan y Mahan, establecieron los criterios para la interpretación de la prueba de tolerancia oral a la

glucosa en el embarazo para el diagnóstico de diabetes gestacional, criterios que con las modificaciones realizadas en 1982 por Carpenter y Coustan (Carpenter, 1982), se siguieron usando hasta finales del año 2010 (American Diabetes Association, 2010). Tales criterios se basan en la aparición de diabetes después del embarazo y no en la identificación de mujeres con riesgo incrementado de desenlaces perinatales adversos.

En la “Fourth Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus” (1997) se recomendó por primera vez una estrategia de detección basada en el riesgo clínico de la gestante, esto es, un cribado selectivo en vez de universal. La obesidad, la edad superior a 25 años, la pertenencia a determinados grupos étnicos, la historia familiar de diabetes mellitus, haber tenido diabetes gestacional en otros embarazos y los antecedentes obstétricos-neonatales desfavorables se consideran factores de riesgo para la aparición de diabetes gestacional. La existencia de cualquiera de estos factores es indicación para proceder al cribado. A la inversa, en ausencia simultánea de todos, el cribado sería innecesario (GEDE, 2006).

La publicación del estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) (HAPO Study Cooperative Research Group, 2008) evidenció la necesidad de replantearse los criterios diagnósticos establecidos. El estudio pretendía clarificar el riesgo de desenlaces adversos asociados con varios grados de intolerancia a la glucosa materna, menos severos que la diabetes mellitus manifiesta, y demostró la relación continua de los niveles de glucemia materna, aún por debajo de las cifras

diagnósticas de diabetes gestacional, con el incremento del peso al nacer y el aumento de los niveles de péptido C en sangre de cordón umbilical, sin lograr identificar un punto de corte que estableciera claramente un nivel crítico de glucosa por encima del cual se eleva el riesgo de complicaciones materno-fetales.

Derivado de ese estudio, y analizando todas las evidencias posibles, la International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus (IADPSG) lanzó en el 2008, una propuesta de nuevos criterios para el diagnóstico de la diabetes gestacional, que tendrían más relación con las complicaciones materno-fetales que con la probabilidad de aparición postembarazo de la diabetes mellitus en la mujer.

La nueva estrategia diagnóstica de la IADPSG es mucho más sencilla y propone un cribado universal, de forma que en la primera valoración prenatal, se debe determinar la glucemia basal, la hemoglobina glicosilada o una glucemia casual (sin ayuno previo) para detectar tempranamente a la diabetes no diagnosticada e iniciar el tratamiento de igual forma a como se hace con las gestantes diabéticas previas al embarazo. Así, se diagnostica de diabetes si cumple alguno de los siguientes criterios:

1. La glucemia basal es superior a 126 mg/dL.
2. La hemoglobina glicosilada es superior a 6,5 %.
3. Una glucemia plasmática casual superior a 200 mg/dL.

Si la glucemia basal es menor de 126 mg/dL se debe realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 g de glucosa, entre las semanas 24 y 28 de gestación. Se realizan tres extracciones (basal, a la hora y a las 2 horas postingesta). Para diagnosticar de diabetes gestacional hay que igualar o superar uno de los siguientes puntos de corte:

- Basal: 92 mg/dL.
- Tras 60 minutos: 180 mg/dL.
- Tras 120 minutos: 153 mg/dL.

Estos criterios fueron acogidos recientemente, aunque con algunas reservas por la ADA (American Diabetes Association, 2010), ya que previamente, la misma asociación recomendaba un cribado selectivo, en el que se debía estratificar el riesgo de la paciente para desarrollar diabetes gestacional en la primera consulta prenatal (American Diabetes Association, 2010). Según los criterios de la ADA del 2010, la evaluación debía realizarse solo a las mujeres que no cumplieran con la totalidad de los siguientes criterios:

- Edad menor de 25 años.
- Peso normal.
- No tener historia familiar de diabetes en primer grado.
- No tener antecedentes de trastornos de tolerancia a la glucosa.

- No tener antecedentes de desenlaces obstétricos adversos.
- No pertenecer a grupos étnico-raciales de alto riesgo para la diabetes (indios americanos, ciertas poblaciones de las islas del Pacífico, aborígenes australianos, poblaciones del sur de Asia, hispanos y afroamericanos).

Las mujeres que cumplan con todos los criterios enumerados se catalogan como de “bajo riesgo” y no requerirían de posteriores evaluaciones. Las mujeres de “alto riesgo” (obesidad, antecedentes personal y/o familiar de diabetes gestacional, glucosuria) debían ser sometidas a una prueba de tolerancia oral a la glucosa. En caso de no confirmarse la diabetes gestacional en ese momento, la prueba debería repetirse entre las semanas 24 y 28 de gestación. Las mujeres en “riesgo medio” (aquellas que no cumplen los criterios de alto, ni bajo riesgo) debían ser sometidas a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, entre las semanas 24 y 28 de gestación.

La evaluación con la carga de glucosa (100 o 75 g) podía ir precedida por una carga de 50 g, sin ayuno previo, y medición de glucemia a la hora. Esta prueba seleccionaba a las pacientes, que debían recibir la carga de 100 ó 75 g. Estos criterios siguen siendo usados a día de hoy en muchos países (American Association Diabetes, 2010).

En el 2012, la ADA recomienda el cribado en un solo paso, utilizando 75 g de glucosa anhidra en vez de 100 g, como se estableció en 1997 (American Diabetes Association, 2012). Este método consiste en realizar una sobrecarga oral con 75 g de

glucosa anhidra y medir las glucemias en estado basal, tras 1 hora y nuevamente tras 2 horas. Los puntos de corte normales son:

- 92 mg/dl para estado basal.
- 180 mg/dl para la 1ª hora.
- 153 mg/dl para la 2ª hora.

El diagnóstico de diabetes gestacional se realiza cuando alguno de los valores hallados son iguales o superiores a los indicados anteriormente. Este esquema es usado principalmente en Estados Unidos (American Association Diabetes, 2014).

Existen otros esquemas para el cribado y diagnóstico de la diabetes gestacional, como el planteado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), controvertido por casi duplicar el número de pacientes diagnosticadas con diabetes gestacional, pero sin lograr un beneficio clínico adicional (Alberti, 1998). En este esquema se administra una sobrecarga oral de 75 g de glucosa, con medición de la glucemia basal y a las dos horas. Si al menos una de las dos mediciones iguala o sobrepasa el valor basal de 126 mg/dL o poscarga a las 2 horas de 140 mg/dL, se diagnóstica a la paciente de diabetes gestacional.

Sin embargo, en España, distintos autores cuestionan la aplicación del cribado selectivo (Herranz, 2005; Corcoy, 2010). Además la sociedad Española de Ginecología y Obstétrica recomienda el cribado en dos pasos (National Diabetes Data Group, 1979; Bartha, 2007), basándose en las recomendaciones del National Diabetes Data Group (Bartha, 2007). Este método consiste en realizar primero una prueba de sobrecarga oral de 50 g de glucosa anhidra y medir la glucemia tras 1 hora de la

ingesta. En aquellas mujeres que presenten una glucemia ≥ 140 mg/dl después de una hora de la toma, hay que realizarles el test de confirmación, 2-3 semanas después de la primera prueba. La confirmación consiste en administrar una sobrecarga de 100 g de glucosa anhidra y medir las glucemias, basal, a los 60 minutos tras la sobrecarga, a los 120 minutos tras la sobrecarga y a los 180 minutos tras la sobrecarga. Se diagnostica la diabetes gestacional cuando 2 o más de los valores hallados sobrepasen:

- 105 mg/dl para el estado basal.
- 190 mg/dl para la 1ª hora.
- 165 mg/dl para la 2ª hora.
- 145 mg/dl para la 3ª hora.

La mayoría de los autores emplean los criterios del 2010 de la ADA en dos pasos: una prueba de cribado o “screening” con 50 g de glucosa oral entre las semanas 24 a 28 de la gestación.

Actualmente, la ADA ha vuelto a establecer dos estrategias para el diagnóstico de la diabetes gestacional: en un paso, utilizando la sobrecarga oral con 75 g de glucosa anhidra (al igual que recomendaba en el 2012) o en dos pasos, según los criterios del National Diabetes Data Group, comentados anteriormente (American Diabetes Association, 2014; Iglesias, 2014). La asociación, reconoce que la estrategia de diagnóstico en un paso supondría un incremento significativo de la prevalencia de la diabetes gestacional, teniendo un impacto significativo en el coste sanitario, en el aumento de las necesidades de infraestructuras médicas y hospitalarias y un

aumento de tratamiento en mujeres gestantes que antes se consideraban normales. Por este motivo, aunque sigue recomendando la estrategia en un paso, ha vuelto a permitir la estrategia en dos pasos (American Diabetes Association 2014).

Una glucemia igual o superior a 140 mg/dL tras una hora de la toma, identificaría al 80 % de las mujeres con diabetes mellitus gestacional. Si se contempla la cifra de glucemia de 130 mg/dL tras una hora, se identificaría al 90 %. Sin embargo, a pesar de tener la mayor sensibilidad (79 %) y especificidad (87 %) de todas las pruebas de escrutinio disponibles, ésta se reserva para pacientes con alto riesgo de padecer la enfermedad, más que para la población general (Moyers, 2014). Sin embargo, el National Institute of Health, ha publicado un documento de consenso, donde se recomienda la prueba de cribado con 50 gr de glucosa anhidra y utilizar como punto de corte, una glucemia igual o superior a 140 mg/dL (Avalos, 2013; Vandorsten, 2013; American Diabetes Association, 2014).

Además, hay que tener en cuenta que para que la prueba de sobrecarga oral de 100 g tenga validez, hay que considerar una serie de condiciones previas y durante la realización de la prueba, y los efectos secundarios que pueden aparecer en algunas de ellas.

Las condiciones previas a tener en cuenta son:

- Dieta normocalórica con un aporte superior a 150 g de hidrato de carbono durante las 72 horas previas.
- Actividad física normal las 72 horas previas.
- La prueba debe ser realizada sólo en mujeres ambulatorias y nunca en mujeres encamadas y/o hospitalizadas.

- No estar recibiendo medicación que pueda alterar la tolerancia a la glucosa.
- Realizarse durante la primera hora de la mañana, tras 8-14 horas de ayuno.

Las condiciones durante la prueba a tener en cuenta son:

- La mujer debe permanecer en reposo y sin fumar durante el tiempo que dure la realización de la prueba.
- La ingesta de los 100 gramos de glucosa anhidra debe ser realizada en 5-10 minutos como máximo.

Sobre los efectos secundarios a considerar se encuentran:

- Malestar general.
- Nauseas.
- Mareos.
- Vómitos (que invalidarían la prueba).
- Hipotensión.
- Pérdida de conciencia.
- Hematoma.

1.3 Complicaciones derivadas de la Diabetes Gestacional

En la segunda mitad de la gestación se requiere un estado fisiológico de resistencia a la insulina para dirigir los nutrientes almacenados en la madre hacia la unidad fetoplacentaria, y favorecer un crecimiento adecuado al feto. Sin embargo, cuando las mujeres desarrollan diabetes gestacional, la resistencia a la insulina es más acentuada, lo que modifica el medio intrauterino y causa crecimiento acelerado del feto, con riesgo elevado de macrosomía (Powers, 2009).

Las cifras de glucemia materna están relacionadas con la gravedad de las complicaciones del embarazo, así, cifras de glucemia materna en ayunas superiores a 105 mg/dL durante el primer trimestre del embarazo, aumentan el riesgo de malformaciones fetales. Cifras superiores a 105 mg/dL en el tercer trimestre se han relacionado con un aumento del riesgo de mortalidad fetal (Abizanda, 2006).

La relevancia clínica de la diabetes gestacional se debe a que está asociada a complicaciones fetales y maternas (Herranz, 2005; Abizanda, 2006; Orosco-Saborío, 2007; Hartling, 2013), las cuales se resumen a continuación:

1.3.1. **Efectos sobre el feto**

Los hijos de mujeres con diabetes pregestacional tienen un alto riesgo de sufrir malformaciones estructurales congénitas, lo que se debe a que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia en el feto pueden tener efectos teratogénicos, ya que existe una fuerte asociación entre un pobre control glucémico en el periodo

periconcepcional y el riesgo de malformaciones. La incidencia de riesgo de estas malformaciones es del 6 al 8% y la mayoría ocurre en el sistema nervioso central, en el corazón, en el sistema urogenital y en el tubo gastrointestinal (Kitzmilller, 1996).

Cuando la hiperglucemia está presente en el período crítico de la organogénesis (desde la cuarta hasta la octava semana del embarazo) puede ocasionar abortos y malformaciones congénitas. El riesgo de abortos se ha relacionado con el grado de control glucémico en el período próximo a la concepción (Herranz, 2005), estando bien establecida la relación entre hiperglucemia materna durante la embriogénesis y las malformaciones congénitas (Arizanada, 2006). En etapas posteriores del embarazo, el exceso de glucosa supone un estímulo crónico para la secreción de insulina fetal, lo que ocasiona una hipertrofia de los tejidos sensibles a la insulina (adiposo, músculo e hígado), crecimiento acelerado y macrosomía (Herranz, 2005).

La anomalía fetal más observada en los casos de diabetes gestacional es la macrosomía, que puede originar distintos problemas obstétricos (parto distócico, muerte intrauterina, etc.). La macrosomía es consecuencia de la estimulación del crecimiento somático por el aporte excesivo de glucosa al feto, debido a la hiperglucemia materna y a la hiperinsulinemia fetal (Lombardo, 2003; Herranz, 2005; Miranda, 2008).

Otras anomalías observadas con menor frecuencia son:

Distress respiratorio, hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperbilirrubinemia y muerte neonatal (American Diabetes Association, 2004; Miranda, 2008).

En el caso del feto, la severidad de las complicaciones se relacionan con las cifras de hiperglucemia materna. Se ha descrito que en aquellas gestantes con glucemias basales superiores a 105 mg/dL están asociadas con un mayor riesgo de malformación congénita. En el caso de gestantes con glucemias basales superiores a 105 mg/dL en el tercer trimestre, se asocia a un aumento del riesgo de muerte fetal (Herranz, 2005).

1.3.2. **Efectos sobre la madre**

Las mujeres con diabetes gestacional tienen a corto, medio y largo plazo un riesgo incrementado de padecer diferentes complicaciones obstétricas, tales como:

- La hipertrofia fetal, que hace que el porcentaje de cesáreas se encuentre aumentado entre las gestantes diabéticas (Herranz, 2005; Orozco-Saborío, 2007).
- El 30-40 % de las mujeres con diabetes gestacional desarrollarán una diabetes tipo 2 manifiesta en los 5-10 años posteriores al parto, frente a las que no padecieron diabetes gestacional (Lee, 2007).
- Aumenta el riesgo a desarrollar complicaciones cardiovasculares asociadas con la presencia de lípidos séricos anormales, hipertensión y obesidad abdominal (Almirón, 2005).

- Mortalidad materna. Antiguamente las mujeres con diabetes gestacional presentaban mayor mortalidad perinatal que las mujeres sin diabetes gestacional. En los últimos años esta mortalidad es casi similar a las mujeres sin diabetes gestacional (Crowther,2005; Moses, 2009) gracias al diagnóstico y seguimiento de esta patología.
- Preeclampsia. Las mujeres con diabetes gestacional presentan mayor riesgo de presentar una preeclampsia que las mujeres sin diabetes gestacional (Herranz, 2005; Landon, 2009).

1.4 Tratamiento de la Diabetes Gestacional

El objetivo del tratamiento de la diabetes gestacional debe ser el control glucémico que lleve a la reducción de las complicaciones materno-fetales en el embarazo y en el parto, con un adecuado seguimiento del incremento del peso de la gestante. Distintos estudios, pero sobre todo el estudio ACHOIS (Crowther, 2005), han demostrado que el tratamiento precoz de la diabetes gestacional reduce de forma significativa (del 4 al 1 %) las complicaciones perinatales graves (muerte, distocia de hombro, fracturas óseas y lesiones nerviosas) y ocasiona un descenso en los efectos secundarios (menor peso al nacer, menor número de neonatos grandes para la edad gestacional, menor número de niños macrosómicos). Aunque el tratamiento produce un aumento de los cuidados neonatales y un aumento de las inducciones de parto en la gestante sin que se produzca un incremento de cesáreas.

El estudio de Landon en el 2009 corroboró lo descrito en el estudio ACHOIS pero no encontró diferencias en la frecuencia de muerte intrauterina o muerte perinatal, ni disminución de ciertas complicaciones neonatales (hiperbilirrubinemia, hipoglucemia, hiperinsulinemia o traumatismo en el parto) (Landon, 2009).

La automonitorización de la glucemia basal, y especialmente de las glucemias posprandiales, son fundamentales para guiar el tratamiento (American Diabetes Association, 2004). Los objetivos del auto control son cifras de glucemia capilar basales entre 90 y 99 mg/dL, en la primera hora posprándial < 140 mg/dL y a las 2 horas posprandiales <

127 mg/dL (Metzger, 2007), aunque estas cifras no son aceptadas por todas las asociaciones científicas.

Ante el diagnóstico de una diabetes gestacional es necesario iniciar una serie de medidas terapéuticas básicas. Estas medidas incluyen la educación diabetológica, un plan de alimentación y la actividad física. Adicionalmente puede ser necesario instaurar nuevas medidas como la automonitorización de la glucemia y el tratamiento farmacológico.

1.4.1. **Educación diabetológica**

Para lograr la aceptación de la enfermedad y modificar hábitos con el objetivo de alcanzar un adecuado control metabólico, es necesaria la educación diabetológica de la gestante. En ella, hay que incluir los siguientes temas:

- Importancia del buen control metabólico para prevenir las complicaciones maternoneonatales.
- Plan de alimentación adecuado a las condiciones socioeconómicas y hábitos de cada paciente.
- Técnicas e indicaciones de automonitorización de la glucemia y la cetonuria.
- Si se requiere insulino terapia, es necesario dar información acerca de los tipos de insulina, jeringas, aplicadores y técnicas de aplicación.
- Prevención, diagnóstico y tratamiento de las complicaciones agudas.
- Importancia de la reclasificación posparto.

- Posibilidad de desarrollar Diabetes Mellitus en el futuro, cómo prevenirla y la necesidad de programar futuros embarazos.

Cada paciente debe ser evaluada de forma particular, respetando en lo posible sus hábitos y medios económicos. Es fundamental prevenir las hiperglucemias e hipoglucemias, evitar los estados de cetosis en el ayuno y favorecer la lactancia.

Hay que garantizar una ganancia de peso adecuado durante el embarazo, no estando recomendada la pérdida de peso. El ritmo de ganancia de peso debe ser de aproximadamente de 400 gr/semana a partir del segundo trimestre (GIL, 2010).

1.4.2. **Plan de alimentación**

No se debe someter a la embarazada a una restricción calórica muy estricta, ya que ésta situación podría provocar cetosis, estado que puede alterar el desarrollo psicomotor del feto.

La dieta debe ser equilibrada pero no hipocalórica ni restrictiva en hidratos de carbono. Se debe evitar que sea rígida y siempre ha de adaptarse a los gustos de la paciente.

El aporte calórico y el incremento de peso debe ser similar al de una embarazada no diabética, aconsejándose una dieta de entre 35 y 38 kcal/kg peso ideal pregestacional y día, compuesta por un 48 a 55 % de hidratos de carbono, 20 % de proteínas y un 25 a 30 % de lípidos.

La distribución calórica a lo largo del día y el número de ingestas debe fraccionarse con un intervalo entre ellas no

superior a 3,5 horas y un ayuno nocturno no superior a 8 horas, con objeto de evitar la cetogénesis y las hipoglucemias (Abizanda, 2006).

En el primer trimestre se calculará el valor calórico necesario según el peso ideal y la actividad física realizada. A partir del segundo trimestre se agregarán 300 kcal. No se recomienda usar un valor calórico total menor de 1800 kcal/día.

En los embarazos gemelares es conveniente agregar 450 kcal/día en el segundo trimestre y adecuar el valor calórico total según el peso. En embarazo de 3 o más fetos, hay que añadir las 450 kcal/día a partir del primer trimestre.

La dieta debe garantizar la ingesta de 5 gr/día de sal. Solamente se restringirá en caso de hipertensión crónica sensible a la sal o en la insuficiencia cardíaca. Además se recomienda suplementar la dieta con 0.2 mg/día de yodo y 0.5 mg/día de ácido fólico a las embarazadas.

Cuando la embarazada no alcanza la ganancia de peso adecuada durante el embarazo, se recomienda agregar 650 kcal/día al valor calórico total hasta alcanzar los valores de peso deseados (Abizanda, 2006; Voto, 2012).

1.4.3. **Actividad física**

El ejercicio resulta especialmente útil para ayudar al control metabólico en las gestantes con diabetes tipo 2 y gestacional. Los ejercicios recomendados son los ejercicios no isotónicos, en los que predominarían la actividad de las extremidades superiores, serían los que menos afectan al útero

y tendrían menor riesgo de desencadenar contracciones o de disminuir la oxigenación del feto.

La actividad física moderada (por ejemplo, caminar 30 minutos diarios) ha demostrado beneficios en cuanto a la reducción de las cifras de glucemia materna en algunos estudios (Herranz 2005; Abizenda 2006, American Diabetes Association 2013). Aunque el impacto de la actividad física moderada en las complicaciones neonatales no está aún clara. El ejercicio regular durante el embarazo es recomendado por la ADA (American Diabetes Association, 2013) y otras organizaciones (Metzger, 2007).

La actividad física estaría contraindicada en los siguientes casos:

- Cuando aumenta la frecuencia de las contracciones uterinas.
- En casos de embarazo múltiple.
- En casos de hipoglucemia o hiperglucemia con cetosis.
- En casos de antecedentes de infarto o arritmia.
- En la hipertensión arterial durante el embarazo.

Si no se consigue un control adecuado con la dieta y de la actividad física, será necesario instaurar un tratamiento farmacológico.

1.4.4. **Automonitorización de la glucemia.**

La frecuencia de monitorización de la glucemia dependerá del buen control glucémico del paciente. Para poder adecuar el tratamiento es necesario que las mujeres realicen autoanálisis

de glucemia capilar en días alternos, con 6 determinaciones (3 preprandiales y 3 postprandiales) (Abizanda, 2006)

Una vez instaurado el tratamiento es importante que, como mínimo, la paciente realice 3 mediciones postprandiales por semana, aunque en función del adecuado control esta frecuencia puede llegar hasta 3 determinaciones posprandiales diarias (Garcia, 2008).

1.4.5. **Tratamiento farmacológico**

Es importante mencionar que en los últimos años han aparecido publicaciones que aconsejan el uso de hipoglucemiantes orales como la glibenclamida o la metformina en el embarazo (Moore, 2010; Silva, 2010), aunque aún no existe una suficiente evidencia clínica para recomendar su uso, sin embargo son usados en la práctica clínica.

1.4.5.1. **Insulina**

La insulina es el fármaco de primera elección en la diabetes gestacional y está indicada cuando no es posible alcanzar los objetivos de glucemia previamente mencionados con las medidas no farmacológicas.

Se indica insulino terapia en aquellas pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional cuando, después de 7 días con el plan de alimentación, no se alcancen los objetivos glucémicos en el 80 % de los controles solicitados. Si los niveles de glucemia son muy elevados se puede abreviar dicho plazo o administrar insulina desde el comienzo.

Cuando se detecta macrosomía o polihidramnios se recomienda emplear el tratamiento insulínico con independencia de los valores de glucemia capilar (Abizanda, 2006).

Para el tratamiento se recomienda la administración de insulinas humanas de origen biosintético. No se recomienda la utilización de análogos de insulina de acción rápida, dado que las modificaciones en su estructura química pueden aumentar su capacidad teratogénica (Abizanda, 2006).

El objetivo terapéutico de la insulina es muy reducido. Langer en el 2005, comprobó que la incidencia de macrosomía aumentaba con cifras de glucemia superiores a 104 mg/dL y los fetos pequeños para la edad gestacional aumentaban con cifras de glucemia inferior a 87 mg/dL. Distintos estudios de monitorización continua de glucosa han mostrado hipoglucemias hasta en el 60 % de las pacientes en tratamiento con insulina, muchas asintomáticas para la madre, pero con repercusiones para el feto (Garcia, 2008).

La insulina humana modificada y sus análogos están disponibles para uso humano desde hace unos 10 años. En el embarazo solamente está aprobado el uso de insulinas humanas (NPH y regular) y análogos de corta acción (lispro y aspart, pero no glulisina). No está autorizado el uso de análogos de larga duración (glargina y detemir) (Serlin, 2009).

Las modificaciones en la estructura molecular de los análogos de larga duración de insulina pueden elevar o reducir la fijación al receptor de la insulina y al receptor del IGF-1. Esto puede influir en la acción de la insulina, en los efectos secundarios potenciales e incluso en la actividad teratogénica de

la misma. Por esta razón no han sido autorizadas para su uso clínico por la Food and Drug Administration (FDA) en la diabetes gestacional. (Garcia, 2008)

La insulina lispro, se ha utilizado durante la última década. Su efecto máximo se produce una hora después de su administración y proporciona un mejor control de la glucemia posprandial. Esta molécula tiene cambios de lisina por prolina en la cadena β de la insulina (β -28 y 29).

En 1999 se publicó el primer estudio acerca de la inocuidad y eficacia de la insulina lispro y permitió un mejor control de la glucemia proprandial. Sin embargo, Diamon y Kormas en 1997, fueron los primeros en cuestionar la inocuidad de este tipo de insulina durante la gestación. Estos autores publicaron los datos de dos pacientes que recibieron insulina lispro durante el embarazo y el parto. Uno de los embarazos terminó a las 20 semanas de gestación y en el segundo, fue un parto por cesárea, muriendo el recién nacido, tres semanas después. Ambos fetos tenían malformaciones congénitas. Los autores cuestionan hasta dónde la insulina lispro tiene o no efectos teratogénicos (Diamond, 1997). Así mismo, otros trabajos han informado que el tratamiento con insulina lispro durante el embarazo puede acompañarse de un empeoramiento en las alteraciones microvasculares de la retina (Kitzmillier, 1999).

Debido a estos trabajos, las distintas asociaciones no recomiendan la utilización de la insulina lispro (SESGO, 2007; American Diabetes Association, 2013).

La insulina aspart es otro análogo de insulina de acción rápida que no ha sido usada durante el embarazo, tiene un

efecto máximo en la sangre a los 40 minutos de su administración y solamente tiene el 60 % de actividad sobre el receptor IGF-1, en comparación con la insulina humana (Garcia, 2008).

La insulina glargina es un análogo de insulina de acción prolongada aprobada por la FDA en el año 2000 como una insulina base. Esta molécula tiene una sustitución de glicina en la cadena α en la posición 21 y dos argininas ancladas en la posición 30 de la cadena β . Su acción dura 24 horas y tiene una afinidad seis veces mayor por el receptor IGF-1 que la insulina humana.

Los nuevos análogos de insulina presentan modificaciones en su estructura y algunas tienen modificaciones postranslacionales, tales como la acilación de su molécula. La inocuidad de estos análogos tiene que ser establecida para la diabetes gestacional antes de su utilización, y deben esclarecerse varios aspectos para saber si tienen efectos teratogénicos; cuál es el equilibrio entre la fijación que tienen en ambos receptores (insulina e IGF-1), si elevan el riesgo de retinopatía o si aumentan la formación de anticuerpos (Garcia, 2008).

La terapia con insulina debe ser estrictamente individualizada. Una estrategia habitual de dosificación consiste en dividirla en dos aplicaciones ($2/3$ en la mañana y $1/3$ antes de cenar) (Serlin, 2009).

Normalmente la dosis de insulina requerida para el control glucémico está entre 0,25 y 0,3 UI/kg/día. Las pautas de dosis múltiples (3 dosis de insulina regular antes de las

principales ingestas y 1 o 2 de insulina intermedia) son las que ofrecen mejores resultados (Serlin, 2009).

1.4.5.2. Sulfonilureas

Este grupo de medicamentos incrementan la secreción de insulina, actuando sobre un receptor de membrana en la célula β del páncreas, el cual está constituido por el receptor de sulfonilureas-1 y una subunidad Kir_{6.2}. Esta última estructura es un canal de potasio sensible al adenosin-trifosfato, que al cerrarse modifica el potencial de acción de la membrana. Esto permite que se abran canales de calcio regulados por voltaje, hasta alcanzar un nivel crítico intracelular, desencadenando la secreción de insulina como respuesta.

La ADA y el colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, no recomiendan el uso de sulfonilureas durante el embarazo, ya que no existen suficientes estudios que avalen su eficacia, siendo una excepción el trabajo de García y colaboradores de 2008.

Elliot y su grupo, demostraron que la glibenclamida atraviesa la placenta en cantidades ínfimas, a diferencia de lo que ocurre con otras sulfonilureas (Elliot, 1991). La glibenclamida no fue detectada en sangre de cordón de los recién nacidos cuyas madres tomaban el fármaco (Elliot, 1994; Elliot, 1997). Estas sustancias probablemente pueden ser utilizadas en mujeres con diabetes mellitus tipo 2 pregestacional.

Dado que con la glibenclamida se obtiene la concentración máxima entre 2 y 4 horas después de tomar el fármaco y debido a que la glucemia alcanza su máximo a los 90 minutos después

de la ingesta, la toma de la medicación debe ser al menos una hora antes del alimento, tratando de optimizar el control de la glucemia.

1.4.5.3. **Sensibilizadores de la insulina**

La metformina, pertenece al grupo de las biguanidas, con un peso molecular de 105 kD y puede atravesar la placenta. Actúa aumentando la utilización de glucosa en tejidos periféricos e inhibiendo la gluconeogénesis en el hígado y la salida de la glucosa hepática. Se conoce que activa la AMP quinasa que actúa aumentando el factor de transcripción SHP, que a su vez inhibe la expresión de los genes gluconeogénicos hepáticos PEPCCK y G6Pasa (Kim, 2008).

A pesar de que atraviesa la placenta, no hay evidencia de efectos fetales adversos y se considera un fármaco seguro para su uso en el embarazo. La metformina está clasificado como fármaco de clase B, es decir, que no hay evidencias clínicas de que produzca teratogenicidad a las dosis habituales ni a dosis mayores de las normales. El uso de la metformina en mujeres con diabetes gestacional se emplea desde hace más de 20 años, sin embargo entre el 30-50 % de las mujeres requerirán insulina de forma concomitante para el control óptimo de la glucemia (Garcia, 2008), ya que con la metformina sola, no va ser posible obtener un control óptimo de la glucemia en estas mujeres.

Otro grupo de fármacos sensibilizadores de la insulina son las tiazolidinedionas, que son agonistas del receptor que activa la proliferación de las peroxisomas (Stumvoll, 2002), no hay muchos datos disponibles acerca de su uso en la diabetes

gestacional, sin embargo, un estudio ha señalado que la rosiglitazona cruza la placenta en etapas tempranas de la gestación (10 a 12 semanas), con niveles de hasta del 50 % superiores a los niveles de la sangre materna (British national Formulary, 2002). Su uso en el embarazo debe de esperar, debido a que el receptor nuclear donde actúa, participa intensamente en la casacada adipogénica del organismo. Este receptor nuclear participa en la formación de varios factores de transcripción de genes importantes en la fisiología celular.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se han descrito alteraciones en la fisiología ósea (osteoporosis) que pueden hacer pensar que existe algún efecto en el desarrollo óseo del feto (Garcia, 2008).

1.4.5.4. Inhibidores de la glucosidasa

La acarbosa disminuye la absorción de azúcares en el tubo gastrointestinal y, de esta manera, disminuye la glucosa posprandial. Su absorción intestinal es mínima; y entre sus efectos colaterales principales se encuentran el meteorismo y el aumento del peristaltismo intestinal.

La hiperglucemia postprandial materna es la que causa las alteraciones en el feto, por lo que se piensa que esta sustancia podría utilizarse como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes gestacional para disminuir la glucemia posprandial, sin embargo, actualmente no se dispone de suficiente información para valorar los posibles efectos negativos del empleo de acarbosa durante el embarazo. Por ello, no debe ser administrada durante la gestación, a pesar de que

no se han observado indicios de efectos negativos en los estudios efectuados con animales. Sí se ha demostrado que se elimina por la leche materna en ratas, por lo que tampoco se recomienda su uso durante la lactancia (Martindale; 2006).

1.5 Control y Seguimiento después del Parto

El control y seguimiento en el puerperio inmediato, varía en función del tipo de tratamiento que tuvieron las mujeres con diabetes gestacional. Así, en aquellas mujeres que fueron tratadas con el plan de alimentación, solamente hay que controlar la glucemia una a dos veces por día durante 48 horas y realizar el mismo control y seguimiento que se realiza a las mujeres que no presentan diabetes gestacional.

En aquellas que necesitan insulina, hay que suspender la insulina administrada, efectuar un control de glucemia cada 4-6 horas y ajustar los niveles de glucemia empleando insulina regular o análogos ultrarápidos. El plan de alimentación e hidratación es igual al que realizan las mujeres sin diabetes gestacional. En caso de que la glucemia no se normalice a las 72 horas, hay que volver a instaurar el tratamiento con insulina.

Durante la lactancia, está contraindicado el uso de hipoglucemiantes orales, ya que pasan a la leche materna (Levey, 2009).

1.5.1. **Reclasificación a la 6ª semana posparto.**

En todas aquellas mujeres que tuvieron diabetes gestacional y que además presentaron glucemias normales durante el puerperio, se debe realizar una evaluación del metabolismo hidrocarbonado.

En estos casos, está recomendado realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa para adultos, según los criterios de la OMS (Abizanda, 2006), de 6 a 8 semanas después del parto o

tras finalizar la lactancia (American Diabetes Association, 2014, Iglesias, 2014, National Guideline clearinghouse, 2014).

Los resultados de esta prueba nos permitirán diagnosticar a la mujer en tres casos:

- Diabetes *mellitus*: Si la glucemia a las 2 horas poscarga es igual o superior a 200 mg/dL.
- Tolerancia a la glucosa alterada: Si la glucemia a las 2 horas poscarga se encuentra entre 140 y 199 mg/dL.
- Metabolismo de la glucosa normal: Si la glucemia a las 2 horas poscarga es menor de 140 mg/dL.

Es recomendable que todas las mujeres que hayan desarrollado diabetes gestacional, y no fueron clasificadas como diabéticas, sean revaloradas anualmente debido al alto riesgo que tienen de desarrollar una diabetes *mellitus* en los próximos 10 años (Kim C, 2002; American Association Diabetes, 2013; Avalos, 2013).

CAPÍTULO II:

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

2. Justificación del estudio

La importancia clínica de la diabetes gestacional radica en la morbi-mortalidad materna y fetal. Sin embargo estas complicaciones se reducen tras aplicar el tratamiento adecuado. Así en el estudio del *Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women* (ACHOIS) se demostró que el tratamiento de las mujeres con diabetes gestacional disminuye las complicaciones perinatales graves desde el 4 % hasta el 1 % (Moss, 2007).

De acuerdo con este estudio ACHOIS, el número mínimo de mujeres gestantes con diabetes gestacional, para las que se indica el tratamiento dietético y/o farmacológico para evitar un evento perinatal grave es de 34 mujeres. Esto indica que las complicaciones perinatales graves ocurren en el 3 % de los casos de diabetes gestacional no diagnosticados o no tratados (Landon, 2009).

Puede parecer que el tratamiento de mujeres con diabetes gestacional no es eficiente, ya que es necesario poner tratamiento a 34 mujeres gestantes con diabetes gestacional para poder evitar un solo evento perinatal adverso y, además, el tratamiento de estas mujeres supone un aumento de los costes directos del embarazo respecto a aquellos embarazos sin complicaciones. Sin embargo, esta medida supone un ahorro para el sistema sanitario ya que disminuye la morbilidad materna y fetal, disminuyendo los altísimos costes que ocasionan las complicaciones de la diabetes gestacional (Moss, 2007).

Por este motivo, la mayoría de los estudios y las sociedades científicas, recomiendan el diagnóstico precoz de la diabetes gestacional para instaurar el tratamiento cuanto antes, caso de ser necesario, y así reducir las complicaciones de la diabetes gestacional (Crowther, 2005; Bartha, 2007; Landon, 2009; Corcoy, 2010; American Diabetes Association, 2014; National Guideline Clearinghouse , 2014).

En nuestro país, el método que se utiliza es el denominado “Método de dos pasos” recomendado por la “Third International Workshop-Conference” en 1991, a partir de este momento la sociedad española de ginecología y obstetricia recomendó su uso y es el que se usa en la actualidad. Sin embargo, este método es complicado, molesto y ocasiona ciertos inconvenientes a las mujeres embarazadas. Los inconvenientes más frecuentes son náuseas, mareos, vómitos y malestar general. Además el diagnóstico exige que la mujer realice la curva de glucemia en dos días diferentes, separados por una semana como mínimo, con los consiguientes problemas de pérdida de días de trabajo. Este método tiene una sensibilidad del 83 % y una tasa de falsos positivos del 13-16 % (Crowther, 2005; Moss, 2007). Esto supone que el 17 % de las mujeres con diabetes gestacional no son diagnosticadas o no son diagnosticadas en el momento adecuado, con lo que el tratamiento no es tan efectivo, y no consigue evitar todas las complicaciones de la diabetes gestacional, con el consiguiente perjuicio a la salud de la madre y del feto y el aumento de los costes económicos indirectos al Sistema Nacional de Salud.

Por todo ello, es necesario hallar nuevas herramientas diagnósticas que nos permitan disminuir este porcentaje de mujeres con diabetes gestacional que no son diagnosticadas en el momento adecuado, para poder poner el tratamiento lo más precozmente posible, reduciendo las complicaciones materno-fetales. Además, por todo lo anteriormente expuesto, sería muy conveniente establecer un método que nos permita realizar el diagnóstico en una sola fase, reduciendo al máximo los falsos positivos y no tener que realizar la prueba de confirmación.

El hallazgo de esta nueva herramienta nos permitiría reducir las complicaciones de la diabetes gestacional, y reduciendo los inconvenientes de la prueba actual, al realizarse en un solo paso y reducir al máximo el número de mujeres que tendrían que realizarse la prueba de confirmación, con la consiguiente disminución de días de trabajo perdidos por las gestantes, y el consecuente coste.

Diabetes gestacional: Obtención de un
protocolo de actuación que permita realizar
un mejor diagnóstico de la enfermedad

JUSTIFICACION

Diabetes gestacional: Obtención de un
protocolo de actuación que permita realizar
un mejor diagnóstico de la enfermedad

JUSTIFICACION

CAPÍTULO III: OBJETIVOS

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

El objetivo general del estudio es establecer un protocolo de actuación más eficiente para diagnosticar a las mujeres con diabetes gestacional y hallar un algoritmo predictivo de sufrir la diabetes gestacional que consiga un diagnóstico precoz de las mujeres con esta enfermedad para poder instaurar cuanto antes las medidas terapéuticas y disminuir así los graves efectos derivados de la diabetes gestacional.

3.2 Objetivos específicos

Para lograr el objetivo general del estudio nos planteamos los siguientes objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia de la diabetes gestacional en el área del Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.
- Conocer el porcentaje de mujeres de nuestra área que utilizan los métodos de detección precoz y pruebas diagnósticas de diabetes gestacional.
- Conocer si existen diferencias significativas en la incidencia de las complicaciones perinatales graves entre las mujeres con diabetes gestacional y las mujeres gestantes sin diabetes gestacional, en el área de gestión

sanitaria del Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

- Establecer un algoritmo que permita diagnosticar la diabetes gestacional en la semana 24-28 sin necesidad de realizar una curva de confirmación a las 2-3 semanas posteriores.

Diabetes gestacional: Obtención de un protocolo de actuación que permita realizar un mejor diagnóstico de la enfermedad

OBJETIVOS

CAPÍTULO IV:

MATERIAL Y METODOS

4. Materiales y Métodos

4.1 Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio observacional descriptivo transversal para analizar el método de detección precoz de la diabetes gestacional.

Para evaluar la prevalencia de la enfermedad y de sus complicaciones se diseñó un estudio observacional retrospectivo en las mujeres seleccionadas.

4.2 Población de estudio

La población de estudio son todas las mujeres embarazadas dirigidas al Complejo Hospitalario Universitario de Huelva desde las consultas de Atención Primaria o de Asistencia Especializada en cualquiera de los centros asistenciales de la provincia de Huelva.

4.2.1. Selección de pacientes

La selección de participantes se realizó desde Junio a Septiembre de 2013 entre aquellas embarazadas que fueron controladas y seguidas en el área sanitaria del Complejo Hospitalario Universitario de Huelva, esta área incluye a los hospitales: Hospital Juan Ramón Jiménez y Hospital Infanta Elena (Figura 2).

La selección de las participantes en el estudio se realizó de forma secuencial, sin aplicar ningún muestreo probabilístico. Las participantes entraban en el estudio a medida que se recibían las muestras en el servicio de análisis

clínicos del Hospital Juan Ramón Jiménez, siempre que no cumplieran ninguno de los criterios de exclusión citados a continuación.

La selección de participantes continuó hasta alcanzar el tamaño muestral calculado, según se indica en el apartado 4.4 de esta sección.



Figura 2. Área de Gestión Sanitaria del Complejo Hospitalario Universitario de Huelva. Esta área se corresponde con la zona coloreada del plano.

Para realizar el presente estudio, se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión de las pacientes:

Criterios de inclusión

- ❑ Toda mujer que estando embarazada no cumple con ninguno de los criterios de exclusión.

Criterios de exclusión

- ❑ Toda mujer que esta diagnosticada de diabetes antes del embarazo.
- ❑ Toda mujer que se niega a realizar las pruebas de screening y/o diagnóstico de diabetes gestacional.
- ❑ Toda mujer que da a luz en cualquier otro centro hospitalario del servicio andaluz de salud o centro hospitalario privado.
- ❑ Toda mujer para la que no puedan obtenerse los datos necesarios de identificación.

Por último, en un plazo de 120 días se acude a su historia clínica para obtener los datos necesarios respecto al parto y puerperio de las mujeres.

El proceso de recogida de datos se resume en el siguiente diagrama (figura 3).

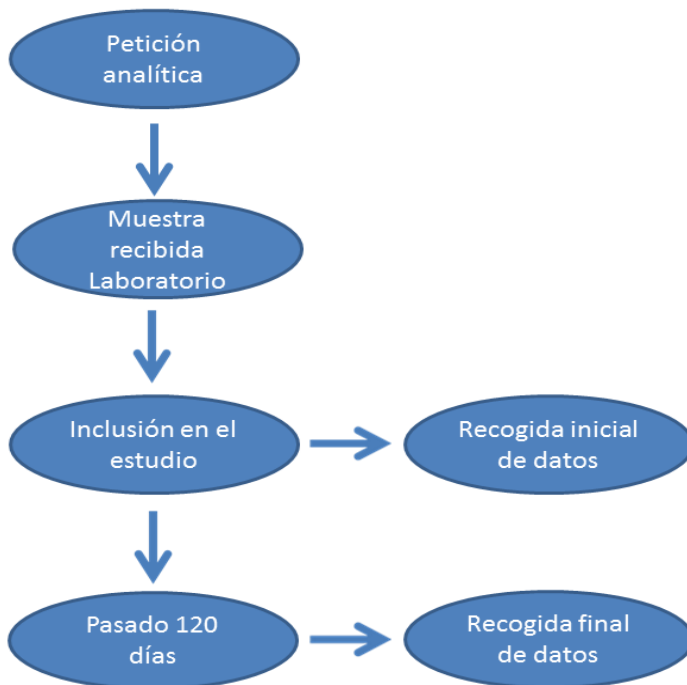


Figura 3. Proceso de recogida de datos para el estudio.

4.2.2. Recogida de datos.

Se recogen los datos en dos momentos del embarazo, uno durante el screening de la diabetes gestacional y otro durante el puerperio.

4.2.2.1. Datos a recoger durante el screening de la diabetes gestacional

- ❑ Fecha de nacimiento.
- ❑ Hemoglobina glicosilada.

- ❑ Glucemia a los 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 g de glucosa anhidra.
- ❑ Colesterol sérico.
- ❑ Ácido úrico sérico.
- ❑ Creatinina sérica.
- ❑ Proteínas totales séricas
- ❑ Nacionalidad.
- ❑ Centro de salud de procedencia.
- ❑ Número Único de Historia de Salud de Andalucía (NUHSA).
- ❑ Resultado del test de sobrecarga de 100 g (si tuviera que hacerse).

4.2.2.2. Datos a recoger una vez terminado el embarazo

Una vez terminado el embarazo se procede a recoger distintos datos en la madre y en el niño.

En la madre:

- ❑ Diabetes gestacional
- ❑ Presencia de *Streptococcus agalactiae*.
- ❑ Complicaciones en la mujer embarazada.
- ❑ Presentación fetal en el momento del parto.
- ❑ Tipo de parto.
- ❑ Número de niños por embarazo.

En el niño:

- ❑ Peso del recién nacido.
- ❑ Complicaciones del recién nacido.

4.3 Métodos de determinación de los parámetros analíticos

Los distintos parámetros analíticos se determinaron en distintos autoanalizadores automáticos, tal como describimos a continuación.

4.3.1. Glucosa plasmática.

La determinación de glucemia se realizó en un Cobas 707 de Roche Diagnostic, SA, utilizando reactivos comercializados de Roche Diagnostic, SA (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim. Germany).

El método empleado es un método enzimático, donde la hexoquinasa cataliza la transformación de la glucosa en glucosa-6-P en presencia de ATP (figura 4). Esta glucosa-6-P se oxida a gluconato-6-P en presencia de NADP. La velocidad de la formación de NAPH es directamente proporcional a la concentración de glucosa presente en el ensayo. La concentración de NADPH se mide espectro-fotométricamente a 340 nm (Tietz, 2006).

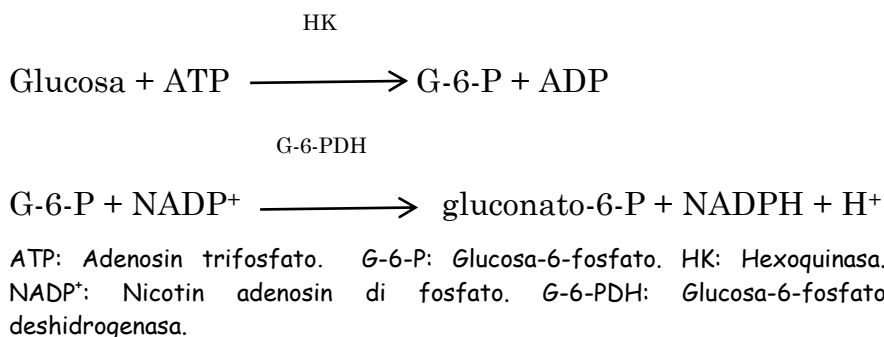


Figura 4. Método de Hexoquinasa

4.3.2. Colesterol sérico.

La determinación de colesterol sérico se realizó en un autoanalizador Cobas 707 de Roche Diagnostic, SA; utilizando reactivos comercializados por Roche Diagnostic, SA (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany).

El método empleado en la determinación de sus niveles séricos es un método enzimático colorimétrico (figura 5). Los ésteres de colesterol se desdoblan por acción de la colesterol esterasa, dando en colesterol y ácidos grasos. La enzima colesterol oxidasa cataliza la transformación del colesterol en colest-3-en-4-ona y H₂O₂. En presencia de peroxidasa, el peróxido de hidrógeno produce una unión oxidativa del fenol y 4-aminofenazona para producir un colorante rojo de quinonimina. La Intensidad cromática del colorante formado es directamente proporcional a la concentración de colesterol. Se mide el aumento de absorbancia a 700/505 nm.

El test ha sido estandarizado frente al test de Abell/kendall y frente a dilución isotópica/espectrometría de masas (Roche Diagnostic, 2013, a).

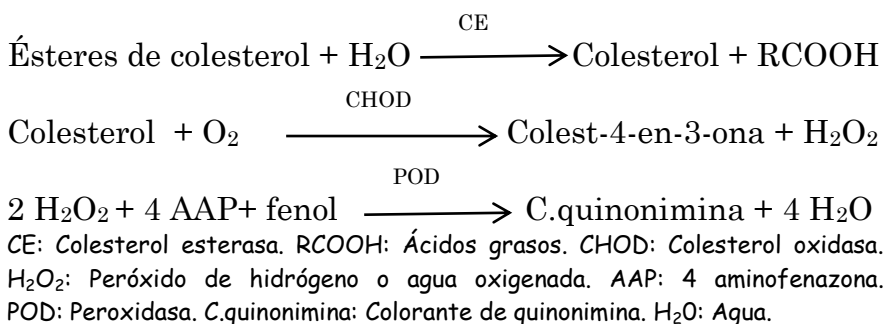


Figura 5. Método de determinación del colesterol.

4.3.3. Creatinina sérica

La determinación de creatinina se realizó en un autoanalizador Cobas 707 de Roche Diagnostic, SA; empleando reactivos comercializados por Roche Diagnostic, SA (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany).

El método empleado en la determinación de sus niveles séricos es un método cinético colorimétrico (figura 6). Se basa en el método de descrito por Jaffé en 1886. En una solución alcalina, la creatinina forma un complejo amarillo-naranja con el picrato. La tasa de formación del colorante es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra. La prueba emplea la determinación del blanco para minimizar la interferencia por bilirrubina. Para corregir las reacciones inespecíficas por cromógenos no-creatina en suero y plasma, como las proteínas y cetonas, los resultados se corrigen en -0.3 mg/dL (Roche Diagnostic, 2013, b).

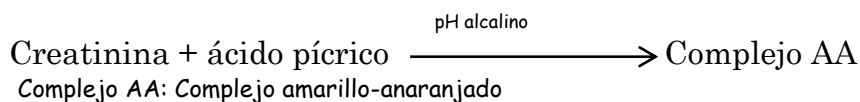


Figura 6. Método de Jaffé de determinación de la creatinina.

4.3.4. Ácido úrico sérico

La determinación de ácido úrico se realizó en un autoanalizador Cobas 707 de Roche Diagnostic, SA, empleando reactivos comercializados de Roche Diagnostic, SA (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany).

El método empleado es un método enzimático colorimétrico (figura 7). El ácido úrico es desdoblado por la uricasa en alantoína y H_2O_2 . En presencia de peroxidasa, el peróxido de hidrógeno liberado reacciona con el 4-aminofenazona y el N-etil-N-(2-hidroxi-3-sulfopropil)-3-metilanilina para formar un colorante de quinona-diimina. La intensidad cromática de la quinona-diimina es directamente proporcional a la concentración de ácido úrico y se mide por el aumento de la absorbancia a 700/546 nm (Roche Diagnostic, 2013, c).

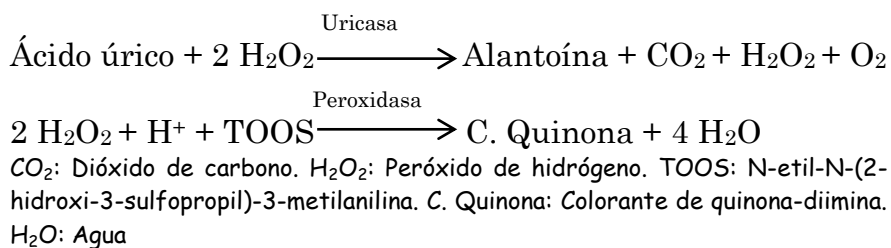


Figura 7. Método de determinación de ácido úrico.

4.3.5. Proteínas totales séricas

La determinación de proteínas totales séricas se realizó en un autoanalizador Cobas 707 de Roche Diagnostic, SA, empleando reactivos comercializados de Roche Diagnostic, SA (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim. Germany).

El método empleado es un método colorimétrico basado en el método de descrito por Weichselbaum en 1946 (figura 8). El método se basa en la reacción de biuret. En solución alcalina, el cobre divalente reacciona con los enlaces peptídicos de las proteínas, formando el llamado “complejo de biuret” de color purpúreo. La intensidad cromática es directamente proporcional a la concentración de proteínas totales y se mide el aumento de la absorbancia a 700/546 nm (Roche Diagnostic, 2013, d).

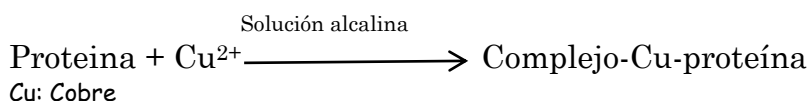


Figura 8. Método de determinación de las proteínas totales.

4.3.5. Hemoglobina glicosilada.

La determinación de hemoglobina glicosilada plasmática se realizó en un autoanalizador ADAMS-A1C HA-8160 de Menarini diagnostic, SA, utilizando los reactivos comercializados de la casa Menarini Diagnostics, SA (Menarini Diagnostics, Florencia, Italia).

El método empleado es una cromatografía líquida de alta resolución de intercambio catiónico en fase reversa con doble longitud de onda (420/500 nm) en un cromatografo de alta resolución con certificación anual de la Internacional Federation of Clinical Chemistry (IFCC) y del Nacional Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) de trazabilidad al método de referencia.

La muestra hemolizada, pasa al interior de la columna donde es separada en distintas fracciones: Hemoglobina A_{1a}, Hemoglobina A_{1b}, Hemoglobina fetal, Hemoglobina glicosilada lábil, Hemoglobina glicosilada estable, Hemoglobina A₀ (donde nos encontramos hemoglobina A₀ y hemoglobina A₂ y una última fracción donde nos encontramos la hemoglobina S, la hemoglobina C, la hemoglobina D, la hemoglobina E, la hemoglobina H, la hemoglobina de Bart's y otras variantes.

Las columnas del cromatógrafo están compuestas de un gel compacto compuesto de perlas de copolímeros de ácido metacrílico y ésteres de metacrilato; en la superficie del gel tiene grupos hidrófobos y grupos de intercambio iónico donde se producen las interacciones electroestáticas e hidrófobas que permiten separar cada una de las fracciones de la hemoglobina.

La retención de las distintas fracciones de hemoglobina en el interior de la columna se basa en las interacciones electroestáticas entre los iones de la solución y las cargas inmovilizadoras en el gel del interior de la columna. Mediante una bomba de flujo constante se van introduciendo los distintos tampones que provocan la elución de las distintas fracciones. A medida que las fracciones se eluyen se produce una medición colorimétrica mediante un fotómetro a doble longitud de onda (415 y 500 nm), obteniéndose el resultado de la hemoglobina glicosilada estable en porcentaje frente al total de la hemoglobina A (Menarini Diagnostic, 2013).

4.4 Análisis de los datos

4.4.1. Cálculo del tamaño muestral

El tamaño de la muestra necesario es de 388 mujeres gestantes. Este tamaño muestral ha sido calculado con el programa “Epidat 4.0”(Servizo de Epidemioloxía, Dirección Xeral de Innovación e Xestión de Saúde Pública, Xunta de Galicia, A Coruña, España), asumiendo una prevalencia de la enfermedad en la población estudiada de un 9 %, con una precisión del 5 %, con un nivel de confianza del 95 % y considerando unas pérdidas del 15 %.

El software nos indica que para calcular la prevalencia de la diabetes gestacional en el entorno antes descrito, la muestra mínima sería de 135 mujeres. Pero para hallar diferencias entre las complicaciones perinatales graves entre las mujeres con diabetes gestacional y sin diabetes gestacional, asumiendo, que la proporción de complicaciones perinatales graves en las mujeres con diabetes gestacional es del 4 %, mientras que en las mujeres sin diabetes gestacional es del 1 %, por lo que para un nivel de confianza del 95 %, con una potencia del 80 % y considerando unas pérdidas del 15 %, la muestra necesaria debe ser de 388 mujeres.

4.4.2. Análisis estadístico

Para la realización del estudio estadístico se utilizó el programa informático SPSS versión 18.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Se consideró que un valor de $p < 0,05$ era significativo

para cualquiera de los análisis.

Las variables categóricas, se expresan en porcentaje y las continuas como medias \pm su desviación estándar o medianas con rango intercuartil. Por las características demográficas y clínicas de los pacientes, las diferencias entre grupos, se evaluaron mediante tablas de contingencia y la prueba estadística X^2 (Chi-cuadrado de Pearson) aplicando en los casos necesarios las correcciones pertinentes, estableciendo un nivel de confianza del 95 % (IC=95%). Para las variables continuas se emplearon la t de Student o la prueba de U de MannWhitney según su normalidad.

Se utilizaron los modelos de regresión logística para ajustar el impacto de la enfermedad junto con las variables recogidas, utilizando como variable dependiente la Diabetes gestacional y como independientes todas aquellas variables recogidas que sean significativas y aporten algo al modelo establecido. La regresión logística es el algoritmo más usado cuando se desea conocer cómo una serie de factores influyen en una variable dicotómica, como es el caso de la diabetes gestacional.

Diabetes gestacional: Obtención de un
protocolo de actuación que permita realizar
un mejor diagnóstico de la enfermedad

MATERIAL
Y
METODOS

CAPÍTULO V:
RESULTADOS
Y
DISCUSION

5. Resultados y Discusión

Para alcanzar los objetivos propuestos hemos realizado en primer lugar el análisis estadístico de las variables estudiadas de la muestra obtenida. Para cada una, realizaremos un estudio descriptivo, seguido de un estudio inferencial y finalmente realizaremos la regresión logística.

5.1. Estudio descriptivo de las variables del estudio

5.1.1. Variables recogidas durante el “screening” o cribado prenatal

En la tabla 3 se recogen los datos descriptivos de las variables cuantitativas recogidas en la mujer gestante durante el screening prenatal.

Tabla 3. Estadísticos de las variables cuantitativas de la mujer embarazada.

	Media	DS	Mediana	Mi	Ma	KS	p
Edad	31,49	6,16	32,00	16,00	47,00	0,09	0,0001
Hemoglobina glicosilada	5,19	0,57	5,20	4,40	6,20	0,10	0,0001
Glucemia sobrecarga oral	132,96	30,32	132,35	66,00	256,00	0,03	0,2000
Colesterol sérico	220,24	94,86	216,00	108,00	376,00	0,04	0,0930
Ácido úrico sérico	3,12	0,69	3,10	1,00	7,00	0,06	0,0040
Creatinina sérica	0,48	0,09	0,48	0,27	0,85	0,05	0,0070
Proteínas totales séricas	6,33	0,49	6,30	5,10	8,40	0,09	0,0001

DS: Desviación estándar. **Mi:** Mínimo **Ma:** Máximo.

KS: Test de Kolgomorov-Smirnov con la corrección de significación de Lilliefords

A todas estas variables se les ha realizado el test de Kolgomorov-Sminorv ($D = \max |F_n(x) - F_0(x)|$; donde F_n es la función de distribución muestral y $F_0(x)$ es la función teórica correspondiente a la población normal especificada en la hipótesis nula) para comprobar si siguen una distribución normal. Como resultado se obtuvo que las variables estudiadas no seguían una distribución normal, salvo las variables colesterol sérico y la glucemia a los 60 minutos tras sobrecarga oral. Esto nos indica que para poder comparar las diferentes variables entre ellas, tenemos que utilizar test no paramétricos como la U de Mann-Whitney, salvo cuando comparemos la glucemia a los 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhidra y colesterol sérico.

5.1.1.1. Edad de la gestante

La variable edad, medida en años, es importante para el estudio de la diabetes gestacional, ya que el aumento de la edad materna es uno de los factores que explican el aumento de la prevalencia de la diabetes gestacional (Anna, 2008).

Los estadísticos descriptivos de la edad se pueden observar en la tabla 3. En nuestro estudio, la edad no sigue una distribución normal ($p = 0,0001$). La edad media de las mujeres de nuestro estudio fue de 31,49 años \pm 12,32, con un rango de 31 años. El valor mínimo fue de 16 años y el valor máximo de 47 años.

En la figura 9 representamos el histograma de la edad de las madres en el momento de la recogida de los datos.

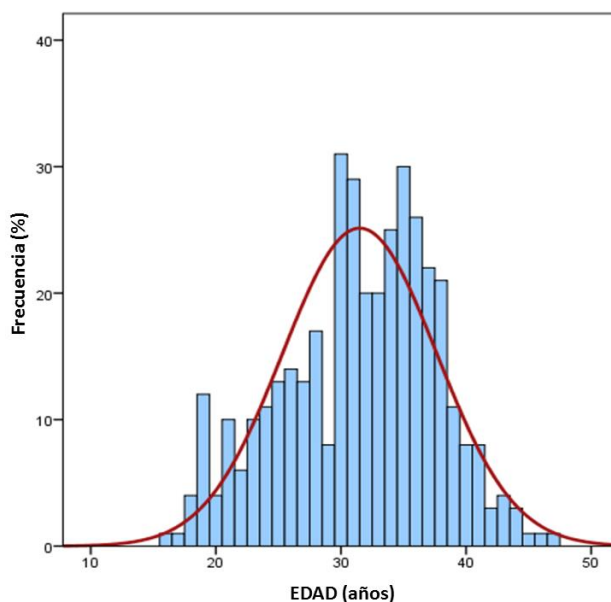


Figura 9. Histograma de la variable edad de las gestantes
En una muestra de 388 gestantes, el valor medio de la edad fue de 31,49 \pm 12,32 años

La edad materna está considerada como uno de los factores que influyen en la aparición de complicaciones materno-fetales. El límite de edad que se estima más adecuado para la consecución del embarazo ha ido variando con el tiempo y no existe unanimidad al respecto. En la actualidad este límite se establece entre los 19 y los 34 años, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) considera como la edad más adecuada entre los 19 y los 34 años (Heras, 2011), aunque no faltan trabajos que lo sitúan en 40 e incluso 44 años (European Perinatal Health Report, 2013).

Las complicaciones materno-fetales aumentan sobre todo en embarazadas menores de 19 años y en embarazadas mayores de 34 años. Las embarazadas menores de 19 años tienen mayor incidencia de niños prematuros, de niños con bajo peso al nacer y mayor mortalidad perinatal.

Las embarazadas mayores de 35 años presentan mayor riesgo de embarazos múltiples y mayor incidencia de complicaciones en el embarazo como anomalías congénitas, hipertensión, fibroma uterino y diabetes que ocasionan un aumento de complicaciones en el parto, cesáreas, muerte fetal y recién nacidos de bajo peso (Heras, 2011; European Perinatal Health Report, 2013).

Por este motivo, es muy importante tener en cuenta desde el punto de vista asistencial los embarazos en menores de 19 años y en mayores de 34 años, ya que es preciso disponer de recursos adecuados para proporcionar una asistencia específica para este tipo de embarazos.

El porcentaje de mujeres menores de 19 años de nuestro estudio (1,55 %) es inferior para lo descrito para nuestro país e inferior a la media europea, tal como vemos en la tabla 4.

Tabla 4. Edad de la madre agrupada por grupos de riesgo de padecer complicaciones en el embarazo.

Edad de la madre en años	%
< 19	1,55
19-34	62,63
> 34	35,82

Por otro lado, en nuestro estudio, el porcentaje de mujeres embarazadas con edad superior a 34 años (35,82 %) es muy superior a la media europea y a los datos publicado de España, siendo incluso mayor que la media de Italia (34,7%), que fue el país de Europa con mayor porcentaje de mujeres embarazadas mayores de 34 años en el 2013 (European Perinatal Health Report, 2013).

Este aumento de mujeres embarazadas mayores de 34 años puede deberse a los cambios económicos, culturales y sociales a nivel mundial, estando descrita una tendencia a retrasar el embarazo hasta edades cada vez mayores (Tipiani-Rodríguez, 2006; Heras, 2011).

Con los datos obtenidos para nuestra área de salud, que muestra un elevado porcentaje de embarazadas mayores de 34 años, sería importante que el servicio andaluz de salud

establezca una atención más específica a este grupo en nuestra provincia, para intentar reducir las complicaciones materno-fetales.

5.1.1.2. Hemoglobina glicosilada

Según las indicaciones del National Institute For Health and Clinical Excellence (2008), la determinación de la hemoglobina glicosilada puede ser útil para el control de la diabetes durante la gestación, aunque su utilización en las embarazadas presenta una serie de limitaciones, ya que en el embarazo, sus niveles son menores que en pacientes no gestantes debido a que la concentración plasmática de glucosa es un 20 % menor en las embarazadas que en las mujeres no gestantes y a la disminución en el número y en la vida media de los hematíes (Lurie, 2000), aunque otros autores no defienden su utilización para este fin (Weissmann-Brenner, 2004; Yogev, 2007).

La hemoglobina glicosilada es una variable cuantitativa continua. En la tabla 3 podemos ver los estadísticos descriptivos de la misma.

En nuestro estudio, la hemoglobina glicosilada presentaba una media de $5,19 \pm 0,567$ %, con un rango de 1,8 y un mínimo de 4,4% y un máximo 6,2% y no sigue una distribución normal ($p = 0,0001$), como podemos apreciar.

En la figura 10, representamos el histograma de la misma.

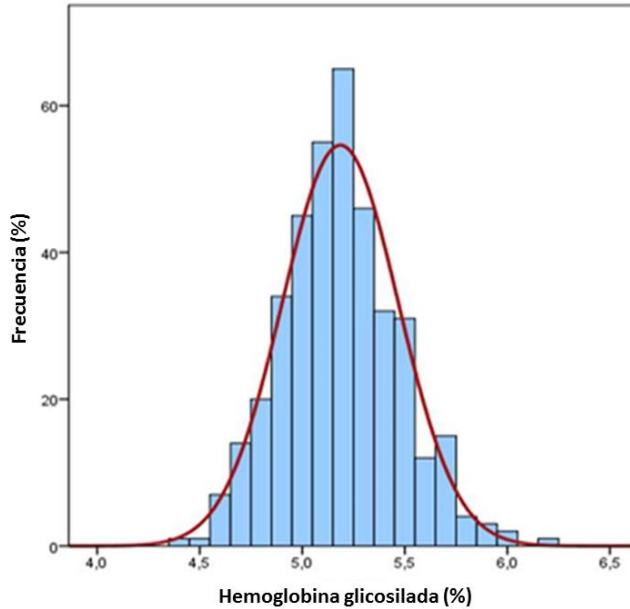


Figura 10. Histograma de la hemoglobina glicosilada

En una muestra de 388 gestantes, el valor medio fue de $5,19 \pm 0,57 \%$

Existe una relación directa entre la hemoglobina glicosilada y el promedio de glucosa sérica, ya que la glicosilación de la hemoglobina es un proceso lento, no enzimático, que ocurre durante los 120 días de la vida media del eritrocito. Por este motivo se considera que la hemoglobina glicosilada representa el promedio de la glucemia de las últimas 4 a 6 semanas. En los pacientes diabéticos el valor de la hemoglobina glicosilada es significativamente mayor, en comparación con los pacientes sanos.

Hay que tener en cuenta que los valores de hemoglobina glicosilada no representan las concentraciones de glucosa durante los 120 días que tarda el proceso de glucosilación.

Todo indica que los cambios recientes en la glucemia del paciente se encuentran sobrerrepresentados, por que los estudios clínicos sugieren que el resultado obtenido en un paciente es debido al 50 % de la hemoglobina glicosilada formada en el último mes; 25 % en el segundo mes previo al resultado y el 25 % al tercer y cuarto mes previos a la obtención de la muestra (Pérez Páez, 2009).

Actualmente existen autores que señalan ventajas, aunque con limitaciones, en la determinación de la hemoglobina glicosilada para el control de la diabetes gestacional, llegando a recomendarse su determinación cada 4-8 semanas (GEDE, 2006; Voto, 2012; Hughes, 2014).

Debido a las limitaciones que tiene su medición durante el embarazo, la mayoría de las guías clínicas más actualizadas no recomiendan la hemoglobina glicosilada como método para establecer el diagnóstico ni el seguimiento durante el embarazo (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010; Nankervis, 2014).

El valor normal de hemoglobina glicosilada en la población normal se sitúa entre 3,8 y 5,7 %, siendo considerado diabetes a partir de 6,5 %. El valor medio obtenido en nuestro estudio (5,19 %) está dentro de la normalidad.

La tabla 5 representa la hemoglobina glicosilada de las gestantes agrupadas según los valores de normalidad (hasta 5,7 %), por encima de la normalidad (5,8-6,4 %) y valores de diabetes mellitus ($\geq 6,5$ %).

Tabla 5. Hemoglobina glicosilada agrupada según los criterios de normalidad.

Hemoglobina glicosilada	% de mujeres
$\leq 5,7$	97,42
5,8-6,4	2,58
$> 6,4$	0,00

En nuestro estudio hemos encontrado un 2,58 % de gestantes que presentan valores por encima de la normalidad, mientras que no ha habido ninguna gestante con valores superiores o iguales a 6,5 %. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el grupo de mujeres con valores superiores a la normalidad (5,8-6,4%) presentan un mayor riesgo de desarrollar una diabetes gestacional, siendo necesario establecer medidas de control y seguimiento de este grupo de embarazadas.

1.1.1.3. Glucemia tras sobrecarga oral de 50 g de glucosa anhidra

Esta prueba, también es conocida como el test de O'sullivan, es el método de cribado de la diabetes gestacional que se utiliza en nuestro país y está recomendado por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (GEDE, 2006). Dicha prueba consiste en medir la glucemia plasmática a los 60 minutos de administrar una sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhidra. Se considera que el test es positivo cuando la paciente presenta una glucemia plasmática igual o superior a 140 mg/dL.

La variable glucemia plasmática tras sobrecarga oral de 50 g es una variable cuantitativa continua. En la tabla 3 podemos ver los estadísticos descriptivos de la misma.

Para las pacientes de nuestro estudio, la glucemia tras sobrecarga oral de 50 g presentaba una media de $132,96 \pm 30,32$ mg/dL, con un rango de 159 y un mínimo de 66 mg/dL y un máximo 225 mg/dL y no sigue una distribución normal ($p = 0,0001$).

En la figura 11 representamos el histograma de la misma.

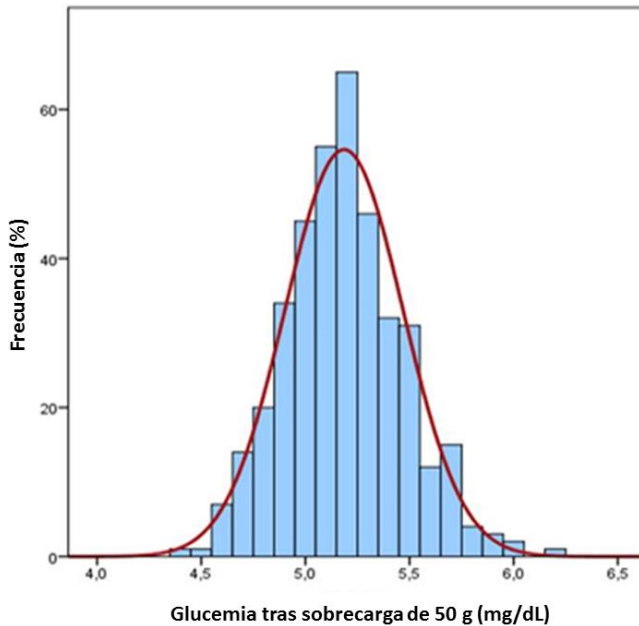


Figura 11. Histograma de la glucemia plasmática tras sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhidra

En una muestra de 388 gestantes, el valor medio fue de $132,96 \pm 30,32$ mg/dL

Como hemos dicho anteriormente, se considera que el test de O'sullivan es positivo cuando la glucemia plasmática a los 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhidra es igual o superior a 140 mg/dL, por este motivo es importante transformar la variable en una variable cualitativa dicotómica, Test de O'sullivan, siendo positivo cuando presenta una glucosa plasmática a los 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhidra igual o superior a 140 mg/dL y negativo cuando presente una glucemia plasmática inferior a 140 mg/dL.

En la tabla 6 podemos ver el resultado de la prueba de O'sullivan o prueba de cribado de la diabetes gestacional.

Tabla 6. Frecuencia del test de O'sullivan.

Test O'sullivan	% de mujeres
Positivo	43,30
Negativo	57,70

El 43,3 % de las mujeres del estudio presentaba la prueba de cribado de la diabetes gestacional positiva. El porcentaje de test de O'sullivan encontrado en nuestro estudio es alto pero es algo más bajo que el descrito por otros autores (Perea-Carrasco, 2002; Lombardo, 2003).

El porcentaje del test de O'sullivan encontrando nos indica que aproximadamente el 44% de las mujeres que se realizan la prueba de cribado de la diabetes gestacional, tendrá que realizarse la prueba de confirmación, por dar positivo esta prueba, lo que nos indica que la prueba es muy sensible pero muy poco específica.

Para poder sacar más conclusiones, debemos realizar un estudio de eficacia de la prueba mediante la determinación de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo y eficiencia. Este estudio se realizará en el análisis diferencial de las pruebas.

1.1.1.4. Colesterol sérico

Los valores para el colesterol sérico aumentan durante el embarazo debido al incremento de la demanda de precursores para el desarrollo de los procesos anabólicos propios de esta etapa, pero se ha descrito que la hipercolesterolemia durante el embarazo origina anomalías en la función renal del feto (Rodríguez Enríquez, 2004), por lo tanto, es fundamental controlar el colesterol materno. Por otra parte, durante el periodo embrionario y fetal, se necesita mantener unos niveles adecuados de colesterol para cubrir las necesidades del embrión y del feto. De hecho es normal que los niveles de colesterol materno se incrementen en un 30 %-50 % debido a una mayor síntesis de colesterol en el hígado, pasando de los 150-200 mg/dL (valor normal) hasta los 280 mg/dL (Burke, 2009). Esta síntesis se inicia en el primer trimestre y alcanza su nivel más alto en el tercer trimestre del embarazo (Burke, 2009).

La variable colesterol sérico es una variable cuantitativa continua. Los estadísticos descriptivos de la misma se detallan en la tabla 3.

Para las mujeres de nuestro estudio, el colesterol sérico presentaba una media de $220,24 \pm 94,86$ mg/dL, con un rango de 268 mg/dL y un mínimo de 108 mg/dL y un máximo de 376 mg/dL y sigue una distribución normal ($p=0,093$).

En la figura 12 se observa el histograma para el colesterol.

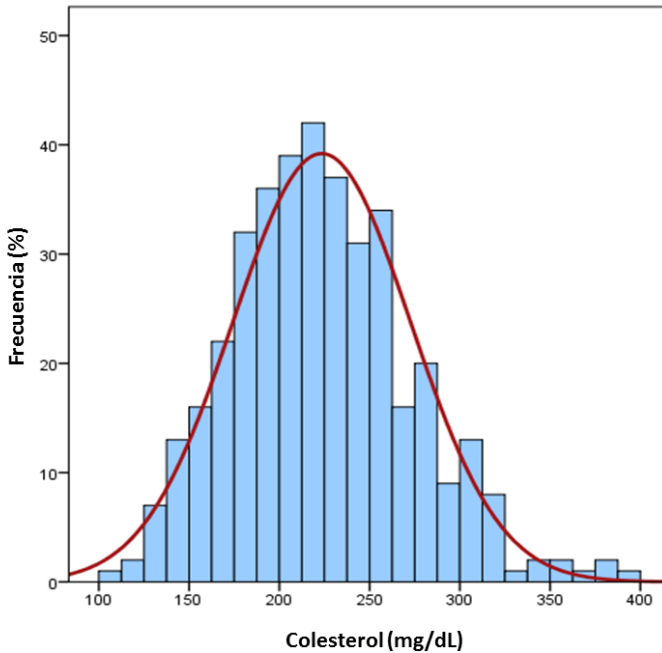


Figura 12. Histograma del colesterol sérico

En una muestra de 388 gestantes, el valor medio fue de $220,24 \pm 94,86$ mg/dL

Distintos autores han descrito que niveles disminuidos de colesterol total materno están asociados con un crecimiento intrauterino disminuido y con malformaciones fetales (Eapen, 2012; Baardman, 2013; Winterfeld, 2013), mientras que los niveles de colesterol materno superiores a 300 mg/dL están asociados con un incremento de acúmulos de colesterol en la aorta fetal, que incrementa el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular en el adulto (Edison, 2007). Además puede inducir arteriosclerosis en las arterias espirales útero-placentarias, produciendo hipercoagulabilidad y posteriormente trombosis (Edison, 2007; Real, 2013;).

A pesar de lo descrito anteriormente y de los diversos estudios realizados, los niveles óptimos de colesterol en el embarazo no están bien definidos aún, pero se aceptan como valores normales en el embarazo entre 155 a 281 mg/dL. Así, el valor medio obtenido en nuestro estudio, está dentro de la normalidad y coincide con lo encontrado por otros autores para poblaciones de embarazadas de segundo y tercer trimestre (Edison, 2007).

En la tabla 7 podemos observar la variable colesterol agrupado por criterios de normalidad.

Tabla 7. Colesterol agrupado según los criterios de normalidad.

Colesterol (mg/dL)	% de mujeres
< 156	7,47
156-261	79,9
> 261	12,63

En nuestra muestra, hemos encontrado que el 12,63 % de las mujeres presentaban hipercolesterolemia y un 7,47 % tenían hipocolesterolemia. Este análisis es importante porque nos indica la población que está en riesgo de presentar complicaciones materno-fetales por hipocolesterolemia o hipercolesterolemia materna, siendo necesario realizar un mayor control o seguimientos de estas mujeres, valorando la necesidad de instaurar tratamiento en alguna de ellas.

5.1.1.5. Ácido úrico sérico

Durante el embarazo se produce un aumento de la volemia y del gasto cardíaco, el flujo plasmático por los riñones aumenta en un 75 % y la filtración glomerular aumenta un 50 % respecto de las mujeres no embarazadas. Como resultado de esta mayor filtración glomerular, a partir del segundo trimestre, se produce una disminución de las concentraciones séricas de ácido úrico y creatinina.

En la preeclampsia se produce una disminución del filtrado glomerular y del flujo renal, ocasionando un aumento de los niveles séricos de creatinina y ácido úrico. Si la preeclampsia continúa, puede dar lugar a una disfunción renal que conduzca a una insuficiencia renal (Gómez Sosa, 2000).

El ácido úrico está considerado un marcador que permite predecir la severidad de la preeclampsia, del retardo en el crecimiento intrauterino, de la evolución del feto y de la mortalidad perinatal (Vílchez, 2009).

También está descrito que el ácido úrico refleja los eventos de hipoxia tisular. No obstante el incremento de los niveles plasmáticos de ácido úrico está ocasionado por el aumento de la degradación de las purinas, pero también es un indicador del deterioro de la función renal (Koopmans, 2009).

La hiperuricemia, ácido úrico mayor de 4,5 mg/dL, constituye el primer parámetro bioquímico que se modifica en las pacientes embarazadas con preeclampsia-eclampsia y es un parámetro de apoyo para establecer el diagnóstico de preeclampsia-eclampsia y diferenciarla de otras causas (Powers, 2006; Vázquez-Rodríguez, 2011).

Por todo lo descrito, debemos considerar que el nivel de ácido úrico sérico en las embarazadas constituye un parámetro de gran importancia.

La variable ácido úrico sérico es una variable cuantitativa continua. Los estadísticos descriptivos de la misma se representan en la tabla 3.

El ácido úrico presenta una media de $3,12 \pm 1,38$ mg/dL, con un rango de 5, con un mínimo de 1 mg/dL y un máximo de 7 mg/dL y no sigue una distribución normal ($p = 0,004$).

En la figura 13 se observa el histograma del ácido úrico

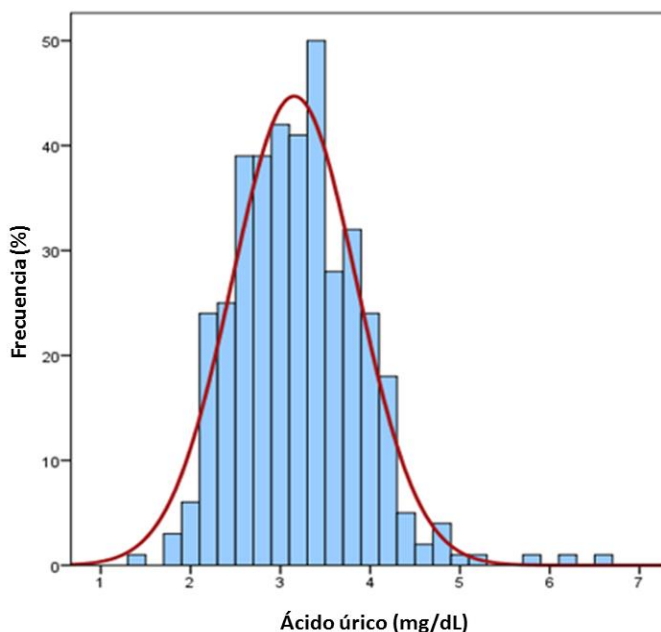


Figura 13. Histograma del ácido úrico

En una muestra de 388 gestantes, el valor medio fue de $3,12 \pm 1,38$ mg/dL

Los valores normales en embarazadas, entre 1,2 a 4,5 mg/dL, son inferiores a la población normal debido al aumento del flujo renal (Vílchez, 2009).

En nuestro estudio el valor medio obtenido de ácido úrico (3,12 mg/dL) está dentro de la normalidad, y coincide con lo descrito por otros autores (Vázquez-Rodríguez, 2011)

En la tabla 8 está representada la variable ácido úrico plasmática agrupadas según los criterios de normalidad

Tabla 8. Ácido úrico agrupado según los criterios de normalidad.

Ácido úrico (mg/dL)	% de las mujeres
1,20-4,50	97,16
>4,50	2,84

En nuestro estudio la mayoría de las mujeres gestantes están dentro de la normalidad, aunque hemos encontrado el 2,84% de mujeres con valores superiores a 4,5 mg/dL. Este grupo de mujeres presenta un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia que la población normal, siendo necesario un mayor seguimiento y control de estas gestantes.

5.1.1.6. Creatinina sérica

Como acabamos de ver, el embarazo ocasiona cambios anatómicos como fisiológicos en el sistema renal. La modificación más importante es la dilatación del sistema colector, cálices, pelvis renal y uréteres que suele persistir hasta el final del puerperio; esta modificación está descrito que es debida a la acción relajante de la progesterona sobre el músculo liso. Además, se ha observado que el riñón aumenta su tamaño y su peso por incremento del volumen intersticial y vascular.

También se ha descrito que durante el embarazo se ha descrito que se produce un incremento del flujo plasmático renal del 50 al 80 % en el segundo trimestre, disminuyendo al término de la gestación. Mientras que el índice de filtración glomerular aumenta del 30 al 50 % en el primer trimestre y se mantiene hasta la semana 36. La depuración de creatinina está aumentada, lo que origina una disminución de los valores de creatinina sérica durante la gestación, siendo sus valores normales inferiores a 0,8 mg/dL (Duran Alcaraz, 2006).

En la preeclampsia se produce una disminución del filtrado glomerular y del flujo renal, ocasionando un aumento de los niveles séricos de creatinina y ácido úrico. Si la preeclampsia continúa, puede dar lugar a una disfunción renal que conduzca a una insuficiencia renal (Gomez Sosa, 2000).

La variable creatinina sérica es una variable cuantitativa continua. Los parámetros estadísticos de la misma se visualizan en la tabla 3.

En nuestro estudio, la media de la creatinina sérica fue de $0,48 \pm 0,18$ mg/dL, con un rango de 0,58 mg/dL, con un mínimo

de 0,27 mg/dL y un máximo de 0,85 mg/dL y no sigue una distribución normal ($p = 0,007$).

En la figura 14 se observa el histograma para la creatinina.

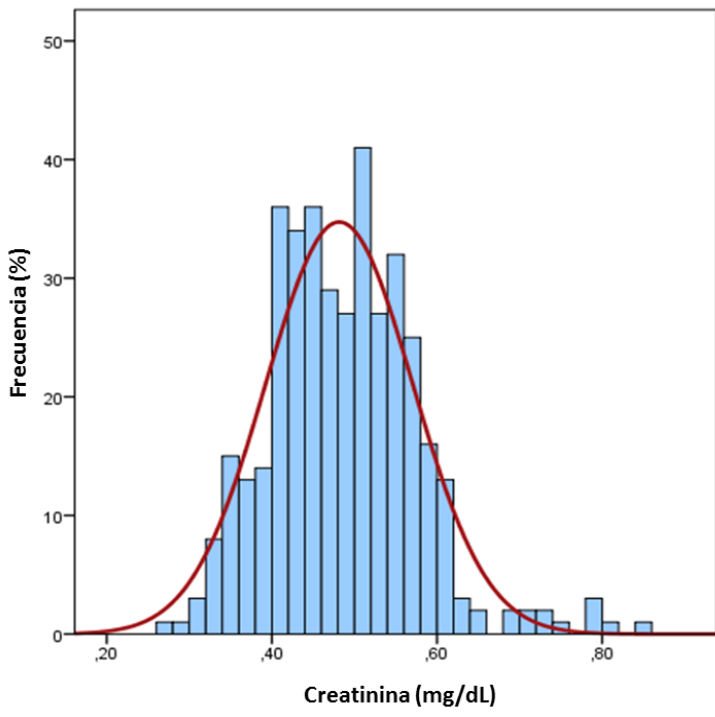


Figura 14. Histograma de la creatinina sérica

En una muestra de 388 gestantes, el valor medio fue de $0,48 \pm 0,18$ mg/dL

En la tabla 9 reflejamos los valores de creatinina de las gestantes en función de si tiene valores normales o no.

Tabla 9. Creatinina agrupado según los criterios de normalidad.

Creatinina (mg/dL)	% de las mujeres
< 0,8	99,48
>0,8	0,52

Los resultados obtenidos de creatinina en nuestro estudio están dentro de la normalidad, tal como han descrito otros autores (Rached de Paoli, 2002; Lain, 2005). En nuestro estudio hemos encontrado que un 0,52 % de mujeres embarazadas que presentan valores superiores a la normalidad. El conocimiento de este resultado es importante porque es la población que está en riesgo de desarrollar o desarrollando una complicación renal, siendo necesario realizar en este grupo un mayor control de su embarazo.

5.1.1.7. Proteínas totales séricas

En las embarazadas se produce una disminución progresiva de la concentración de proteínas totales desde etapas tempranas hasta el momento del parto. Esta disminución es debida a cambios fisiológicos producidos por la hemodilución propia del embarazo, a las necesidades crecientes de proteínas para satisfacer los requerimientos del feto y de la madre y a la proteinuria fisiológica que se produce en el embarazo.

La persistencia de la proteinuria en las embarazadas va a originar que se produzca una disminución mayor de los niveles séricos de proteínas totales.

La desnutrición materna es uno de los factores más importantes asociados a tener niños con bajo peso al nacer y crecimiento fetal retardado, ya que va a producir una mayor disminución de la concentración de las proteínas totales debido al catabolismo proteico aumentado para mantener el gasto energético. Por lo tanto, la determinación de proteínas totales nos va a permitir valorar el estado nutricional de la gestante (Rached de Paoli, 2002).

La variable proteínas totales séricas es una variable cuantitativa continua. Los parámetros estadísticos se observan en la tabla 3.

En nuestro estudio, esta variable no sigue una distribución normal ($p = 0,0001$) y presentaba una media de $6,33 \pm 0,98$ mg/dL, con un rango de 3,3 mg/dL, con un mínimo de 5,1 mg/dL y un máximo de 8,4 mg/dL.

En la figura 15 se observa el histograma de las proteínas

totales.

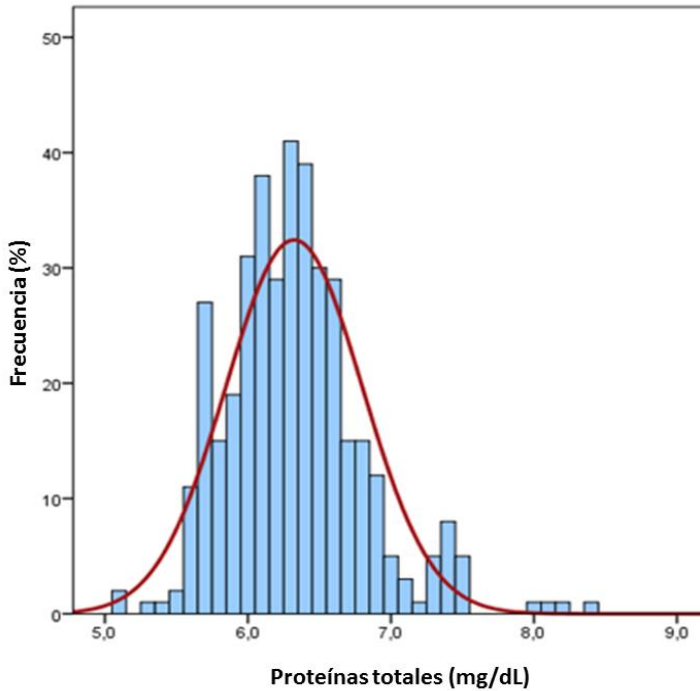


Figura 15. Histograma de las proteínas totales séricas

En una muestra de 388 gestantes, el valor medio fue de $6,33 \pm 0,98$ mg/dL

Los valores normales durante el embarazo están entre 6,0 a 8,4 g/dL, por lo que el valor medio de proteínas totales de nuestro estudio está dentro de la normalidad, tal como han descrito otros autores (Knight, 1994; Rached de Paoli, 2002)

En la tabla 10 se observa la variable proteínas totales, agrupada según los criterios de normalidad.

Tabla 10. Proteínas totales agrupadas según los criterios de normalidad.

Proteínas totales (g/dL)	% de las mujeres
< 6,0	16,50
> 6,0	83,50

En nuestro estudio hemos encontrado que el 16,50 % de las embarazadas presentaban valores de desnutrición. Esta cifra de mujeres embarazadas desnutridas es importante, dado los riesgos antes descritos.

La desnutrición materna se ha observado con mayor frecuencia en países subdesarrollados o en vías de desarrollo. Mientras que en los países desarrollados, no es habitual la desnutrición materna proteica, sino la desnutrición selectiva de micronutrientes (yodo, hierro, magnesio, zinc, vitaminas, etc) (López Rodríguez, 2010), aunque en los últimos años debido a la crisis económica, distintos organismos (Unicef, Caritas) están alertando sobre el aumento de la desnutrición infantil y en adolescentes en nuestro país (González-Bueno, 2014; Leahy, 2014), lo que también puede explicar este alto porcentaje de gestantes desnutridas.

Una de posibles causas que justifiquen esta elevada desnutrición puede ser la inmigración de mujeres de otras nacionalidades, debido a sus hábitos alimentarios y/o sociales, por este motivo vamos a observar el porcentaje de mujeres de otras nacionalidades desnutridas o con proteínas inferiores a

6,0 g/dL. En la tabla 11 se muestra a las mujeres con proteínas totales menor de 6,0 g/dL agrupadas según la nacionalidad.

Tabla 11. Mujeres con proteínas totales menor de 6,0 g/dL agrupadas según la nacionalidad.

Nacionalidad	Proteinas totales < 6,0 g/dL (%)	
	Si	No
Española	12,90	70,10
Otra nacionalidad	3,60	13,40
Total	16,50	83,50

En nuestro estudio observamos que el porcentaje de mujeres desnutridas no se debe a las mujeres de otras nacionalidades.

5.1.2. Otras variables recogidas en la mujer gestante

5.1.2.1 Nacionalidad

Uno de los factores de riesgo para la diabetes gestacional es el origen étnico. Se ha descrito que existen ciertas etnias con una alta prevalencia de diabetes mellitus (hispano-mexicanos, asiáticos, afroamericanos, isleños del Pacífico, entre otros) (Hedderon, 2008; American Diabetes Association, 2012). Por ello es importante conocer la etnia de la madre, sin embargo no disponemos de estos datos en la historia clínica del paciente del Servicio Andaluz de Salud.

Una variable que sí está recogida en la historia de salud digital de Andalucía es la raza, aunque el programa solo permite registrar 4 tipos de razas (blanca, negra, amarilla y otros), siendo esta recogida muy limitada para poder conocer adecuadamente la etnia a la cual pertenece la embarazada. Debido a estas limitaciones, decidimos recoger la nacionalidad, que es una variable que está recogida adecuadamente en la historia de salud digital de Andalucía de la paciente, aun siendo consciente, de que nacionalidad y etnia, no van parejos.

La nacionalidad es una variable cualitativa politómica que reflejamos en la tabla 12. Del resto de nacionalidades destacan Rumanía y Marruecos, con un 4,4 % y 4,1 % respectivamente, encontrando 1 o 2 mujeres en la mayoría de ellas y probablemente de etnias muy diferentes.

Tabla 12. Nacionalidad de las mujeres del estudio.

Nacionalidad

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
España	326	84,0	84,0
Alemania	1	0,3	84,3
Argelia	1	0,3	84,5
Argentina	2	0,5	85,1
Bolivia	1	0,3	85,3
China	1	0,3	85,6
Colombia	2	0,5	86,1
Ecuador	2	0,5	86,6
Francia	1	0,3	86,9
Guinea Ecuatorial	1	0,3	87,1
Italia	1	0,3	87,4
Lituania	2	0,5	87,9
Marruecos	16	4,1	92,0
Islas Mauricio	2	0,5	92,5
Paraguay	1	0,3	92,8
Perú	2	0,5	93,3
Polonia	5	1,3	94,6
Portugal	2	0,5	95,1
Rumania	17	4,4	99,5
Ucrania	2	0,5	100,0
Total	388	100,0	

En nuestro estudio hemos encontrado 21 nacionalidades distintas, siendo 326 españolas (80 %) y 62 mujeres de otras nacionalidades. Esto puede ocasionar que cometamos un sesgo o error en las conclusiones o que saquemos conclusiones con muy poca potencia estadística. Para la estadística diferencial, vamos a eliminar las mujeres que tenían una nacionalidad distinta a la española porque no podemos saber la etnia a la cual pertenecen.

5.1.2.2. Centro de salud de procedencia

En nuestro estudio se ha recogido la variable centro de salud de procedencia para ver si existía un mayor prevalencia de diabetes gestacional en algún centro de salud, debido a que reciba una mayor presión migratoria de las etnias donde la prevalencia de diabetes mellitus es mayor o exista en la población que atienda una mayor proporción de diabetes mellitus frente a otras poblaciones de nuestro entorno (Hedderson MM, 2008; American Diabetes Association, 2012).

La variable centro de salud de procedencia es una variable cualitativa politómica. Las muestras de las mujeres proceden de los distintos centros de salud del área de influencia del área de gestión sanitaria del Complejo Hospitalario de Huelva.

En la tabla 13 se ve la distribución geográfica de las distintas muestras.

Tabla 13. Centro de salud de procedencia de las mujeres del estudio.

Centro de salud	Frecuencia	Porcentaje
Aljaraque	14	3,6
Almonte	11	2,8
Alosno	2	0,5
Ayamonte	20	5,2
Bellavista	3	0,8
Bollullos par del Condado	15	3,9
Bonares	7	1,8
Cartaya	11	2,8
Corrales	6	1,5
El Almendro	1	0,3
El Granado	1	0,3
Gibraleón	5	1,3
Huelva Adoratrices	28	7,2
Huelva Centro	23	5,9
Huelva Isla Chica	1	0,3
Huelva Molino de la Vega	19	4,9
Huelva Orden	18	4,6
Huelva Rosales	21	5,4
Huelva Torrejón	18	4,6
Isla Cristina	7	1,8
La Palma del Condado	13	3,4
Lepe	34	8,8
Lucena del Puerto	9	2,3
Mazagón	4	1
Moguer	20	5,2
Palos de la Frontera	17	4,4
Paterna del Campo	4	1
Puebla de Guzmán	1	0,3
Punta Umbría	10	2,6
Rociana del Condado	12	3,1
San Bartolomé de la Torre	6	1,5
San Juan del Puerto	16	4,1
Tharsis	1	0,3
Trigueros	4	1
Villablanca	1	0,3
Villablanca de Alcor	1	0,3
Villanueva de los Castillejos	2	0,5
Villarrasa	1	0,3
Virgen de la Cinta	1	0,3
Total	388	100

Los centros de salud que aportaron más mujeres al estudio fueron los centros de Salud de Lepe, Adoratrices, Huelva Centro, Huelva Rosales y Ayamonte. Como hemos observado los centros que atienden a mayor población joven son los que más mujeres aportaron al estudio, pero para poder sacar conclusiones, hay que realizar una comparación con respecto a la diabetes gestacional. Este estudio se realizará en el análisis diferencial de las pruebas.

5.1.2.3. Diabetes gestacional

La variable diabetes gestacional es la principal variable de nuestro estudio, es la que nos va a permitir sacar las conclusiones más importantes y calcular entre otras cosas, la prevalencia de la enfermedad en nuestro medio.

La variable diabetes gestacional es una variable cualitativa dicotómica. En la tabla 14 se observa el porcentaje de mujeres que fueron diagnosticadas de diabetes gestacional.

Tabla 14. Frecuencia de la Diabetes Gestacional.

Diabetes Gestacional	% de las mujeres
Negativo	82,47
Positivo	10,82
Desconocido	6,70

En nuestro estudio se ha encontrado que en el 6,7 % de las mujeres estudiadas no podemos saber si había sido diagnosticada o no una diabetes gestacional, por diferentes motivos: la mujer no continúa con el embarazo por aborto (aborto espontáneo, malformaciones, síndrome de Down, entre otros motivos); la mujer no acude a la consulta del médico o enfermera y no se le pudo hacer la prueba correspondiente; el parto no se realizó en ninguno de los hospitales de nuestra área sanitaria; o la mujer se negó a realizarse la prueba de

confirmación (6 mujeres se negaron a realizarse la prueba de confirmación). Todas estas mujeres fueron eliminadas de la muestra y consideradas como muestras perdidas.

Un 10,82 % de mujeres presentaron diabetes gestacional con respecto al total de la muestra. Eliminando estas 26 mujeres perdidas, nos encontramos con una muestra de 362 gestantes y una prevalencia de diabetes gestacional de 11,60 %.

La prevalencia hallada es mayor de lo esperado, ya que en nuestro entorno (Área Mediterránea) oscila entre el 7-9 % (Lombardo, 2003; Ricart, 2005), aunque coincide con lo descrito por otros estudios (Flores, 2013; Mitanchez, 2014). Este aumento se debe a la epidemia de obesidad y de diabetes mellitus tipo 2 que afecta a la población y a la edad avanzada de las mujeres embarazadas (Flores, 2013).

Para realizar la estadística diferencial, vamos a eliminar las mujeres que no pudimos saber si fueron diagnosticadas o no de diabetes gestacional y también aquellas que anteriormente eliminamos. Así que la estadística diferencial de nuestro estudio fue realizada en una muestra de 326 mujeres gestantes de nacionalidad española.

5.1.2.4. Presencia de *Streptococcus agalactiae* en las madres

La presencia de *Streptococcus agalactiae* es causa importante de sepsis en neonatos y niños menores de 3 meses. En embarazadas produce infección y aumenta el riesgo de aborto espontáneo, rotura prematura de membranas y endometritis (Hernáiz, 2004).

Entre el 40 y el 70 % de las gestantes colonizadas por *Streptococcus agalactiae* transmite el microorganismo a sus recién nacidos durante el parto, y se desarrolla una infección neonatal en el 1 al 2 % de los recién nacidos colonizados.

Las tasas de colonización en gestantes oscilan entre el 5 y el 35 %, esta variación depende de la población en estudio, del grupo étnico y de los medios y técnicas de cultivo utilizados. En España se ha descrito que oscila entre el 11 y el 13 % de las gestantes (Tamariz Ortiz, 2004).

La variable presencia de *Streptococcus agalactiae* es una variable cualitativa politómica. En la tabla 15 se observa los resultados obtenidos de la variable.

Tabla 15. Presencia de *Streptococcus agalactiae* en las mujeres del estudio.

<i>Streptococcus agalactiae</i>	% de las mujeres
Positivo	12,89
Negativo	70,36
Desconocido	16,75

Un hallazgo de un 16 % de mujeres donde no sabemos los resultados, es preocupante, ya que es una prueba obligatoria en el seguimiento de las mujeres embarazadas. Creemos que no es que no se haya realizado, sino que los resultados no han llegado a su destino por diferentes motivos (mala identificación, error en el nombre de las mujeres, error en el número de historia, etc).

El 12,89 % de presencia de *Streptococcus agalactiae* es similar al porcentaje descrito para la población española por otros autores (Alsina-Manrique, 2006; Ramos, 2009).

5.1.2.5. Complicaciones en la mujer embarazada

En esta variable fue recogida las complicaciones, distintas a la diabetes gestacional, que se presentaron durante el embarazo en las 362 mujeres en las que fue completado el estudio. La variable complicaciones en la mujer embarazada es una variable cualitativa.

En la figura 16 se refleja las complicaciones observadas.

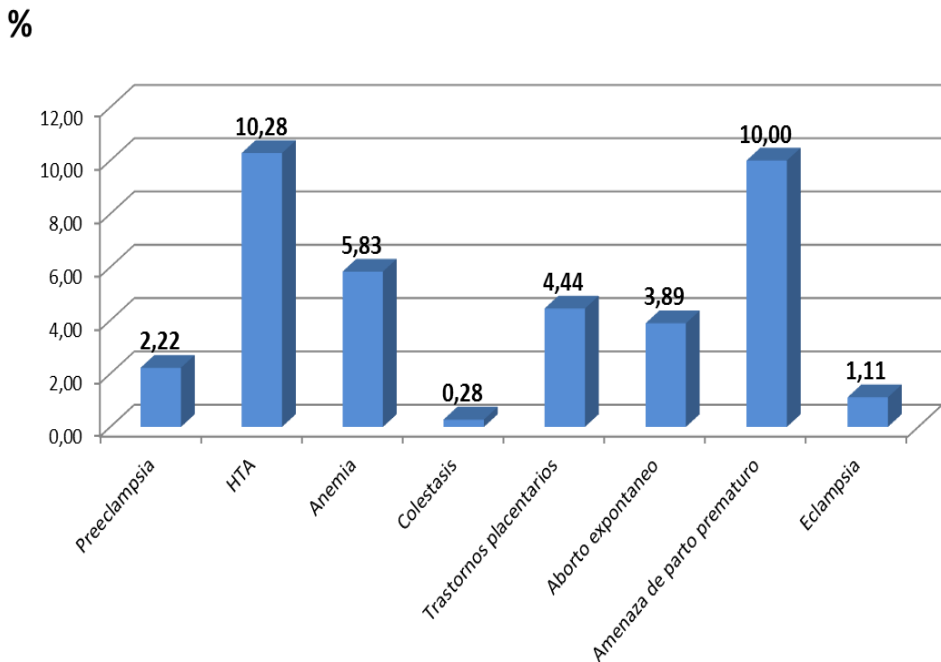


Figura 16. Complicaciones en el embarazo

En una muestra de 362 mujeres

Como vemos, la complicación más frecuente ha sido la presencia de hipertensión, y la amenaza de parto prematuro. El porcentaje de mujeres que presentaron complicaciones en el embarazo fue del 38,06 %, este porcentaje es similar al descrito

por otros autores y la complicaciones más frecuentes fueron también las descritas por esos autores (Ronzón-Fernández, 2006; European Perinatal Health Report, 2013).

5.1.2.6. Presentación fetal en el momento del parto

La presentación fetal en el momento del parto es uno de los factores que va a condicionar que se tenga que realizar la cesárea o no (Trujillo, 2002).

Está descrito que la diabetes gestacional aumenta las cesáreas debido al aumento del tamaño del feto (Langer, 2005), por lo que es importante su estudio.

En nuestro trabajo, la variable presentación fetal en el momento del parto, fue recogida en todas aquellas mujeres que completaron el estudio, eliminando aquellas que no lo completaron.

La variable presentación fetal feto es una variable cualitativa politómica, cuyas variaciones y su frecuencia para las gestantes de nuestro estudio se recoge en la tabla 16.

Tabla 16. Presentación fetal en el momento del parto.

Presentación fetal	%
Cefálica vértice	96,4
Podálica	2,11
Cefálica de frente	0,81
Situación Transversa	0,78

La mayoría de ellos (96,40 %) presentaba una presentación adecuada, cefálica vértice; siendo después la más frecuente la presentación podálica con 2,11 % de los partos.

5.1.2.7. Tipo de parto

Las cesáreas representan un riesgo de morbi-mortalidad para la madre de 3 a 30 veces mayor en comparación con el nacimiento por vía vaginal, así como un mayor impacto económico. La cesárea se asocia con un incremento en el riesgo de complicaciones como hemorragia, la necesidad de transfusión, infección, lesión de la vejiga e intestino, y trombosis venosa profunda de miembros inferiores (Arencibia, 2002).

Como hemos descrito anteriormente, la diabetes gestacional aumenta las cesáreas debido al aumento del tamaño del feto. (Langer, 2005).

La variable tipo de parto es una variable cualitativa politómica. Se recogen los tipos de parto. En la tabla 17 se observan los tipos de parto presentados.

Tabla 17. Tipos de parto.

Tipos de parto	%
Vaginal	65,28
Cesárea	24,26
Aborto	10,46

Como se ve en la tabla, la mayor parte de los partos fue por vía vaginal (65,28 %), aunque hay un porcentaje importante de cesáreas (24,26 %). El porcentaje de cesáreas es similar a la media española (25,01%) (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2011).

Vemos que existe un porcentaje alto de aborto (10,46 %). Este porcentaje es algo inferior a la media española (12,01%) (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014).

En el término aborto se incluyen los abortos que ocurren de forma espontánea, así como la interrupción voluntaria del embarazo. En la interrupción voluntaria del embarazo (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014) se recoge los supuestos legales de la Ley Orgánica 2/2010 de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo:

1. A petición de la mujer.
2. Causas médicas:
 - a) Grave riesgo para la vida o la salud de la embarazada.
 - b) Riesgo de graves anomalías en el feto.
 - c) Anomalías fetales incompatibles con la vida o enfermedad extremadamente grave e incurable.

En nuestro estudio, descartamos aquellas mujeres que no completaron el embarazo por la cualquier causa incluyendo el aborto.

5.1.2.8. Número de niños por embarazo

Lógicamente, el embarazo múltiple presenta mayores complicaciones tanto para la madre como para el feto. A medida que aumenta el número de fetos, aumenta el riesgo de complicaciones en los recién nacidos (Cunningham, 2001).

Debido a esto, en los estudios de complicaciones durante el embarazo hay que descartar que exista un aumento de los embarazos múltiples que pudieran justificar un aumento de las complicaciones en los recién nacidos.

La variable Embarazo gemelar es una variable cuantitativa discreta u ordinal. En la tabla 18 vemos la frecuencia de embarazos gemelares y el número de niños por embarazo.

Tabla 18. Número de fetos por parto.

Número de niños	%
1	96,40
2	3,60

En nuestro estudio se encontraron 13 embarazos gemelares (3,6 %), ninguno con más de 2 niños. Al haber un número tan bajo, podemos descartar que cualquier aumento de la frecuencia de las complicaciones en los recién nacidos sea debido a un aumento de los embarazos múltiples en la población del estudio.

5.1.3. Variables recogidas en el recién nacido

5.1.3.1. Peso de los recién nacidos

Se ha descrito que los niños de madres con diabetes gestacional suelen tener mayor peso al nacer que los niños de madres sin diabetes gestacional, estando relacionado el aumento del peso de los recién nacidos con el aumento de cesáreas y complicaciones en el recién nacido (Langer, 2005).

La variable peso de los recién nacidos es cuantitativa continua. Los parámetros estadísticos de la variable se observan en la tabla 19.

Tabla 19. Peso de los recién nacidos.

	Media	DS	Mediana	Mi	Ma	KS	p
Peso (gramos)	3140,08	621,43	3170	1025	5100	0.143	0,0001

DS: Desviación estándar. **Mi:** Mínimo. **Ma:** Máximo.

KS: Test de Kolgomorov-Smirnov con la corrección de significación de Lilliefords

El peso medio fue 3140,08 \pm 1241,86 gramos, con un máximo de 5100 gramos, un mínimo de 1025 gramos. El peso medio de los recién nacidos de nuestra muestra está dentro de los valores normales según describe el European Perinatal Health Report en el 2013.

En la figura 17 se observa el histograma de la variable peso de los recién nacidos.

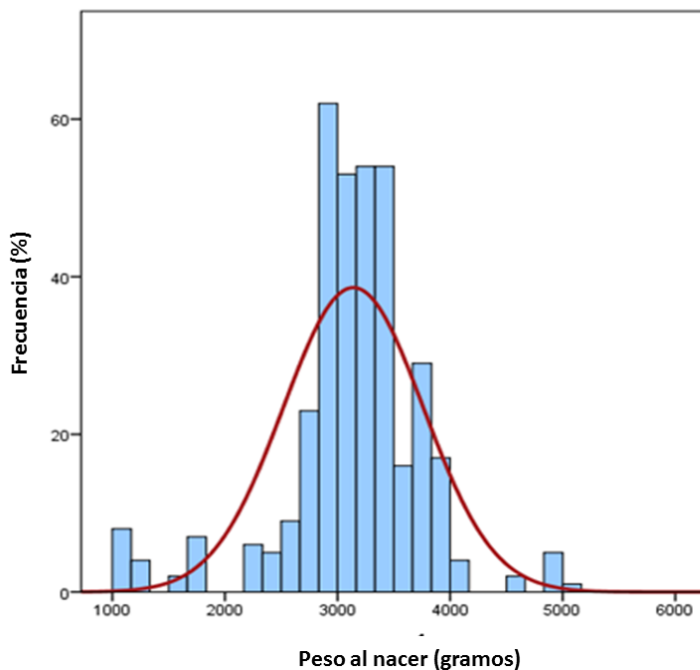


Figura 17. Histograma del peso de los recién nacidos

En una muestra de 362 recién nacidos, valor medio $3140,08 \pm 1241,86$ gramos

La variable no sigue una distribución normal, tal como nos indica el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov ajustado con la corrección de significación de Lilliefors ($p=0,0001$). Esto nos indica que para poder comparar esta variable con otras variables, tenemos que utilizar pruebas no paramétricas como la U de Mann-Whitney

Los recién nacidos con bajo peso (peso al nacer menor de 2500 gramos) presentan mayores complicaciones y mayor mortalidad que los recién nacidos con peso mayor o igual de 2500 gramos. El porcentaje de niños con bajo peso es un

indicador ampliamente usado para el manejo de la población de riesgo. El bajo peso al nacer está asociado con hipertensión, anomalías congénitas y está asociado con una mayor prevalencia de enfermedad cardiaca isquémica, obesidad, diabetes y síndrome metabólico en el adulto (European Perinatal Health Report, 2013).

En los últimos años se ha descrito que está aumentando el número de niños con bajo peso. En nuestro país, el 7,7 % de los recién nacidos presenta bajo peso y 1% presenta un peso inferior o igual a 1500 gramos (European Perinatal Health Report, 2013).

En la tabla 20 representamos el peso de los recién nacidos agrupado según los recién nacidos presentaron un peso elevado o macrosomia (> 4500 g), peso normal (4500-2500 g), bajo peso (1500-2500 g) o muy bajo peso (< 1500 g).

Tabla 20. Peso de los recién nacidos agrupado según criterios de normalidad.

Posición del feto	%
Macrosomia	2,48
Normal	87,85
Bajo peso	5,80
Muy bajo peso	3,87

Observamos que en nuestro estudio hubo un 9,67 % de recién nacidos con peso inferior a lo normal y un 3,87 % de niños con un peso inferior a 1500 gramos, siendo superior al descrito para la media de España en el 2013 (European Perinatal Health Report, 2013). Este aumento de recién nacidos con bajo peso está relacionado con el aumento, que hemos observado en nuestro estudio, de la desnutrición en las mujeres gestantes antes descrito.

5.1.3.3. Complicaciones de los recién nacidos

En nuestro estudio, la variable complicaciones de los recién nacidos, ha recogido todas las complicaciones que han presentado los recién nacidos en el momento del nacimiento o durante el parto. Es una variable cualitativa.

En la figura 18 se representa el porcentaje de complicaciones que han presentado los recién nacidos de las mujeres que han completado el embarazo en nuestro estudio.

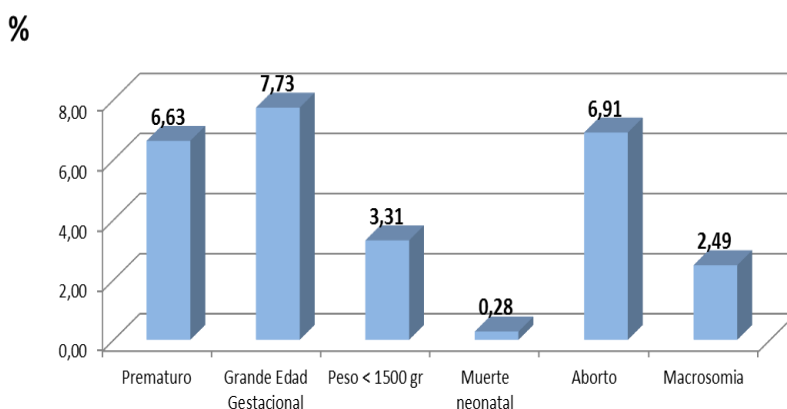


Figura 18. Complicaciones en el niño al nacer

Para una muestra de 362 recién nacidos

De esta forma hemos hallado que hubo complicaciones en los recién nacidos en 99 casos (27,35%). La principal complicación ha sido “grande para la edad gestacional” (7,73%), seguido de aborto (6,91%), pero dentro de este grupo están aquellas que abortaron por malformación, síndrome de Down, aborto espontáneo y todas aquellas mujeres, en que su embarazo

no llego a término, por cualquier motivo. Solamente en el 0,28% de los nacimientos, el recién nacido nació muerto o murió dentro de las primeras 24 horas del nacimiento, dato que coincide con las complicaciones en recién nacidos descritas para nuestro país (European Perinatal Health Report, 2013).

5.2. Estudio inferencial de las variables del estudio

A continuación, pasamos a comprobar si existe una relación directa entre las distintas variables del estudio con respecto a la variable diabetes gestacional.

Para realizar el estudio inferencial, hemos eliminado a aquellas mujeres que no tenían la nacionalidad española y a aquellas mujeres en las que no pudimos si tuvieron o no una diabetes gestacional.

Como las variables cuantitativas no siguen una distribución normal, hemos empleado pruebas estadísticas no paramétricas para comprobar si existe relación o no.

5.2.1. Variables de nuestro estudio con significación estadística

En nuestro estudio solamente hemos encontrado tres variables que presentaban una asociación directa con la diabetes gestacional con significación estadística, que son: la hemoglobina glicosilada, la glucosa plasmática a los 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhidra y el test de O'sullivan.

5.2.1.1. Diabetes gestacional y hemoglobina glicosilada

Queremos comprobar si existe una relación entre los niveles sanguíneos de hemoglobina glicosilada de la embarazada y ser diagnosticada de una diabetes gestacional. Consideramos como variable independiente los niveles sanguíneos de hemoglobina glicosilada de la embarazada y como variable dependiente la variable diagnóstico de diabetes gestacional.

Anteriormente en nuestro estudio hemos hallado que la hemoglobina glicosilada no sigue una distribución normal, por lo hemos aplicado el test no paramétrico U de Mann-Whitney. En la tabla 21 vemos los resultados obtenidos.

Tabla 21. Test de U de Mann-Whitney de diabetes gestacional y Hemoglobina glicosilada.

Rangos

	DG	n	Rango promedio	Suma de rangos
HbA1C	negativo	286	147,25	39610,50
	Positivo	38	198,93	7360,50
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	HBA1C
U de Mann-Whitney	3295,500
W de Wilcoxon	39610,500
Z	-3,355
Sig. asintótica (bilateral)	0,001

DG: Diabetes gestacional. **n:** Tamaño muestral.

HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

Sig.: Significación estadística

El test nos muestra que existe relación directa entre la hemoglobina glicosilada de la embarazada y la presencia de diabetes gestacional ($p=0,001$). El test nos indica que las embarazadas con diabetes gestacional (mediana 5,30 %) tienen niveles de hemoglobina glicosilada superiores a las que no tienen diabetes gestacional (mediana 5,20 %). Este hallazgo coincide con lo descrito por otros autores (Kim, 2011; Donovan, 2014; Soule, 2014), ya que los niveles de hemoglobina glicosilada están relacionados con los niveles de glucemia plasmática y las embarazadas diabéticas tienen niveles de glucemia plasmática mucho más elevados.

La relación entre ambas variables nos permite hacer un estudio de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para ver si existe un punto de corte que clasifique correctamente a este grupo mujeres. El resultado de la curva ROC lo vemos en la figura 19 y en la tabla 22.

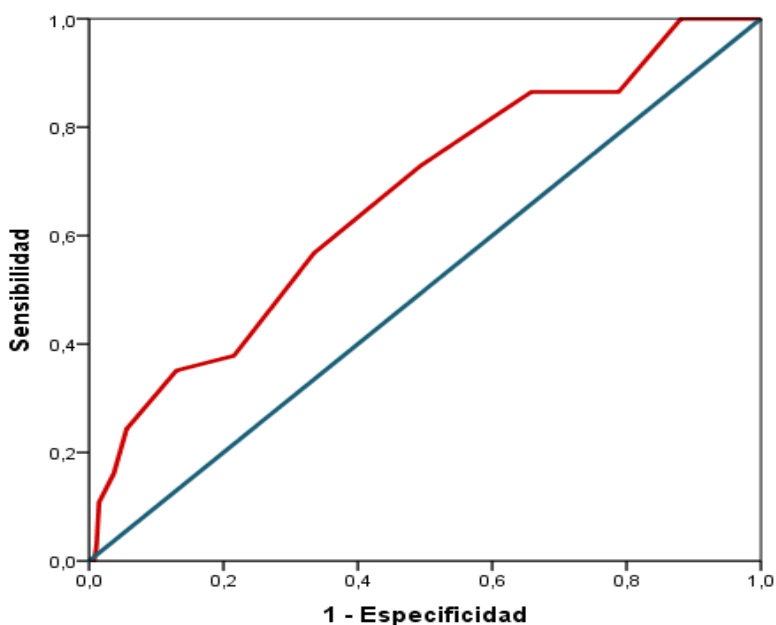


Figura 19. Curva ROC de diabetes gestacional y hemoglobina glicosilada.

En una muestra de 324 mujeres

Tabla 22. Área bajo la curva y puntos de coordenadas de la curva ROC diabetes gestacional frente a hemoglobina glicosilada.

Variable	Hemoglobina glicosilada
Variable de clasificacion	Diabetes gestacional

Tamaño muestral	324
Positivo	38
Negativo	286

Area bajo la curva	0,669
Error estándar	0,0479
Intervalo de confianza (95%)	0,613 a 0,721
Z	3,529
p	0,0004

Coordenadas de la curva

Variable(s) de resultado de prueba: Hemoglobina glicosilada

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
3,5	1	1
4,55	1	0,996
4,65	1	0,978
4,75	1	0,937
4,85	1	0,881
4,95	0,865	0,788
5,05	0,865	0,658
5,15	0,73	0,494
5,25	0,568	0,335
5,35	0,378	0,216
5,45	0,351	0,13
5,55	0,243	0,056
5,65	0,162	0,037
5,75	0,108	0,015
5,85	0,027	0,011
5,95	0	0
7	0	0

El área bajo la curva obtenido (0,669) nos indica que la hemoglobina glicosilada no clasifica correctamente a las mujeres como diabéticas gestacionales, lo cual apoyan los estudios de Kim y cols en el 2011 y de Herman y cols. en el, 2007, pero sí puede ser utilizada como parámetro complementario, que nos permita disminuir el número de mujeres que tienen que hacerse la prueba de confirmación de la diabetes gestacional.

Empleando los hallazgos encontrados en nuestro estudio, podemos concluir que todas las mujeres que presentan una hemoglobina glicosilada inferior o igual 4,85 % no tienen que hacerse la prueba de confirmación, ya que no son, ni serán diabéticas g durante el embarazo. Debido a que con este punto de corte, la prueba tiene una sensibilidad del 100 %, es decir, no presenta falsos negativos, luego ninguna mujer con diabetes gestacional podría una hemoglobina glicosilada igual o inferior a ese valor de corte.

Además, también podemos concluir que todas aquellas mujeres que presentan un nivel de hemoglobina glicosilada igual o superior a 5,95 % no requieren realizarse la prueba de confirmación porque son diabéticas. Ya que con este punto de corte, la hemoglobina glicosilada presenta una especificidad del 100 %, no tiene falsos positivos, luego ninguna mujer sin diabetes gestacional presenta niveles de hemoglobina glicosilada igual o superiores a 5,95 %. Este valor obtenido de hemoglobina glicosilada coincide con lo descrito por Hughes (Hughes, 2014).

El motivo por el cual no se puede establecer un punto de corte óptimo que clasifique correctamente a la mujer con diabetes gestacional a partir de los niveles de hemoglobina

glicosilada es probablemente debido a la resistencia fisiológica que presentan las mujeres gestantes por el embarazo, que provoca que los niveles de glucosa plasmáticos sean mayores en las mujeres gestantes que en las mujeres no gestantes. Esto provoca que los niveles de hemoglobina glicosilada sean superiores en las mujeres embarazadas respecto a las mujeres no embarazadas, debido a la relación directa que hay entre la hemoglobina glicosilada y los niveles de glucemia plasmática, tal como se ha explicado anteriormente en la introducción de esta tesis.

5.2.1.2. Diabetes gestacional respectode la glucemia plasmática a los 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhídrica

La glucemia plasmática a los 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhídrica (test de O'sullivan) es la prueba de cribado de diabetes gestacional recomendada por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (GEDE, 2006).

Queremos comprobar si existe una relación directa entre los niveles plasmáticos de glucemia a los 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhídrica y ser diagnosticada de una diabetes gestacional. Consideramos como variable independiente los niveles plasmáticos de glucosa a los 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhídrica y como Variable dependiente la variable diagnóstico de diabetes gestacional.

Anteriormente en nuestro estudio hemos hallado que la glucemia plasmática a los 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa sigue una distribución normal, por lo que hemos aplicado el test paramétrico "t de Student" para muestras independientes. En la tabla 23 vemos los resultados obtenidos.

Tabla 23. Test t de Student de glucemia plasmática a los 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhidra frente a diabetes gestacional.

Estadísticas de grupo

	Diabetes	n	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
GOS	negativo	286	126,48	25,398	1,549
	Positivo	38	179,18	19,393	3,188

DG: Diabetes gestacional.

n: Tamaño muestral.

GOS: Glucemia plasmática a los 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhidra.

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene		t de Student					
	F	Significación	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia medias	95% de intervalo de confianza	
							Inferior	Superior
GOS	3,08	0,08	-12,135	323	0,0001	-52,691	-61,235	-44,147

gl: Grado de libertad. **Sig.:** Significación estadística.

El test nos muestra que existe relación directa entre la glucemia plasmática a los 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhidra y la presencia de diabetes gestacional ($p=0,0001$). El test nos indica que las embarazadas con diabetes gestacional (media $179,18 \pm 19,39$ mg/dL) tienen niveles de glucemia a los 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhidra superiores a las que no tienen diabetes gestacional (media $126,48 \pm 25,40$ mg/dL). Este

hallazgo también está apoyado con lo descrito en la literatura por otros autores (Kim, 2011, Donovan, 2013, Donovan, 2014), y nos permite hacer un estudio de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para ver si existe un punto de corte que clasifique adecuadamente a las mujeres con diabetes gestacional y sin diabetes gestacional. El resultado de la curva ROC lo vemos en la figura 20 y tabla 24.

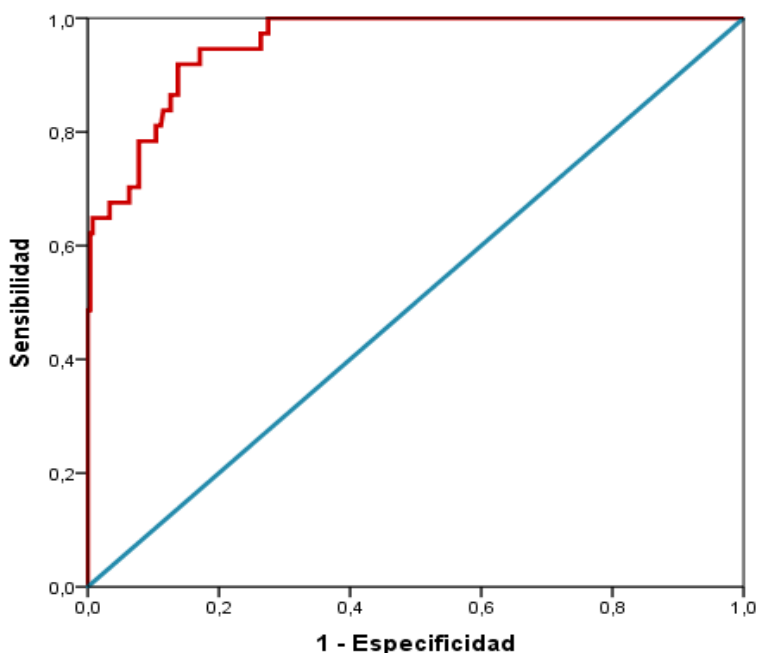


Figura 20. Curva ROC de glucemia tras 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 g frente a diabetes gestacional.

En una muestra de 324 mujeres

Tabla 24. Área bajo la curva y puntos de coordenadas de la curva ROC glucemia plasmática a los 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 g frente a Diabetes gestacional.

Variable	Glucemia tras 60 minutos tras sobrecarga
Variable de clasificacion	Diabetes gestacional

Tamaño muestral	324
Positivo	38
Negativo	286

Area bajo la curva	0,954
Error estándar	0,0136
Intervalo de confianza (95%)	0,925 a 0,975
Z	22,376
P	< 0,0001

Coordenadas de la curva

Variable resultado de la prueba: Hemoglobina glicosilada

Positivo si es mayor	Sensibilidad	1 - Especificidad
65,4	1	1
100,55	1	0,829
116,45	1	0,651
120,25	1	0,595
130,8	1	0,442
140,3	1	0,342
140,8	1	0,338
141,2	1	0,335
144,2	0,973	0,275
160	0,784	0,086
175,05	0,622	0,007
181,9	0,514	0,004
185,15	0,486	0
190,05	0,405	0
200,5	0,081	0
201,5	0,054	0
226,4	0	0

En nuestro estudio, el test de O'sullivan con el punto de corte de 140 mg/dL ha presentado una sensibilidad del 100 %, pero con una especificidad del 65.8 % y un valor predictivo positivo del 64,72 % (valor predictivo negativo es el cociente entre los verdaderos positivos y el total de positivos por la prueba). En nuestro estudio podríamos elevar la especificidad de la prueba pero esto originaría que disminuyese la sensibilidad, aumentando los falsos negativos. Dicho aumento no estaría permitido debido a las graves consecuencias que tiene una diabetes gestacional que no sea detectada (Crowther, 2005).

El valor predictivo positivo de la prueba del test de O'sullivan encontrados en nuestro estudio coincide con lo descrito por otros autores (Perea-Carrasco, 2002; Lombardo, 2003; Carrera, 2005).

El valor predictivo obtenido es bajo, lo que origina que se tengan que hacer muchas pruebas de confirmación de la diabetes gestacional innecesarias. Debido a este motivo, es por lo que se hace necesario hallar y establecer nuevos algoritmos que mejore la eficiencia del algoritmo diagnóstico actual para la diabetes gestacional.

Todas las pruebas de cribado están directamente relacionadas con la enfermedad que pretende medir. Para comprobarlo vamos a realizar el estudio estadístico. Como se trata de variables cualitativas, las dos son dicotómicas y estamos evaluando una prueba diagnóstica, utilizamos el test estadístico de razón de verosimilitudes. Los resultados de este test se pueden ver en la tabla 25.

Tabla 25. Test Chi cuadrado del test de O'sullivan frente a la diabetes gestacional.

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	56,982	1	0,000		
Corrección de continuidad	54,336	1	0,000		
Razón de verosimilitud	70,384	1	0,000		
Prueba exacta de Fisher				0,000	0,000
Asociación lineal por lineal	56,796	1	0,000		
N de casos válidos	324				

0 valores observados (0,0%) con un recuento menor que 5.

gl: Grado de libertad. **Sig.:** Significación estadística.

Con los resultados obtenidos en nuestro estudio, se ha comprobado que existe una relación entre el test de O'sullivan con la diabetes gestacional.

5.2.1.3. Hemoglobina glicosilada y complicaciones en la mujer embarazada

Algunos autores consideran que los niveles de hemoglobina glicosilada son un factor de riesgo independiente de “presentar complicaciones en la mujer gestante”. (HAPO, 2008; Lynn, 2013; Hughes, 2014)

Queremos comprobar si existe una relación entre los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada y presentar complicaciones en la mujer gestante.

Anteriormente en nuestro estudio hemos hallado que la hemoglobina glicosilada plasmática no sigue una distribución normal.

Para nuestra población de estudio, la variable complicaciones en el embarazo no es una variable cualitativa politómica, ya que puede existir una mujer que presente más de una complicación al mismo tiempo. Debido a este motivo, es por lo que vamos a crear ocho nuevas variables cualitativas, una por cada complicación descrita para la gestante y haremos el estudio estadístico de estas variables. Las variables a crear son preeclampsia, hipertensión, anemia, colestasis, trastornos placentarios, aborto espontáneo, amenaza de parto prematuro y eclampsia. Todas estas variables son cualitativas dicotómicas y la variable hemoglobina glicosilada es una variable cuantitativa, empleamos el test estadístico U de Mann-Whitney. Los resultados obtenidos del test se pueden ver en las tablas 26 a 33.

Tabla 26. Test U de Mann-Whitney de la Preeclampsia frente a la hemoglobina glicosilada.

Rangos

	Preeclampsia	n	Rango promedio	Suma de rangos
HBA1C	No	317	151,39	44961,50
	Si	7	158,30	791,50
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	HBA1C
U de Mann-Whitney	708,500
W de Wilcoxon	44961,500
Z	-0,177
Sig. asintótica (bilateral)	0,860

n: Tamaño muestral.

HBA1C: Hemoglobina glicosilada.

Sig: Significación estadística.

Tabla 27. Test U de Mann-Whitney de la hipertensión arterial en la mujer gestante frente a la hemoglobina glicosilada.

Rangos

	Hipertensión	n	Rango promedio	Suma de rangos
HbA1C	No	306	151,08	43361,00
	Si	18	159,47	2392,00
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	HbA1C
U de Mann-Whitney	2033,00
W de Wilcoxon	43361,00
Z	-0,365
Sig. asintótica (bilateral)	0,715

n: Tamaño muestral.

HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

Sig.: Significación estadística.

Tabla 28. Test U de Mann-Whitney de la anemia en la mujer gestante frente a la hemoglobina glicosilada.

Rangos

	Anemia	N	Rango promedio	Suma de rangos
HbA1C	No	306	151,08	43361,00
	Si	18	159,47	2392,00
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	HbA1C
U de Mann-Whitney	2033
W de Wilcoxon	43361
Z	-0,365
Sig. asintótica (bilateral)	0,715

n: Tamaño muestral.

HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

Sig.: Significación estadística.

Tabla 29. Test U de Mann-Whitney de la colestasis en la mujer gestante frente a la hemoglobina glicosilada.

Rangos

	Colestasis	N	Rango promedio	Suma de rangos
HbA1C	No	321	151,06	45470,50
	Si	3	282,50	282,50
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	HbA1C
U de Mann-Whitney	19,500
W de Wilcoxon	45470,500
Z	-1,513
Sig. asintótica (bilateral)	0,130

n: Tamaño muestral.

HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

Sig.: Significación estadística.

Tabla 30. Test U de Mann-Whitney de los trastornos placentarios en la mujer gestante frente a la hemoglobina glicosilada.

Rangos

	Trastornos placentarios	n	Rango promedio	Suma de rangos
HbA1C	No	305	150,69	43397,50
	Si	19	168,25	2355,50
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	HbA1C
U de Mann-Whitney	1781,500
W de Wilcoxon	43397,500
Z	-0,740
Sig. asintótica (bilateral)	0,459

n: Tamaño muestral.

HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

Sig.: Significación estadística.

Tabla 31. Test U de Mann-Whitney del aborto espontáneo frente a la hemoglobina glicosilada.

Rangos

	Aborto espontáneo	n	Rango promedio	Suma de rangos
HbA1C	No	309	151,60	43963,50
	Si	15	149,13	1789,50
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	HbA1C
U de Mann-Whitney	1711,500
W de Wilcoxon	1789,500
Z	-0,097
Sig. asintótica (bilateral)	0,923

n: Tamaño muestral.

HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

Sig.: Significación estadística.

Tabla 32. Test U de Mann-Whitney de la amenaza de parto prematuro frente a la hemoglobina glicosilada.

Rangos

	Amenaza de parto prematuro	n	Rango promedio	Suma de rangos
HbA1C	No	293	148,31	40933,00
	Si	31	185,38	4820,00
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	HbA1C
U de Mann-Whitney	2707,00
W de Wilcoxon	40933,00
Z	-2,084
Sig. asintótica (bilateral)	0,037

n: Tamaño muestral.

HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

Sig.: Significación estadística.

Tabla 33. Test U de Mann-Whitney de la eclampsia frente a la hemoglobina glicosilada.

Rangos

	Eclampsia	n	Rango promedio	Suma de rangos
HBA1C	No	320	151,06	45470,50
	Si	4	282,50	282,50
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	HBA1C
U de Mann-Whitney	19,500
W de Wilcoxon	4570,500
Z	-1,513
Sig. asintótica (bilateral)	0,130

n: Tamaño muestral.

HBA1C: Hemoglobina glicosilada.

Sig.: Significación estadística.

Solamente hemos encontrado asociación entre la amenaza de parto prematuro y los niveles de hemoglobina glicosilada, al igual que han descrito otros autores (HAPO, 2008; Lynn, 2013; Hughes, 2014). Sin embargo no hemos encontrado asociación entre la hemoglobina glicosilada y la preeclampsia, también en concordancia con dichos autores.

5.2.1.4. Hemoglobina glicosilada y complicaciones en el recién nacido

Algunos autores consideran que los niveles de hemoglobina glicosilada son un factor de riesgo de presentar complicaciones en el recién nacido (HAPO, 2008; Lynn, 2013; Hughes, 2014). Por lo tanto, vamos a comprobar si existe una relación directa entre ambas variables.

Anteriormente, en nuestro estudio, hemos hallado que la hemoglobina glicosilada plasmática no sigue una distribución normal. la variable complicaciones en el recién nacido no es una variable cualitativa politómica, ya que puede existir un recién nacido que presente más de una complicación al mismo tiempo. Debido a este motivo, vamos a crear ocho nuevas variables cualitativas, una por cada complicación descrita para el recién nacido y luego haremos el estudio estadístico de estas variables. Las variables a crear son prematuro, grande para la edad gestacional, peso < 1500 g, muerte neonatal, aborto y macrosomía. La variable muerte neonatal no la creamos, porque no tenemos ningún caso donde se haya producido esta situación clínica.

Todas las restantes variables son cualitativas dicotómicas y la variable hemoglobina glicosilada es una variable cuantitativa. Por lo que empleamos el test estadístico U de Mann-Whitney y los resultados obtenidos del test se pueden ver en las tablas 34 al 38.

Tabla 34. Test U de Mann-Whitney de la hemoglobina glicosilada y prematuro.

Rangos

	Prematuro	N	Rango promedio	Suma de rangos
HbA1C	No	311	154,46	45411,00
	Si	13	130,00	1560,00
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	HbA1C
U de Mann-Whitney	148,200
W de Wilcoxon	154,600
Z	-0,945
Sig. asintótica (bilateral)	0,345

n: Tamaño muestral.

HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

Sig.: Significación estadística.

Tabla35. Test U de Mann-Whitney de grande para la edad gestacional frente a la hemoglobina glicosilada.

Rangos

	Grande para la edad gestacional	n	Rango promedio	Suma de rangos
HbA1C	No	303	152,81	43856,00
	Si	21	163,95	3115,00
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	HbA1C
U de Mann-Whitney	2528,000
W de Wilcoxon	43856,000
Z	-0,535
Sig. asintótica (bilateral)	0,593

n: Tamaño muestral.

HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

Sig.: Significación estadística.

Tabla36. Test U de Mann-Whitney del peso < 1500 g frente a la hemoglobina glicosilada.

Rangos

	Peso < 1500	N	Rango promedio	Suma de rangos
HbA1C	No	301	153,24	45206,00
	Si	13	160,45	1765,00
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	HbA1C
U de Mann-Whitney	1546,00
W de Wilcoxon	45206,00
Z	-0,267
Sig. asintótica (bilateral)	0,789

n: Tamaño muestral.

HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

Sig.: Significación estadística.

Tabla37. Test U de Mann-Whitney del aborto frente a la hemoglobina glicosilada.

Rangos

	Aborto	N	Rango promedio	Suma de rangos
HbA1C	No	298	152,79	43086,00
	Si	26	161,88	3885,00
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	HbA1C
U de Mann-Whitney	3183,00
W de Wilcoxon	43086,00
Z	-0,486
Sig. asintótica (bilateral)	0,627

n: Tamaño muestral.

HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

Sig.: Significación estadística.

Tabla38. Test U de Mann-Whitney de la macrosomia frente a la hemoglobina glicosilada.

Rangos

	Macrosomia	N	Rango promedio	Suma de rangos
HBA1C	No	301	151,31	44635,00
	Si	13	212,36	2336,00
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	HBA1C
U de Mann-Whitney	975,00
W de Wilcoxon	44635,00
Z	-2,263
Sig. asintótica (bilateral)	0,024

n: Tamaño muestral.

HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

Sig.: Significación estadística.

Como resultado, solamente hemos encontrado asociación entre la presencia de macrosomía y los niveles de hemoglobina glicosilada, al igual que han descrito otros autores (HAPO, 2008; Lynn, 2013; Hughes, 2014).

Esta asociación entre la hemoglobina glicosilada y la macrosomía es debida a que la macrosomía es causada por el aumento de la glucosa plasmática disponible en el periodo fetal y como los niveles de hemoglobina glicosilada dependen de los niveles de glucemia plasmática, es normal que la macrosomía tenga una relación directa con la hemoglobina glicosilada, tal como han encontrado los autores anteriormente citados.

5.2.2. Variables de nuestro estudio sin significación estadística

El resto de variables estudiadas en nuestra población de estudio, no presentaron significación clínica.

Este hallazgo coincide con otros autores que también han encontrado que el tratamiento adecuado de las mujeres con diabetes gestacional es capaz de mejorar su control metabólico y el adecuado control metabólico hace que no existan diferencias entre las gestantes con diabetes gestacional y las gestantes sin diabetes gestacional (Langer, 2005; Poolsup, 2014).

Al no encontrar diferencias significativas, nos permite afirmar que las mujeres con diabetes gestacional de nuestro medio están adecuadamente tratadas y controladas.

5.2.2.1. Diabetes gestacional y edad

La edad materna es un factor de riesgo de la diabetes gestacional (Flores, 2013). En consecuencia, vamos a comprobar si existe una relación directa entre la edad de la madre y ser diagnosticada de diabetes gestacional, consideraremos como variable independiente la “edad de la embarazada” y como variable dependiente la variable “diabetes gestacional”.

Como se ha descrito anteriormente, la variable edad de la madre, no sigue una distribución normal, por lo que se aplicó el test no paramétrico U de Mann-Whitney y los resultados obtenidos que se muestran en la tabla 39.

Tabla 39. Test de U de Mann-Whitney de la edad de la madre frente a la diabetes gestacional.

Rangos

	DG	n	Rango promedio	Suma de rangos
EDAD	Negativo	285	151,64	40791,50
	Positivo	39	167,01	6179,50
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	EDAD
U de Mann-Whitney	4476,500
W de Wilcoxon	40791,500
Z	-0,993
Sig. asintótica (bilateral)	0,321

DG: Diabetes gestacional.-

n: Tamaño de la muestra.

Sig.: Significación estadística.

El test nos indica que no existe relación entre la edad de la embarazada y la presencia de diabetes gestacional. También nos muestra que los dos grupos estudiados son homogéneos con respecto a la edad (no presenta diferencias con respecto a la edad de la madre). Esto nos va a permitir establecer que las conclusiones obtenidas por este estudio, no van a ser debidas a la diferencia de edad entre un grupo u otro.

Como se ha explicado anteriormente, es importante conocer desde el punto de vista asistencial, si existen diferencias para la diabetes gestacional con respecto a los grupos de riesgo, mujeres embarazadas menores de 19 años y embarazadas mayores de 34 años.

La variable edad, agrupada por grupos de riesgo, es una variable ordinal y la variable diabetes gestacional es dicotómica. Como existen más del 5% de los valores con una frecuencia inferior a 5, emplearemos el test estadístico de Chi cuadrado de tendencia lineal, los resultados del test se describen en la tabla 40.

Tabla 40. Test de razón de verosimilitud entre la diabetes gestacional y la edad agrupada.

Recuento

		DG		Total
		negativo	Positivo	
Edad agrupada	Menor 19 años	2	1	3
	Entre 19 y 34 años	205	25	230
	Mayor de 34 años	80	11	91
Total		287	37	324

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1,313	2	0,519
Razón de verosimilitud	0,962	2	0,618
Asociación lineal por lineal	0,022	1	0,882
n de casos válidos	324		

2 valores observados (33,3%) con un recuento menor que 5.

DG: Diabetes gestacional.

n: Tamaño muestral.

Sig.: Significación estadística.

En nuestro estudio no se encuentra asociación entre tener una diabetes gestacional y estar en un determinado grupo de edad ($p=0,882$). Esto nos va a permitir establecer que las conclusiones obtenidas por este estudio, no van a ser afectadas por pertenecer las mujeres a un determinado grupo de edad.

5.2.2.2. Diabetes gestacional y colesterol sérico

El colesterol materno es un factor fundamental durante el periodo embrionario pero también durante el fetal, por lo que se necesita mantener unos niveles adecuados de colesterol para cubrir las necesidades del embrión y del feto (Burke, 2009).

En nuestro estudio, vamos a comprobar si existe una relación directa entre los niveles de colesterol sérico de la embarazada y ser diagnosticada de diabetes gestacional. Consideraremos como variable independiente el colesterol sérico de la embarazada (COL) y como variable dependiente la variable diagnóstico de diabetes gestacional (DG)

Como se ha descrito anteriormente en nuestro estudio, la variable colesterol sérico de la embarazada no sigue una distribución normal, por lo que se aplicó el test no paramétrico U de Mann-Whitney y los resultados obtenidos que se muestran en la tabla 41.

Test 41. Test de U de Mann-Whitney de diabetes gestacional y colesterol sérico

Rangos

	DG	n	Rango promedio	Suma de rangos
COL	Negativo	287	152,26	40958,50
	Positivo	37	158,51	5706,50
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	COL
U de Mann-Whitney	4643,50
W de Wilcoxon	40958,50
Z	-0,399
Sig. asintótica (bilateral)	0,690

DG: Diabetes gestacional.

COL: Colesterol sérico.

n: Tamaño de la muestra.

Sig.: Significación estadística.

El test nos muestra que no existe relación entre los niveles de colesterol sérico y tener diabetes gestacional ($p = 0,269$). Los niveles de colesterol entre los dos grupos estudiados no son diferentes, aunque la media de los niveles de colesterol sérico es mayor en las embarazadas con diabetes gestacional pero no hay significación estadística. En consecuencia, fisiológicamente sería adecuado pensar que las mujeres con diabetes gestacional tienen que presentar mayores niveles de colesterol, ya que su

control metabólico es peor y es más probable que tenga mayores niveles de colesterol sérico. Esto es debido a que el tratamiento adecuado de estas mujeres es capaz de mejorar su control metabólico y este adecuado control metabólico hace que no existan diferencias entre las gestantes con diabetes gestacional y las gestantes sin diabetes gestacional de nuestro estudio, lo que coincide con lo publicado por Langer y cols. en el 2005 y Poolsup y cols. en el 2014.

Distintos autores han descrito que niveles disminuidos de colesterol sérico de la mujer gestante, están asociados con aumento del crecimiento intrauterino y con malformaciones. Mientras que los niveles de colesterol sérico elevados, superiores a 261 mg/dL, induce arteriosclerosis de las arterias espirales úteroplacentarias, pudiendo originar una trombosis y un incremento del riesgo de tener una enfermedad cardiovascular, cuando el recién nacido sea adulto (Edison, 2007; Real, 2013).

Como se ha indicado anteriormente, es importante conocer si existen diferencias respecto a la diabetes gestacional en relación a los grupos de riesgo, mujeres embarazadas con colesterol sérico menor de 156 mg/dL y embarazadas con colesterol sérico mayor de 261 mg/dL.

La variable colesterol sérico, agrupada por grupos de riesgo, es una variable ordinal y la variable diabetes gestacional es dicotómica. Como existen cerca del 17 % de valores con una frecuencia inferior a 5, emplearemos el test estadístico Chi cuadrado de tendencia lineal, los resultados del test están descritos en la tabla 42.

Tabla 42. Test de razón de verosimilitud entre la diabetes gestacional y el colesterol agrupado.

Recuento

	DG		Total
	Negativo	Positivo	
Colesterol agrupado < 156	20	3	23
156-261	217	25	242
> 261	51	8	59
Total	270	36	324

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	0,343	2	0,842
Razón de verosimilitud	0,334	2	0,846
Asociación lineal por lineal	0,094	1	0,759
n de casos válidos	306		

1 valor observado (16,7%) con un recuento menor que 5.

DG: Diabetes gestacional. **n:** Tamaño de la muestra.

gl: Grado de libertad. **Sig.:** Significación estadística

En nuestro estudio no se encuentra asociación entre tener una diabetes gestacional y tener un determinado nivel de colesterol sérico ($p=0,846$). Lo que nos permite concluir que las mujeres de nuestro estudio con diabetes gestacional, fueron controladas y tratadas adecuadamente, y por este motivo no encontramos diferencias significativas, lo que coinciden con lo encontrado por otros autores (Langer 2005; Poolsup, 2014).

5.2.2.3. Diabetes gestacional y ácido úrico.

Como se ha dicho anteriormente, durante el embarazo se produce un aumento de la filtración glomerular respecto a las mujeres no embarazadas, como resultado, se produce una disminución de las concentraciones séricas de ácido úrico y creatinina.

El ácido úrico sérico de la gestante, está considerado un marcador que permite predecir la severidad de la preeclampsia, del retardo en el crecimiento intrauterino, de la evolución del feto y de la mortalidad perinatal (Vilchez, 2009). Por lo tanto, procedimos a comprobar si existe una relación directa entre los niveles de ácido úrico sérico de la embarazada y ser diagnosticada de diabetes gestacional. Consideremos como variable independiente los niveles de ácido úrico sérico de la gestante y como variable dependiente la variable diagnóstico de diabetes gestacional.

La variable colesterol sérico de la embarazada no sigue una distribución normal, por lo que se aplicó el test no paramétrico U de Mann-Whitney y los resultados obtenidos se muestran en la tabla 43.

Tabla 43. Test de U de Mann-Whitney entre diabetes gestacional y ácido úrico.

Rangos

	DG	n	Rango promedio	Suma de rangos
AU	Negativo	285	150,71	40540,00
	Positivo	39	173,81	6431,00
	Total	324		

Estadísticos de prueba

	AU
U de Mann-Whitney	4225,00
W de Wilcoxon	40540,00
Z	-1,491
Sig. asintótica (bilateral)	0,136

DG: Diabetes gestacional.

AU: Niveles de ácido úrico en la gestante.

n: Tamaño muestral.

gl: Grado de libertad.

El test nos indica que no existe diferencia entre ambas variables ($p = 0,136$). Los niveles de ácido úrico sérico entre los dos grupos no son diferentes aunque la media de los niveles de ácido úrico sérico sea mayor en las embarazadas con diabetes gestacional pero no hay significación estadística.

Fisiológicamente, sería lógico pensar que las mujeres con diabetes gestacional deben presentar mayores niveles de ácido úrico sérico, ya que su control metabólico es peor y es más probable que tenga mayores niveles de ácido úrico sérico. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las mujeres con diabetes

gestacional, debido a su peor control, tienen mayor riesgo de presentar una preeclampsia y/o eclampsia, que originaría una disminución del flujo renal, ocasionando que se produzca un aumento de los niveles de ácido úrico y creatinina sérica (Gómez Sosa, 2000).

Los resultados encontrados en nuestro estudio, coinciden con lo descrito por otros autores (Langer, 2005; Poolsup, 2014), por lo que no correlación entre ambas variables ha de ser debida al adecuado tratamiento y control de las mujeres gestantes con diabetes gestacional de nuestro estudio.

La hiperuricemia, ácido úrico mayor de 4,5 mg/dL, es un parámetro de apoyo para establecer el diagnóstico de preeclampsia-eclampsia y diferenciarla de otras causas (Powers, 2006; Vázquez-Rodríguez, 2011). Debido a esto, es importante conocer si en nuestro estudio, existe relación entre hiperuricemia y tener diabetes gestacional.

La variable hiperuricemia en la mujer gestante es una variable dicotómica y la variable diabetes gestacional es dicotómica. Como son dos variables cualitativas dicotómicas se podría utilizar la prueba Chi cuadrado de Pearson, pero no se puede emplear, ya que existen más del 5 % de valores con una frecuencia inferior a 5. Por lo que emplearemos la prueba de corrección de la continuidad de Yates, los resultados del test están descritos en la tabla 44.

Tabla 44. Prueba de corrección de la continuidad de Yates entre la diabetes gestacional y la hiperuricemia.

Recuento

		DG		Total
		Negativo	Positivo	
Hiperuricemia	No	280	34	314
	Si	7	3	10
Total		287	37	324

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	3,936	1	0,047	0,082	0,082
Corrección de continuidad	2,147	1	0,143		
Razón de verosimilitud	2,883	1	0,09		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	3,923	1	0,048		
n de casos válidos	324				

1 valor observado (25,0%) con un recuento menor que 5.

DG: Diabetes gestacional. **n:** Tamaño de la muestra.

Sig.: Significación estadística. **gl:** Grado de libertad.

En nuestro estudio no se encuentra asociación entre tener una diabetes gestacional y tener hiperuricemia ($p=0,143$). Por lo tanto, los resultados nos permiten concluir que las mujeres con diabetes gestacional fueron controladas y tratadas adecuadamente, tal como han descrito otros autores (Langer, 2005; Poolsup, 2014).

5.2.2.4. Diabetes gestacional y creatinina sérica

A partir del segundo trimestre de embarazo, debido al aumento de la filtración glomerular, se produce una disminución de las concentraciones séricas de ácido úrico y creatinina.

En nuestro estudio, vamos a comprobar si existe una relación entre los niveles de creatinina sérica de la embarazada y ser diagnosticada de diabetes gestacional. Consideraremos como variable independiente, los niveles de creatinina sérica de la embarazada y como variable dependiente la variable diagnóstico de diabetes gestacional.

Como hemos descrito anteriormente, la variable creatinina sérica de la embarazada no sigue una distribución normal, por lo que se aplicó el test no paramétrico U de Mann-Whitney y los resultados obtenidos que se muestran en la tabla 45.

Tabla 45. Test de U de Mann-Withney de diabetes gestacional y creatinina.

Rangos

	DG	n	Rango promedio	Suma de rangos
CREA	negativo	286	152,22	40946,50
	Positivo	38	162,82	6024,50
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	CREA
U de Mann-Whitney	4631,500
W de Wilcoxon	40946,500
Z	-0,684
Sig. asintótica (bilateral)	0,494

DG: Diabetes gestacional.

CREA: Creatinina sérica de la gestante.

n: Tamaño de la muestra.

Sig.: Significación estadística.

El test nos indica que no existe relación entre los niveles de creatinina sérica y tener diabetes gestacional ($p = 0,494$). Los niveles de creatinina sérica entre los dos grupos no son diferentes, aunque la media de los niveles de creatinina sérica es mayor en las embarazadas con diabetes gestacional, pero sin embargo no hay significación estadística.

Fisiológicamente, sería lógico pensar que las mujeres con diabetes gestacional deben presentar mayores niveles de creatina sérica, y por lo tanto, son más propensas a presentar preeclampsia, que origina una disminución del flujo renal, lo que origina un aumento de la creatinina sérica y del ácido úrico (Gomez Sosa, 2000).

Debido a esto, es importante conocer si en nuestro estudio, existe relación entre creatinina superior a 0,8 mg/dL y tener diabetes gestacional.

Una vez eliminadas las mujeres que podían confundir los resultados, no hemos encontrado ninguna mujer gestante con valores de creatinina sérica superior a 0,8 mg/dL. Este hallazgo nos impide realizar el estudio estadístico.

5.2.2.5. Diabetes gestacional y proteínas totales séricas

Como vimos en la introducción, en las embarazadas se produce una disminución progresiva de la concentración de proteínas totales desde etapas tempranas hasta el momento del parto. La persistencia de la proteinuria en las embarazadas va a originar que se produzca una disminución mayor de los niveles séricos de proteínas totales.

Fisiológicamente, sería lógico pensar que las mujeres con diabetes gestacional deben presentar mayores niveles de creatina sérica, por lo que son más propensas a presentar preeclampsia, que originaría una disminución del flujo renal, lo que provoca un aumento de la creatinina sérica y del ácido úrico (Gómez Sosa, 2000).

En nuestro estudio, vamos a comprobar si existe una relación entre los niveles séricos de proteínas totales de la embarazada y ser diagnosticada de diabetes gestacional. Consideraremos como variable independiente los niveles de proteínas séricas totales de la embarazada y como variable dependiente la variable diagnóstico de diabetes gestacional.

Como se ha descrito anteriormente, la variable niveles de proteínas totales séricas de la embarazada, no sigue una distribución normal, por lo que se aplicó el test no paramétrico U de Mann-Whitney y los resultados obtenidos que se muestran en la tabla 46.

Tabla 46. Test de U de Mann-Whitney de diabetes gestacional frente a proteínas totales.

Rangos				
	DG	N	Rango promedio	Suma de rangos
PT	Negativo	285	154,72	41619,50
	Positivo	39	144,64	5351,50
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	PT
U de Mann-Whitney	4648,500
W de Wilcoxon	5351,500
Z	-0,652
Sig. asintótica (bilateral)	0,514

DG: Diabetes gestacional.

n: Tamaño de la muestra.

PT: Proteínas séricas totales de la gestante.

Sig.: Significación estadística.

El test nos indica que no existe diferencia entre los niveles de proteínas totales séricas y tener diabetes gestacional ($p=0,514$). Los niveles de proteínas totales séricas entre los dos grupos son muy parecidos.

El hallazgo obtenido confirma que las mujeres con diabetes gestacional de nuestro estudio están adecuadamente tratadas y controladas.

La desnutrición materna es uno de los factores más importantes asociados a tener niños con bajo peso al nacer y crecimiento fetal retardado.

La determinación de proteínas totales nos va a permitir valorar el estado nutricional de la mujer (Rached de Paoli, 2002).

Se considera que existe desnutrición en una mujer gestante cuando, entre otros factores, nos encontramos una concentración de proteínas séricas inferior a 6,0 g/dL.

Debido a esto, es importante conocer si en nuestro estudio, existe relación entre desnutrición y tener diabetes gestacional.

La variable desnutrición en la mujer gestante es una variable dicotómica y la variable diabetes gestacional es dicotómica. Como existen menos del 5 % de valores con una frecuencia inferior a 5, emplearemos la prueba Chi cuadrado de Pearson, los resultados del test están descritos en la tabla 47.

Tabla 47. Test de Chi cuadrado de Pearson entre la diabetes gestacional y la desnutrición.

Recuento

		DG		Total
		negativo	Positivo	
Desnutrición	Si	78	9	87
	No	209	28	237
Total		287	37	324

	Valor	gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	0,25	1	0,617	0,699	0,388
Corrección de continuidad	0,093	1	0,761		
Razón de verosimilitud	0,256	1	0,613		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0,249	1	0,618		
n de casos válidos	324				

0 valores observados (0,0%) con un recuento menor que 5.

DG: Diabetes gestacional.

n: Tamaño de la muestra.

Sig.: Significación estadística.

En nuestro estudio no se encuentra asociación entre tener una diabetes gestacional y tener desnutrición ($p=0,617$). Los resultados obtenidos nos permiten concluir que las mujeres con diabetes gestacional fueron controladas y tratadas adecuadamente, según lo descrito por otros autores (Langer, 2005; Poolsup, 2014).

5.2.2.6. Diabetes gestacional y Centro de salud de procedencia

Tal como se ha indicado anteriormente en nuestro estudio, con la recogida de la variable “centro de salud de procedencia” se pretendía ver si existía una mayor prevalencia de diabetes gestacional en algún centro de salud, debido a que reciba una mayor presión migratoria de las etnias donde la prevalencia de diabetes mellitus es mayor o exista en la población que atiende una mayor proporción de diabetes mellitus frente a otras poblaciones de nuestro entorno.

En nuestro estudio, vamos a comprobar si existe una relación entre centro de salud de procedencia y ser diagnosticada de diabetes gestacional. Consideramos como variable independiente, centro de salud de procedencia y como variable dependiente, diabetes gestacional.

La tabla de frecuencias se puede ver en la tabla 48.

Tabla 48. Tabla de frecuencias para la diabetes gestacional frente a centro de salud de procedencia.

Centro de salud	No Diabetes Gestacional		Diabetes Gestacional	
	Número	%	Número	%
Aljaraque	14,00	4,32	4,00	1,23
Almonte	6,00	1,85	1,00	0,31
Alosno	2,00	0,62	0,00	0,00
Ayamonte	20,00	6,17	4,00	1,23
Bellavista	2,00	0,62	0,00	0,00
Bollullos par del Condado	11,00	3,40	1,00	0,31
Bonares	6,00	1,85	0,00	0,00
Cartaya	5,00	1,54	1,00	0,31
Corrales	3,00	0,93	2,00	0,62
El Almendro	1,00	0,31	0,00	0,00
El Granado	1,00	0,31	0,00	0,00
Gibraleón	3,00	0,93	0,00	0,00
Huelva Adoratrices	22,00	6,79	5,00	1,54
Huelva Centro	17,00	5,25	2,00	0,62
Huelva Isla Chica	5,00	1,54	1,00	0,31
Huelva Molino de la Vega	15,00	4,63	0,00	0,00
Huelva Orden	15,00	4,63	2,00	0,62
Huelva Rosales	16,00	4,94	0,00	0,00
Huelva Torrejón	14,00	4,32	2,00	0,62
Isla Cristina	6,00	1,85	0,00	0,00
La Palma del Condado	11,00	3,40	2,00	0,62
Lepe	27,00	8,33	2,00	0,62
Lucena del Puerto	5,00	1,54	1,00	0,31
Mazagón	2,00	0,62	0,00	0,00
Moguer	9,00	2,78	2,00	0,62
Palos de la Frontera	8,00	2,47	2,00	0,62
Paterna del Campo	2,00	0,62	1,00	0,31
Puebla de Guzman	1,00	0,31	0,00	0,00
Punta Umbria	9,00	2,78	0,00	0,00
Rociana del Condado	3,00	0,93	2,00	0,62
San Bartolome de la Torre	3,00	0,93	0,00	0,00
San Juan del Puerto	12,00	3,70	1,00	0,31
Tharsis	1,00	0,31	0,00	0,00
Trigueros	4,00	1,23	0,00	0,00
Villablanca de Alcor	0,00	0,00	1,00	0,31
Villanueva de los Castillejos	2,00	0,62	0,00	0,00
Villarrasa	1,00	0,31	0,00	0,00
Virgen de la Cinta	1,00	0,31	0,00	0,00
Total	285,00	87,96	39,00	12,04

En nuestro estudio, la variable centro de salud de procedencia, es una variable cualitativa politómica y la variable

diagnóstico de diabetes gestacional es una variable dicotómica, utilizamos el test estadístico de la razón de verosimilitud, ya que existen más del 20 % de los valores con una frecuencia menor de 5. Los resultados del test se pueden ver en la tabla 49.

Tabla 49. Test de Chi cuadrado de diabetes gestacional frente a centro de salud de procedencia.

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	36,879 ^a	36	0,428
Razón de verosimilitud	37,929	36	0,381
Asociación lineal por lineal	1,319	1	0,251
n de casos válidos	324		

53 valores observados (71,6%) con un recuento menor que 5.

DG: Diabetes gestacional.

n: Tamaño de la muestra.

Sig.: Significación estadística.

No existe diferencias entre los centros de procedencia ($p=0,251$). Esto es lo lógico, aunque podrían existir diferencias en los pueblos, donde la población sea más endogámica, como ocurre en los pueblos del condado, con respecto a otros, donde la presión migratoria es mayor, pero que en nuestro estudio, al eliminar las gestantes de otras nacionalidades, no observamos esta diferencia.

5.2.2.7. Diabetes gestacional y presencia de *Streptococcus agalactiae*

Tal como se ha indicado antes, *Streptococcus agalactiae* es causa importante de sepsis en neonatos y niños menores de 3 meses. Produce infección y aumenta el riesgo de aborto espontáneo, rotura prematura de membranas y endometritis en embarazadas (Hernáiz, 2004).

En nuestro estudio, vamos a comprobar si existe una relación entre la presencia de *S. agalactiae* y ser diagnosticada de diabetes gestacional. Queremos estudiar si la diabetes gestacional está relacionada con una mayor frecuencia de esta bacteria aislada en las mujeres gestantes. Consideramos como variable independiente, la presencia de *S. agalactiae* y como variable dependiente, diabetes gestacional. La tabla de frecuencias se puede ver en la tabla 50 y el gráfico de distribución, en la figura 21.

Tabla 50. Tabla de frecuencias de la presencia de *Streptococcus agalactiae* en las mujeres gestantes del estudio.

Recuento		DG		Total
		Negativo	Positivo	
Strepto2	Desconocido	47	5	52
	Negativo	206	25	231
	Positivo	34	7	41
Total		297	37	324

DG: Diabetes gestacional

Strepto2: Presencia de *Streptococcus agalactiae*

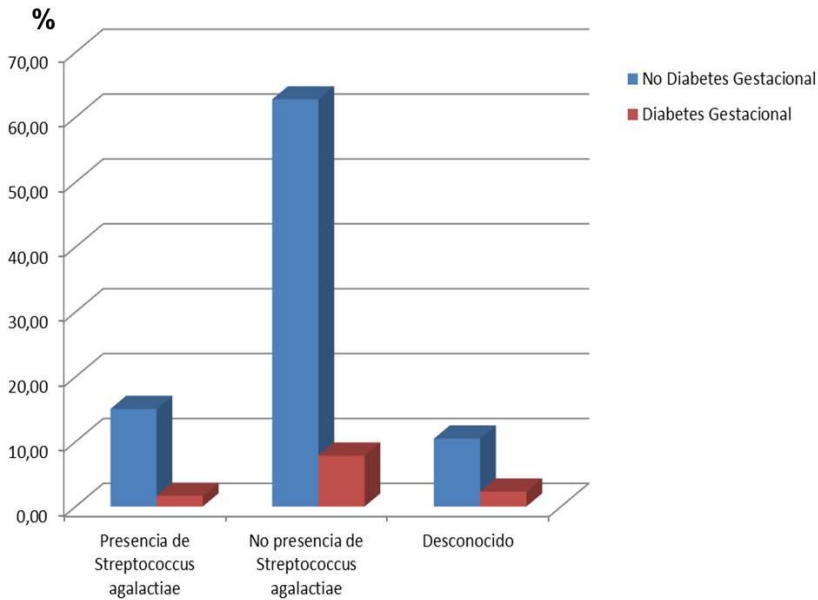


Figura 21. Distribución de la presencia de *Streptococcus agalactiae* en las mujeres gestantes.

Como ya se ha citado antes, hemos encontrado que un 16,05 % de mujeres en las que el resultado de la presencia de *Streptococcus agalactiae* no fue hallada. Para evitar que este porcentaje de mujeres nos puedan hacer llegar a conclusiones erróneas, las eliminamos de nuestro análisis. Así la variable presencia de *S. agalactiae* es una variable cualitativa dicotómica y la variable diagnóstico de diabetes gestacional es una variable dicotómica, utilizamos el test estadístico prueba exacta de Fischer, ya que se observan más del 5% de los valores espeados

con una frecuencia menor de 5. Los resultados del test se pueden ver en la tabla 51.

Tabla 51. Test Chi cuadrado para la presencia de *Streptococcus agalactiae* frente a diabetes gestacional.

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	1,446	1	0,229	0,283	0,172
Corrección de continuidad	0,877	1	0,349		
Razón de verosimilitud	1,316	1	0,251		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	1,441	1	0,230		
n de casos válidos	272				

l valor observado (25,0%) con un recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral.

gl: Grado de libertad.

Sig.: Significación estadística.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas entre ambas variables ($p=0,283$). Sin embargo, la presencia de *Streptococcus agalactiae* es mayor en las mujeres con diabetes gestacional (21,8 %) con respecto a las mujeres sin diabetes gestacional (14,2 %).

En nuestro estudio encontramos que un 15,07 % de mujeres gestantes fue detectado la presencia de *Streptococcus agalactiae* es mayor que el porcentaje descrito por otros autores

para la población española (Alsina-Manrique, 2006; Ramos, 2009) pero se encuentra dentro de los porcentajes considerados habituales para la población española. Estos valores habituales oscilan entre el 12 y el 16 % de las gestantes españolas (Tamariz Ortiz, 2004).

5.2.2.8. Diabetes gestacional y Complicaciones en el embarazo

Como hemos descrito, la diabetes gestacional aumenta las complicaciones en las mujeres embarazadas (Langer, 2005). Pero distintos autores han encontrado que cuando las mujeres con diabetes gestacional están adecuadamente tratadas y controladas, no presentan mayores complicaciones en el embarazo que la población normal (Langer, 2005; Poolsup, 2014).

Vamos a comprobar si, para el grupo de mujeres de nuestro estudio, existe una relación entre las complicaciones maternas durante el embarazo y ser diagnosticada de diabetes gestacional. Consideraremos como variable independiente, la variable “Complicaciones en el embarazo” y como variable dependiente, “diabetes gestacional”.

La tabla de frecuencias se puede ver en la tabla 52 y el gráfico de distribución en la figura 22.

Tabla 52. Tabla de frecuencias de la presencia de complicaciones en las mujeres gestantes.

Recuento

	DG		Total
	negativo	Positivo	
Complicaciones Preeclampsia	7	1	8
HTA	33	4	37
Anemia	19	2	21
Colestasis	1	0	1
Trastornos placentarios	14	2	16
Aborto espontáneo	12	2	14
Amenaza de parto prematuro	32	4	36
Eclampsia	3	1	4
Total	121	16	137

DG: Diabetes gestacional

Complicaciones: Complicaciones en el embarazo

HTA: Hipertensión arterial

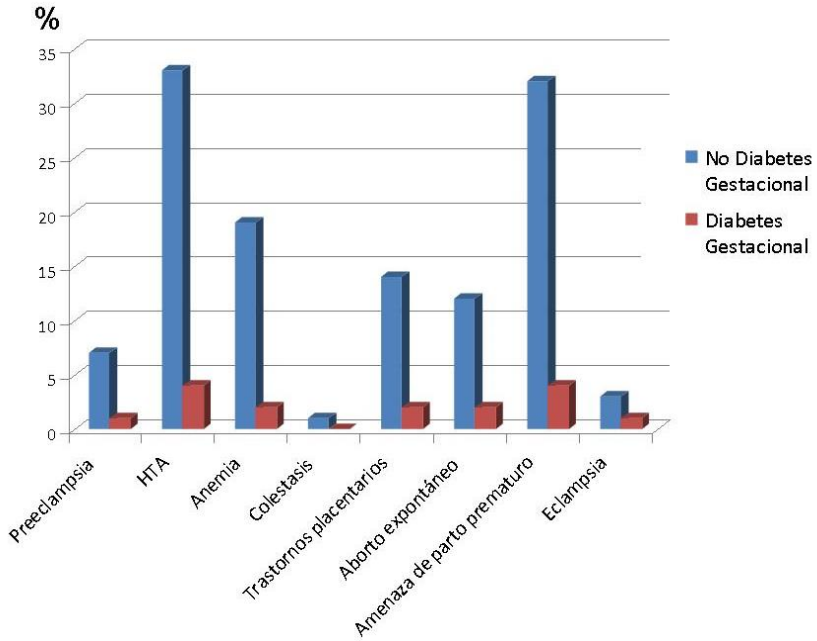


Figura 22. Distribución de las complicaciones en el embarazo en las mujeres gestantes.

La variable complicaciones en el embarazo, no es una variable cualitativa politómica, ya que puede existir una mujer que presente más de una complicación. Debido a este motivo, vamos a crear ocho nuevas variables cualitativas (una por cada complicación de la mujer) y haremos la estadística de dichas variables. Las variables a crear son: preeclampsia, hipertensión, anemia, colestasis, trastornos placentarios, aborto prematuro, amenaza de parto prematuro y eclampsia. Todas estas variables son cualitativas dicotómicas y la variable diabetes gestacional es cualitativa dicotómica, por lo que empleamos el test estadístico de corrección de continuidad de Yates, ya que en todas las tablas

de frecuencia se observan más del 5 % de valores con una frecuencia menor de 5. Los resultados obtenidos del test se pueden ver en las tablas 53 a 60.

Tabla 53. Test Chi cuadrado de preeclampsia frente a diabetes gestacional.

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	0,136	1	0,712	0,534	0,534
Corrección de continuidad	0,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	0,123	1	0,725		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0,136	1	0,712		
n de casos válidos	324				

1 valor observado (25,0%) con un recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral.

gl: Grado de libertad.

Tabla 54. Test Chi cuadrado de hipertensión arterial frente a diabetes gestacional

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	2,308	1	0,129		
Corrección de continuidad	1,493	1	0,222		
Razón de verosimilitud	3,032	1	0,082		
Prueba exacta de Fisher				0,228	0,102
Asociación lineal por lineal	2,301	1	0,129		
n de casos válidos	324				

l valor observado (25,0%) con un recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral.

gl: Grado de libertad.

Tabla 55. Test Chi cuadrado de anemia frente a diabetes gestacional.

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	0,000	1	0,992		
Corrección de continuidad	0,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	0,000	1	0,992		
Prueba exacta de Fisher				1,000	0,674
Asociación lineal por lineal	0,000	1	0,992		
n de casos válidos	324				

l valor observado (25,0%) han esperado un recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral.

gl: Grado de libertad.

Tabla 56. Test Chi cuadrado de colestasis frente a diabetes gestacional.

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	0,084	1	0,772	0,675	0,511
Corrección de continuidad	0,000	1	1		
Razón de verosimilitud	0,08	1	0,778		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0,084	1	0,772		
n de casos válidos	324				

l valor esperado (25,0%) con un recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral.

gl: Grado de libertad.

Tabla 57. Test Chi cuadrado de trastornos placentarios frente a diabetes gestacional.

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	0,084	1	0,772	0,675	0,511
Corrección de continuidad	0,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	0,080	1	0,778		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0,084	1	0,772		
n de casos válidos	324				

l valor observado (25,0%) con un recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral.

gl: Grado de libertad.

Tabla 58. Test Chi cuadrado de aborto espontáneo frente a diabetes gestacional.

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	0,083	1	0,774	1	0,618
Corrección de continuidad	0,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	0,089	1	0,766		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0,082	1	0,774		
N de casos válidos	324				

1 valor esperado (25,0%) con un recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral.

gl: Grado de libertad.

Tabla 59. Test Chi cuadrado de amenaza de parto prematuro frente a diabetes gestacional.

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	0,342	1	0,559	0,528	0,371
Corrección de continuidad	0,071	1	0,789		
Razón de verosimilitud	0,319	1	0,572		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0,341	1	0,559		
N de casos válidos	324				

1 valor observado (25,0%) han esperado un recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral.

gl: Grado de libertad.

Tabla 60. Test Chi cuadrado de eclampsia frente a diabetes gestacional.

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	2,808	1	0,094	0,223	0,223
Corrección de continuidad	0,334	1	0,563		
Razón de verosimilitud	1,765	1	0,184		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	2,799	1	0,094		
n de casos válidos	304				

2 valores observados (50,0%) con un recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral.

gl: Grado de libertad.

Como resultado, encontramos que no existen diferencias significativas entre ninguna de las variables estudiadas. Este hallazgo es debido a que se está detectando adecuadamente la diabetes gestacional en la población de estudio y se está aplicando el tratamiento adecuado.

5.2.2.9. Diabetes gestacional y presentación fetal en el momento del parto

Como se ha descrito antes, la presentación fetal en el momento del parto es uno de los factores que va a condicionar que se tenga que realizar la cesárea o no (Trujillo, 2002). Por otro lado, se ha descrito que la diabetes gestacional aumenta el número de cesáreas debido al aumento del tamaño del feto. (Langer, 2005).

En nuestro estudio, vamos a analizar si existe una mayor frecuencia de diabetes gestacional, y ocasionando como consecuencia, un aumento de una determinada presentación fetal en el momento del parto. Consideramos como variable independiente, la variable presentación fetal en el momento del parto y como variable dependiente, ser diagnosticada de diabetes gestacional. La tabla de frecuencias se puede ver en la tabla 61.

Tabla 61. Tabla de frecuencias para la presentación fetal en el momento del parto respecto a la diabetes gestacional.

	DG		Total
	negativo	Positivo	
Presenta Podálica	5	2	7
Cefálica de frente	1	0	1
Situación transversa	2	1	3
Cefálica vértice	276	38	313
Total	283	41	324

DG: Diabetes gestacional.

Presenta: Presentación fetal en el momento del parto.

En nuestro estudio, la variable posición del feto en el momento del parto es una variable cualitativa politómica y la variable ser diagnosticada de diabetes gestacional es una variable cualitativa dicotómica, empleamos el test estadístico de la razón de verosimilitud, ya que se observan más del 5 % de valores con una frecuencia menor de 5. Los resultados del test se pueden ver en la tabla 62.

Tabla 62. Test de Chi cuadrado de presentación fetal frente a diabetes gestacional.

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	3,289	3	0,349
Razón de verosimilitud	2,633	3	0,452
Asociación lineal por lineal	2,057	1	0,152
n de casos válidos	324		

5 valores observados (62,5%) con un recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral. **gl:** Grado de libertad. **Sig.:** Significación estadística.

En nuestro caso, no encontramos diferencias entre los grupos ($p=0,452$), observando que la mayor parte de los partos tienen una presentación normal o en vértice (96,6%), mientras que para el resto de presentaciones tenemos muy poca población.

El hecho de no encontrar diferencias significativas se debe a que la población de mujeres diabéticas del estudio están bien tratadas y controladas, tal como han encontrados otros autores (Langer, 2005; Poolsup, 2014).

5.2.2.10. Diabetes gestacional y Tipo de parto

Tal como se ha indicado anteriormente, las cesáreas representan un incremento del riesgo de morbi-mortalidad para la madre (Arencibia, 2002), además, la diabetes gestacional aumenta las cesáreas debido al aumento del tamaño del feto. (Langer, 2005).

Para nuestra población de estudio, queremos comprobar si la diabetes gestacional está relacionada con una mayor frecuencia de cesáreas. Consideramos como variable independiente, la variable tipo de parto y como variable dependiente, diagnóstico de diabetes gestacional. La tabla de frecuencias se puede ver en la tabla 63 y el gráfico de distribución en la figura 23.

Tabla 63. Tabla de frecuencias de tipo de parto frente a diabetes gestacional

		DG		Total
		Negativo	Positivo	
Tipo de parto	Vaginal	196	30	226
	Cesárea	59	7	66
	Aborto	28	4	32
Total		283	41	324

DG: Diabetes gestacional.

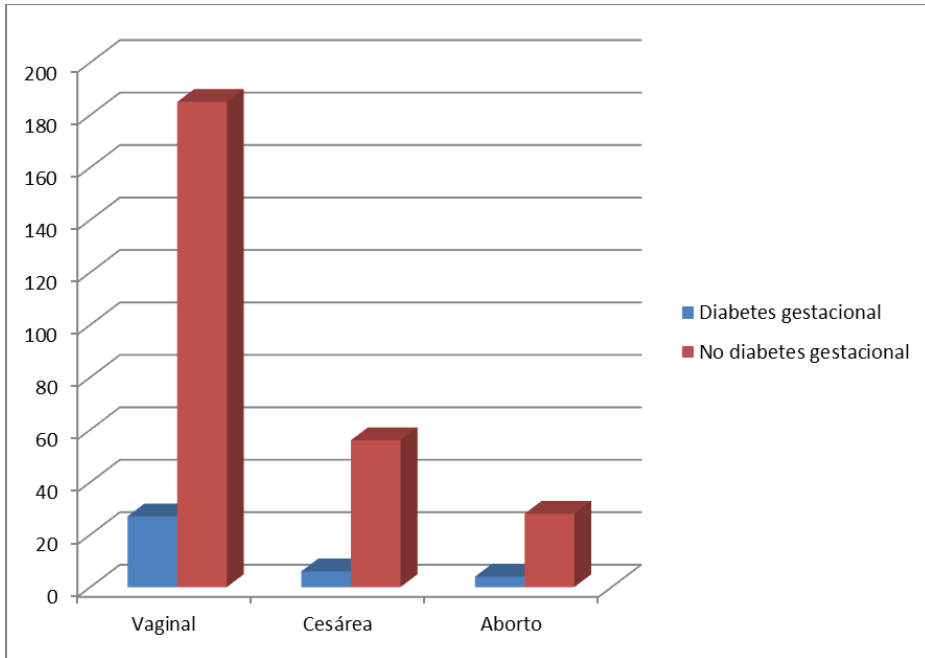


Figura 23. Distribución del tipo de parto en las mujeres gestantes.

En nuestro estudio, observamos que existe un grupo de parto, los abortos, que no son partos a término, aunque haya que provocar el parto, pero que no pueden considerarse como partos. Por lo que tenemos que eliminarlos y crear una nueva variable, partos, que elimine dicho grupo para poder efectuar el estudio estadístico adecuado. Como la variable partos es una variable cualitativa dicotómica y la variable ser diagnosticada de diabetes gestacional es una variable cualitativa dicotómica, empleamos el test estadístico Chi cuadrado de Pearson, ya que se observan menos del 5 % de valores con una frecuencia menor de 5. Los resultados del test se pueden ver en la tabla 64.

Tabla 64. Test de Chi cuadrado de tipo de parto frente a diabetes gestacional.

Recuento

		Diabetes		Total
		Negativo	Positivo	
Partos	Vaginal	196	30	226
	Cesárea	59	7	66
Total		255	37	292

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	0,389	1	0,533	0,659	0,355
Corrección de continuidad	0,161	1	0,688		
Razón de verosimilitud	0,406	1	0,524		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0,388	1	0,534		
n de casos válidos	272				

0 valores observados (0,0%) con un recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral.

gl: Grado de libertad.

Para nuestra población de gestantes, encontramos que no existen diferencias significativas entre los grupos ($p=0,533$). Este hallazgo se debe a que las mujeres con diabetes gestacional de nuestro estudio tienen un adecuado tratamiento y un buen control.

5.2.2.11. Diabetes gestacional y peso del niño al nacer

Tal como se ha descrito anteriormente, los niños de madres con diabetes gestacional suelen tener mayor peso que los niños de madres sin diabetes gestacional. Este aumento del peso de los recién nacidos está asociado con el aumento de cesáreas y complicaciones en el recién nacido (Langer, 2005), por lo tanto, hemos de estudiar si existe una relación entre el peso del niño al nacer y ser diagnosticada de diabetes gestacional. Consideramos como variable independiente, la variable peso del niño al nacer, y como variable dependiente, la variable diagnóstico de diabetes gestacional. Como se ha descrito anteriormente, la variable peso del niño al nacer no sigue una distribución normal, por lo que aplicamos el test no paramétrico U de Mann-Whitney. En la tabla 65 vemos los resultados obtenidos.

Test 65. Test de U de Mann-Whitney de peso del niño al nacer frente a diabetes gestacional.

	DG	n	Rango promedio	Suma de rangos
Peso1	negativo	286	150,14	40238,50
	Positivo	38	173,69	6426,50
	Total	324		

Estadísticos de la prueba

	peso1
U de Mann-Whitney	4192,500
W de Wilcoxon	40238,500
Z	-1,522
Sig. asintótica (bilateral)	0,128

DG: Diabetes gestacional.

Peso1: Peso del recién nacido.

n: Tamaño muestral.

El test nos indica que para nuestra población de estudio, no existen diferencias entre el peso de los niños al nacer de madres con diabetes gestacional y el peso de los niños de madres sin diabetes gestacional ($p=0,128$).

Fisiológicamente, las mujeres con diabetes gestacional deben tener niños con peso mayor, ya que una de las complicaciones de la diabetes gestacional es la de tener niños grandes o con macrosomía, debido a que su control metabólico es peor y el aumento de los niveles de glucemia plasmática hacen

que el niño aumente de peso y tamaño durante la gestación.

Distintos autores apoyan nuestros resultados, habiendo publicado que una de las consecuencias del tratamiento adecuado de las mujeres con diabetes gestacional es que no existen diferencias en cuanto al peso de los recién nacidos entre estas mujeres tratadas y las mujeres sin diabetes gestacional (Langer, 2005; Poolsup, 2014). Por lo que podemos interpretar que las mujeres con diabetes gestacional de nuestro estudio están bien tratadas y controladas.

Por otro lado, hemos encontrado una mayor proporción de niños con bajo peso al nacer (peso del recién nacido menor de 2500 gramos), vamos a estudiar si hay relación entre niños con bajo peso y tener una diabetes gestacional. Para calcular esto, hemos recodificado la variable peso del recién nacido en una nueva variable “Bajo peso”. La tabla de frecuencias se puede ver en la tabla 66.

Tabla 66. Tabla de frecuencias de la variable bajo peso y diabetes gestacional.

Recuento

		DG		Total
		negativo	Positivo	
Bajo Peso	Si	29	5	34
	No	253	37	290
Total		282	42	324

DG: Diabetes gestacional.

La variable “Bajo Peso” es una variable cualitativa dicotómica, al igual que la variable diagnóstico de diabetes gestacional, para ver si existen asociación entre ellas, empleamos el test estadístico, prueba exacta de Fisher, ya que es una tabla de 2x2 y tiene más del 5% de los valores con una frecuencia inferior a 5. Los resultados del test se pueden ver en la tabla 67.

Tabla 67. Test de exacto de Fisher para bajo peso al nacer frente a diabetes gestacional.

	Valor	gl	Significación Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	0,137	1	0,711	1	0,495
Corrección de continuidad	0,006	1	0,94		
Razón de verosimilitud	0,144	1	0,705		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0,136	1	0,712		
n de casos válidos	324				

1 valor observado (25,0%) con un recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral. **gl:** Grado de libertad.

Tal como era esperable, no encontramos diferencias significativas ($p= 1,000$) con respecto al bajo peso entre los dos grupos, aunque la diabetes gestacional no está relacionado con el bajo peso pero si con el aumento del peso al nacer (European Perinatal Health Report, 2013). Esto confirma que las mujeres con diabetes gestacional de nuestro estudio están adecuadamente tratadas y controladas.

5.2.2.12. Diabetes gestacional y complicaciones en los recién nacidos

Tal como se ha citado anteriormente, distintos autores han descrito que la diabetes gestacional aumenta las complicaciones en los recién nacidos, desde el momento del nacimiento o durante el parto (Langer, 2005; American Diabetes Association, 2012). Así, vamos a estudiar si existe una relación entre tener diabetes gestacional y el aumento de complicaciones en los recién nacidos. Consideraremos como variable independiente, la variable complicaciones en los recién nacidos y como variable dependiente, diabetes gestacional. La tabla de frecuencias se puede ver en la tabla 68 y el gráfico de distribución en la figura 24.

Tabla 68. Tabla de frecuencia de las complicaciones en los recién nacidos y diabetes gestacional.

		DG		Total
		Negativo	Positivo	
Complicaciones Niño	Prematuro	24	2	26
	Grande Edad gestacional	25	3	28
	Peso < 10%	12	2	14
	Muerte neonatal	1	0	1
	Aborto	26	3	29
	Macrosomia	6	5	11
Total		94	15	109

DG: Diabetes gestacional.

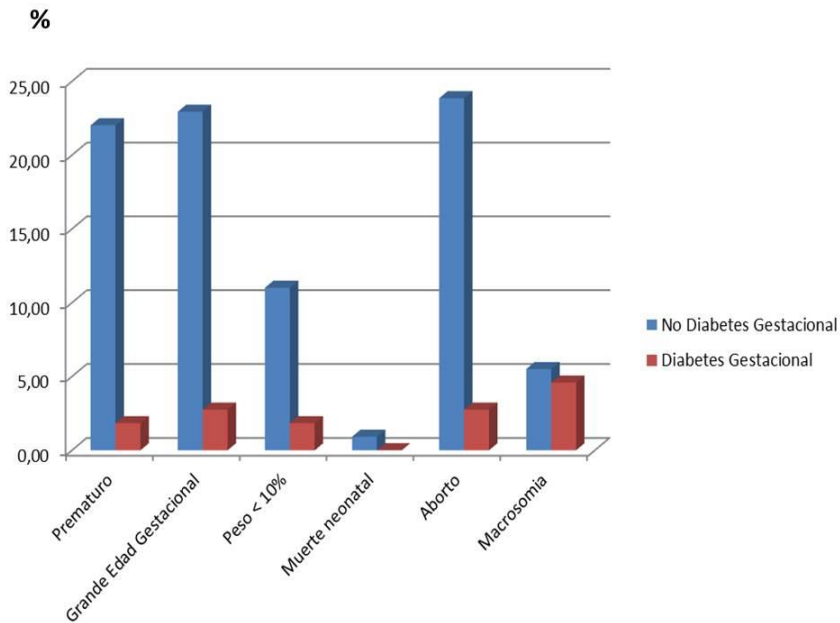


Figura 24. Distribución de las complicaciones de los recién nacidos

La variable complicaciones en los recién nacidos es una variable cualitativa no politómica, ya que un niño puede presentar más de una complicación. Debido a este motivo, vamos a crear seis nuevas variables cualitativas, una por cada complicación de los recién nacidos y haremos el análisis estadístico de estas variables. Las variables a crear son: prematuro, grande edad gestacional, peso < 10 %, muerte neonatal, aborto, macrosomía. Todas estas variables son cualitativas dicotómicas y la variable diabetes gestacional es cualitativa dicotómica, empleamos el test estadístico de corrección de continuidad de Yates, ya que en todas las tablas de frecuencia se observa más del 5 % de valores con una frecuencia

menor de 5. Los resultados obtenidos del test se muestran en las tablas 69 al 74.

Tabla 69. Test Chi cuadrado para prematuro frente a diabetes gestacional.

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	0,144	1	0,704	1,000	0,518
Corrección de continuidad	0,001	1	0,971		
Razón de verosimilitud	0,154	1	0,695		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0,144	1	0,705		
n de casos válidos	324				

1 valor observado (25,0%) con un recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral. **gl:** Grado de libertad.

Tabla 70. Test Chi cuadrado de grande para la edad gestacional frente a diabetes gestacional

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	0,004	1	0,949	1	0,574
Corrección de continuidad	0,000	1	1		
Razón de verosimilitud	0,004	1	0,949		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0,004	1	0,949		
n de casos válidos	324				

1 valor observado (25,0%) con un recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral. **gl:** Grado de libertad.

Tabla 71. Test Chi cuadrado para peso < 10% frente a diabetes.

	Valor	gl	Significación Asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	0,132	1	0,717	1,000	,884
Corrección de continuidad	0,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	0,247	1	0,619		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0,131	1	0,717		
n de casos válidos	324				

2 valores observados (50,0%) con recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral. **gl:** Grado de libertad.

Tabla 72. Test Chi cuadrado para muerte neonatal frente a diabetes gestacional.

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	0,188	1	0,665	0,653	0,458
Corrección de continuidad	0	1	1		
Razón de verosimilitud	0,173	1	0,677		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0,188	1	0,665		
n de casos válidos	324				

1 valores observados (25,0%) con un recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral. **gl:** Grado de libertad.

Tabla 73. Test Chi cuadrado para aborto frente a diabetes gestacional.

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	0,049	1	0,826	1,000	0,559
Corrección de continuidad	0,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	0,050	1	0,823		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0,048	1	0,826		
n de casos válidos	324				

1 valor observado (25,0%) con un recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral. **gl:** Grado de libertad.

Tabla 74. Test Chi cuadrado para macrosomia frente a diabetes gestacional.

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	4,135	1	0,042	0,077	0,077
Corrección de continuidad	2,276	1	0,131		
Razón de verosimilitud	3,001	1	0,083		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	4,121	1	0,042		
N de casos válidos	306				

1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5.

n: Tamaño muestral. **gl:** Grado de libertad.

En este análisis, encontramos que no existen diferencias significativas entre las nuevas variables y la diabetes gestacional. El hecho de no encontrar diferencias significativas se debe a que la población de mujeres diabéticas del estudio están bien tratadas y controladas, tal como han encontrados otros autores (Langer, 2005; Poolsup, 2014).

5.2.2.13. Edad y hemoglobina glicosilada

Otro de los factores de riesgo de la diabetes gestacional es la edad materna (Flores, 2013). Por otro lado, los niveles de hemoglobina glicosilada aumentan a medida que aumentan los niveles plasmáticos de glucemia (López, 2013). En consecuencia vamos a comprobar si existe relación entre la edad de la madre y los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada. Consideraremos como variable independiente, la edad de la embarazada y como variable dependiente, los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada. Las dos variables son cuantitativas y la variable edad de la madre no sigue una distribución normal, por lo que hemos aplicado el coeficiente de correlación de spearman. Los resultados del estadístico se muestran en la tabla 75 y el gráfico de dispersión en la figura 25.

Tabla 75. Coeficiente de correlación de Spearman entre hemoglobina glicosilada y la edad de la gestante.

Estadísticos de la prueba

	peso1
Coeficiente de Correlación	0,380
IC 95%	0,283-0,469
Sig. Asintótica (bilateral)	P < 0,0001
n casos validos	324

IC: Intervalo de confianza.

n: Tamaño muestral.

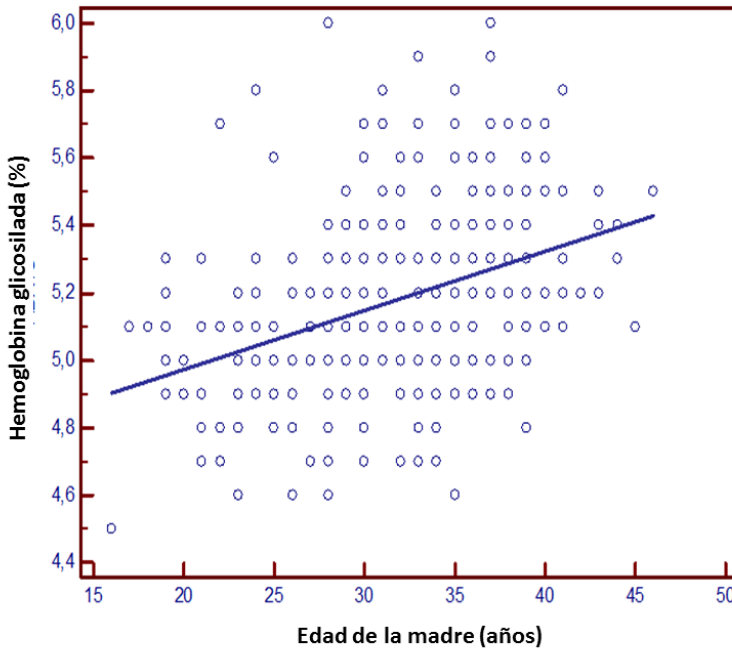


Figura 25. Gráfico de dispersión entre Hemoglobina glicosilada y la edad de la madre.

Observamos que existe una correlación entre la edad materna y los niveles de hemoglobina glicosilada ($p < 0,0001$), con coeficiente de 0,38. Este coeficiente nos indica que existe una correlación entre hemoglobina glicosilada y la edad de la madre, aunque muy baja. Este dato coincide con lo descrito por Álvarez y cols. en el 2009 y por Lynn y cols en el 2012.

5.2.3. **Otras Variables**

En nuestro estudio, ha habido algunas variables que no se han podido recoger por dificultades insalvables, dado el sistema actual de recogida de datos del Servicio Andaluz de Salud (hipoglucemia en el niño, hiperbilirrubinemia en el niño y distress respiratorio) y los cambios en el sistema de identificación que han sido implantados en nuestra área hospitalaria y en todo el Servicio Andaluz de Salud.

Anteriormente, cuando se producía el parto, se utilizaba el mismo número de historia de la madre para el recién nacido hasta que tenía tres días de edad. Actualmente se asigna un número de historia nuevo al recién nacido, desde el momento del parto o como mucho al día siguiente. Este número de historia recibido es independiente y único durante toda la vida del recién nacido pero no existe un registro informatizado que permita establecer la correlación entre la madre y el niño.

Este registro informatizado no se ha realizado, ya que va contra las directrices del Servicio Andaluz de Salud en materia de protección de datos de aplicación en todos sus centros, y en consecuencia, ha sido imposible recoger dicha variables para nuestro estudio.

5.2.4. **Tabla resumen del estudio inferencial**

Con la finalidad de facilitar la interpretación de los resultados del análisis estadístico de este trabajo, hemos agrupado en la tabla 76, todas las variables estudiadas frente a diabetes gestacional y su significación estadística, y en la tabla 77 las variables frente a hemoglobina glicosilada.

Tabla 76. Resumen de las variables estudiadas frente a diabetes gestacional y su significación estadística.

Variables	Diabetes gestacional	
	p	Significación estadística
Edad de la madre (años)	0,321	No
Hemoglobina glicosilada	0,001	Si
Glucemia plasmática a los 60 minutos tras sobrecarga oral	0,0001	Si
Colesterol sérico	0,690	No
Ácido úrico sérico	0,136	No
Creatinina sérica	0,494	No
Proteínas totales sérica	0,514	No
Centro de salud de procedencia	0,381	No
Presencia de <i>Streptococcus agalactiae</i>	0,283	No
Complicaciones maternas		
Preeclampsia	1,000	No
Hipertensión arterial	0,082	No
Anemia	1,000	No
Colestasis	1,000	No
Trastornos placentarios	1,000	No
Aborto espontáneo	1,000	No
Amenaza de parto prematuro	0,789	No
Eclampsia	0,563	No
Presentación fetal en el momento del parto	0,452	No
Tipo de parto	0,533	No
Número de niños por embarazo		
Peso del niño al nacer	0,128	No
Complicaciones de los recién nacidos		
Prematuro	0,971	No
Grande para Edad Gestacional	1,000	No
Peso < 10% del peso para su edad gestacional	1,000	No
Muerte neonatal	1,000	No
Aborto	1,000	No
Macrosomía	0,131	No

Tabla 77. Resumen de las variables estudiadas frente a hemoglobina glicosilada.

	Hemoglobina glicosilada	
Edad	< 0,0001	Si
Complicaciones maternas		
Preclampsia	0,860	No
Hipertensión arterial	0,715	No
Anemia	0,715	No
Colestasis	0,130	No
Trastornos placentarios	0,459	No
Aborto espontáneo	0,923	No
Amenaza de parto prematuro	0,037	Si
Eclampsia	0,130	No

5.3. Regresión logística de las variables del estudio

En esta parte del estudio vamos a construir un modelo estadístico que nos permita predecir la diabetes gestacional, antes de realizar la curva de confirmación y antes de que se produzca el parto. Para ello realizaremos una regresión logística con las variables del estudio que se recogen en la mujer gestante. Estas variables son edad de la madre (Edad), hemoglobina glicosilada (HBA1C), colesterol sérico (COL), ácido úrico (AU), creatinina sérica (CREA), proteínas totales séricas (PT) y resultado del test de O'sullivan (glucemia plasmática a los 60 minutos superior o igual a 140 mg/dL, tras sobrecarga oral de 50 g de glucosa anhidra) (GP). Partimos de que la probabilidad de tener una diabetes gestacional es de 0,5 que es el valor que por defecto se utiliza en la regresión logística binaria.

Los hallazgos obtenidos se muestran en la tabla 78 y 79.

Tabla 78. Estadísticos de la regresión lineal obtenida con un probabilidad de 0.5

Resumen del modelo			
Escalón	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	96,35	0,336	0,652

Tabla 79. Tabla de clasificación de la regresión lineal con una probabilidad de 0.5.

Tabla de clasificación

		Pronosticado		
		DG		Corrección de porcentaje
		negativo	Positivo	
	Observado			
Paso 1	DG negativo	277	5	98,9
	Positivo	14	28	61,1
	Porcentaje global			94,4

El valor de corte es 0,500.

DG: Diabetes gestacional.

El modelo obtenido clasifica correctamente al 94,4 % de la muestra estudiada. Aunque hemos obtenido un porcentaje elevado de falsos negativos (11,90 %) que va disminuir la especificidad de la ecuación. Pero el principal problema que presenta este modelo, es el porcentaje de falsos negativos (4,81 %). Aunque el porcentaje obtenido no es elevado, no se puede permitir que 14 mujeres que tienen diabetes gestacional no sean detectadas, y por lo tanto no sean tratadas. Hay que obtener un modelo que clasifique correctamente a todas las mujeres con diabetes gestacional, para lo cual tendremos que disminuir la probabilidad de detección, esto nos va a aumentar la sensibilidad de nuestra ecuación prueba, aunque disminuya la especificidad de la misma. Así, considerando una probabilidad de 0.01, obtenemos los resultados que se reflejan en las tablas 80, 81 y 82.

Tabla 80. Estadísticos de la regresión lineal obtenida con un probabilidad de 0.01.

Resumen del modelo

Escalón	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	92,488	0,345	0,668

Tabla 81. Tabla de clasificación de la regresión lineal con una probabilidad de 0.01.

Tabla de clasificación

	Observado	Pronosticado		
		DG		Corrección de porcentaje
		negativo	Positivo	
Paso 1	DG negativo	171	111	60,6
	Positivo	0	42	100,0
	Porcentaje global			65,2

El valor de corte es 0,01

DG: Diabetes gestacional

Tabla 82. Variables y coeficientes del modelo propuesto para un probabilidad de 0,01.

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
HBA1C	1,147	1,113	1,063	1	0,303	3,150
GP	0,121	0,021	33,932	1	0,000	1,129
EDAD	-0,010	0,058	0,027	1	0,869	0,990
COL	0,002	0,005	0,158	1	0,691	1,002
AU	-0,196	0,402	0,237	1	0,626	0,822
CREA	4,589	3,665	1,567	1	0,211	98,350
PT	-0,230	0,685	0,113	1	0,737	0,794
Constante	-27,135	7,645	12,597	1	0,000	0,000

gl: grado de libertad. Sig: Significación estadística

Como se observa en las tablas anteriores, empleando la probabilidad de detección de la diabetes gestacional al 0.01 son identificadas correctamente el 65,2% de las mujeres, pero no hay ningún falso negativo, consiguiendo eliminar el error más grave que se puede cometer en este tipo de prueba, evitando los graves efectos secundarios que tendría una diabetes gestacional no identificada. Con esta medida se ha perdido eficiencia pero un solo falso negativo tendría una mayor repercusión sociosanitaria.

Tal como se observa en la tabla 80, hay varias variables que no tienen significación estadística y que el riesgo es prácticamente 1 o muy cerca a 1, por la que vamos a eliminarlas de nuestra ecuación y vamos a volver a realizar la regresión, empleando solamente como variables, el glucemia plasmática a

los 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhidra y la hemoglobina glicosilada. No obstante, aunque entendemos que no deberíamos usar la hemoglobina glicosilada, porque en el estudio de la regresión logística, nos sale que no es significativa. Creemos que debemos volver a introducirla en la regresión logística, porque en el estudio diferencial nos salía que tenía significación estadística con la diabetes gestacional, tal como vimos en el apartado 5.2.1.1, y queremos asegurarnos que no existe un factor de confusión que haga que la variable no tenga significación estadística en la regresión logística. Para conseguir que no haya falsos negativos hemos tenido que ajustar la probabilidad de detección a 0.03

Los resultados obtenidos con este nuevo modelo se exponen en la tabla 83, 84 y 85.

Tabla 83. Estadísticos de la nueva regresión lineal con una probabilidad de 0.03.

Resumen del modelo

	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	96,729	0,344	0,659

Tabla 84. Tabla de clasificación de la nueva regresión lineal con una probabilidad de 0.03.

Tabla de clasificación

		Pronosticado			
		DG		Corrección de porcentaje	
		negativo	Positivo		
Observado					
Paso 1	DG negativo	199	83	70,6	
	Positivo	0	42	100,0	
	Porcentaje global			74,2	

El valor de corte es 0,03

DG: Diabetes gestacional.

Tabla 85. Variables y coeficientes del nuevo modelo obtenido.

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
GP	0,118	0,018	41,225	1	0,000	1,126
Constante	-20,383	3,024	45,429	1	0,000	0,000

gl: grado de libertad. **Sig:** Significación estadística.

GP: Glucemia plasmática a los 60 minutos tras ingesta de 50 gramos de glucosa anhidra

Con los valores expresados en las tablas anteriores, obtenemos la siguiente ecuación:

$$P_{DG} = \frac{1}{1 + e^{20,383 - 0,018 * GP}}$$

Donde P_{DG} es la probabilidad de tener una diabetes gestacional; y GP es la glucosa plasmática a los 60 minutos tras sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhidra.

Una vez que se obtiene en una regresión una ecuación, además de su tabla de clasificación, es necesario realizar una evaluación de la misma, para ello emplearemos el área bajo la curva y test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, como mostramos en el apartado siguiente.

5.3.1. Área bajo la curva

Tras proponer una ecuación, calculamos la curva ROC para los resultados obtenidos (tabla 86).

Tabla 86. Área bajo la curva de la ecuación obtenida.

Área bajo la curva (AUC)	0,954
Error estándar	0,0241
Intervalo de confianza (95%)	0,925 to 0,975

El área bajo la curva obtenida es superior a 0.9 con lo que nos permite concluir que la ecuación propuesta en nuestro estudio realiza una buena clasificación de la muestra.

Obtener un área bajo la curva mayor, sería a costa de tener falsos negativos, algo que no es ética ni socialmente aceptable, ya que los gastos que ocasiona una diabetes gestacional no diagnosticada ni tratada es superior al posible ahorro económico y sus consecuencias son graves tanto para la embarazada como para el feto.

5.3.2. Test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow

La otra prueba utilizada para valorar la fiabilidad de la ecuación obtenida, es el test de bondad de ajuste, que es una prueba muy recomendable cuando se utiliza al menos una variable cuantitativa, como ocurre en nuestro estudio.

El test de bondad de ajuste consiste en establecer los deciles de riesgo o la probabilidad que es predicha por el modelo, y ver si en cada una de las 10 categorías obtenidas, hay una elevada coincidencia entre los valores observados y los predictivos, posteriormente se realiza un test de Chi cuadrado para ver si existen diferencias entre los valores observados y los predichos. Los resultados de este análisis, se muestran en la tabla 87.

Tabla 87. Resultados del test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow.

Tabla de contingencia para la prueba de Hosmer y Lemeshow

	DG = negativo		DG = Positivo		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
Decil 1	31	30,999	0	0,001	31
2	31	30,992	0	0,008	31
3	31	30,976	0	0,024	31
4	31	30,933	0	0,067	31
5	31	30,818	0	0,182	31
6	31	30,474	0	0,526	31
7	29	29,638	2	1,362	31
8	26	27,703	5	3,297	31
9	25	21,992	6	9,008	31
10	3	4,475	24	22,525	27

DG: Diabetes gestacional.

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Escalón	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	4,115	8	0,847

gl: grado de libertad.

Sig: Significación estadística.

Como vemos el test de bondad nos indica que no hay significación estadística ($p=0,847$), por lo que no existen diferencias entre los valores observados y los valores predichos por nuestra ecuación. En este sentido, cabe pensar que estos

Diabetes gestacional: Obtención de un
protocolo de actuación que permita realizar
un mejor diagnóstico de la enfermedad

RESULTADOS
Y
DISCUSION

resultados predichos, deberían ser válidos para cualquier
muestra.

5.4. Protocolo de actuación propuesto

En consecuencia a los resultados obtenidos por nuestro estudio, proponemos el siguiente protocolo de actuación.

1. Según los resultados del test de O'sullivan, no se tendría que realizar la prueba de confirmación (Test de sobrecarga oral con 100 g de glucosa anhidra) a aquellas mujeres gestantes que presenten una glucemia plasmática tras sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhidra a los 60 minutos igual o superior a 190 mg/dL.
2. Tampoco deberíamos realizar la prueba de confirmación a aquellas gestantes con una hemoglobina glicosilada inferior a 4,85 % (que no desarrollarían una diabetes gestacional durante este embarazo), o una hemoglobina glicosilada superior a 5,95 %, que ya tendrían una diabetes gestacional.
3. Al resto, le aplicaremos la ecuación propuesta:

$$P_{DG} = \frac{1}{1 + e^{20,383 - 0,018 * GP}}, \text{ de forma que}$$

solamente realizariamos la prueba de confirmación, cuando dicha ecuación predictora nos indicase que la paciente se encuentra en riesgo de tener una diabetes gestacional, cuando su P_{DG} fuese igual o superior a 0,03.

Si aplicásemos este protocolo de actuación, dejaríamos de hacer la prueba de confirmación a las siguientes mujeres dentro de nuestra muestra poblacional:

- 16 mujeres por tener una glucemia plasmática a los 60 minutos tras sobrecarga oral superior o igual a 190 mg/dL.
- 32 mujeres por tener una hemoglobina glicosilada inferior a 4,85 %.
- 3 mujeres por tener una hemoglobina glicosilada superior a 5,95 %.
- 190 mujeres por tener en la ecuación hallada un resultado negativo.
- En total dejaremos de hacer la prueba de confirmación a 241 mujeres embarazadas.

Aplicando el protocolo de actuación propuesto, sobre nuestra muestra poblacional solamente se tendría que hacer el test de confirmación a 65 mujeres del total (21,24%). Con el protocolo actual vigente en el Sistema Nacional de Salud hay que hacer la prueba de confirmación a 130 mujeres de nuestra población, por lo que la aplicación del protocolo propuesto, supondría una reducción del 50,0 % en el número de sujetos a realizar dicha prueba.

Extrapolando estos hallazgos a la población de Huelva, a la que da asistencia el Complejo Hospitalario Universitario de Huelva, tendríamos que si en nuestra área se producen unos 4000 partos al año y se realizan anualmente 1699 pruebas de confirmación, aplicando nuestro protocolo propuesto, solamente serían necesarias 850 pruebas de confirmación al año, lo que

supondría que 849 mujeres al año no tendrían que hacerse dicha prueba. Ello conllevaría un importante ahorro económico para el Servicio Andaluz de Salud, tanto en horas de personal, que no tienen que dedicarse a la obtención de muestras sanguíneas de estas mujeres, como en gastos de reactivos (se gastarían menos pruebas de confirmación de sobrecarga oral y se realizarían menos determinaciones de glucosa plasmática) y de fungibles (agujas, sistemas de extracción de vacío y tubos de gelosa para la determinación de la glucosa plasmática). Además estaríamos evitando las molestias y/o perjuicios a un 50 % de mujeres, por la realización innecesaria de la prueba de confirmación, también estaríamos consiguiendo un ahorro económico a las empresas, al evitar la pérdida de días laborales por tener que ausentarse de su puesto de trabajo, para hacerse la prueba de confirmación.

Atendiendo a estos datos, hemos hecho una estimación del posible ahorro que se obtendría, en caso de aplicar el protocolo propuesto y que se ha cifrado en 42968 € solamente teniendo en cuenta los gastos directos (fungibles, reactivos de laboratorio, glucosa anhidra, hora de enfermería y de técnico de laboratorio). La disminución del coste indirecto no nos es posible calcularla, aunque pensamos que sería mayor a los costes directos, ya que los días laborales perdidos por la gestante, las molestias que provoca la prueba (nauseas, vómitos, mareos, hematomas, malestar general), el desgaste del mobiliario de extracción y de la sala de extracciones, los gastos del tiempo del personal auxiliar de enfermería dedicada a las citas para la extracción de muestras, gastos de la consulta, dieta para la curva de confirmación que hay que realizar los 3 días anteriores a la

prueba y el tiempo de la enfermera y/o médico de Atención Primaria que dedica en la consulta a explicar a la paciente la prueba que ha de realizarse y las consecuencias que puede tener el no hacerlo.

El protocolo actualmente en uso, ya descrito en la introducción, que consiste en realizar una prueba de cribado con una sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhidra y a los positivos obtenidos, se les realiza una prueba de confirmación con 100 gramos de glucosa anhidra, además de estar implantado en el Sistema Nacional de Salud Español, también se emplea en la mayoría de los países Iberoamericanos y del área mediterránea, por lo que nuestro protocolo propuesto tendría un área de aplicación internacional.

El estudio “Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes” (HAPO Study Cooperative Research Group, 2008) evidenció la necesidad de replantear los criterios diagnósticos previamente empleados y dejó claramente demostrada la relación continua de los niveles de glucemia materna, aún por debajo de las cifras diagnósticas de diabetes gestacional, con el incremento del peso al nacer y el aumento de los niveles de péptido C en sangre de cordón umbilical, aunque en dicho estudio, no se logró identificar un punto de corte o nivel crítico de glucosa por encima del cual se elevase el riesgo de complicaciones materno-fetales. Derivados de ese estudio, la International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) lanzó unos nuevos criterios para el diagnóstico de la diabetes gestacional que tuvieran más relación con las complicaciones materno-fetales que con la probabilidad

de aparición de diabetes mellitus post-embarazo en la madre (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, 2010). Estos criterios fueron recogidos recientemente por la American Diabetes Association (American Diabetes Association, 2011). Aunque el protocolo propuesto en ese trabajo es más sencillo y más fácil de realizar que el nuestro, presenta el inconveniente de que aumentaría la prevalencia de la enfermedad, sin que esté claro que en poblaciones donde existe una alta prevalencia de la diabetes gestacional, suponga una disminución de las complicaciones materno-fetales, tal como ya indica el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (Corcoy R, 2010)

La Organización Mundial de la Salud recomienda, desde hace años, aplicar otro protocolo distinto al vigente (Albert; 1998), pero en España, no se aplica porque duplicaría la prevalencia de la diabetes gestacional, lo que provocaría aún más gasto sanitario y, en último término, no estaría tan claro que se tradujera en una reducción de las complicaciones en las mujeres gestantes y en los recién nacidos, tal como advierte el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE, 2006; American Diabetes Association, 2014).

En el 2008, el United States Preventive Services Task Force, realizó una revisión basada en la evidencia del cribado de la diabetes gestacional, concluyendo que no había encontrado suficientes pruebas para evaluar el balance de los beneficios y perjuicios del cribado de esta patología (Donovan, 2013).

Esto hace que distintos autores hayan propuesto varios protocolos que incluyen diversas pruebas para intentar mejorar

la detección de la diabetes gestacional y reducir su impacto económico.

En este sentido, algunos autores han propuesto la medición de la glucosa plasmática en ayunas con distintos puntos de corte, pero su sensibilidad en el mejor de los casos es del 87 % y su especificidad del 52 % (Carrera, 2005; Kui, 2006; Donovan, 2013). Esta descrito que la utilización de la glucosa plasmática en ayunas no detecta un 13 % de mujeres con diabetes gestacional, con las graves consecuencias maternofetales que origina una diabetes gestacional no tratada (Kui, 2006).

También se ha propuesto la utilización de la medición de la fructosamina durante la semana 24-28 de embarazo, prueba que presenta una sensibilidad del 87 % y una especificidad del 94,5 %. Sin embargo esta prueba tiene el mismo problema que la determinación de la glucosa en ayunas, un 13 % de falsos negativos (Kui, 2006; Ahmad Khan, 2007).

Otros autores han utilizado un cociente de fructosamina y albumina pero su sensibilidad fue muy baja (25 %), o bien han empleado un cociente de fructosamina y proteínas totales que mejora la sensibilidad (79,4 %) y la especificidad (77,3 %) pero sigue presentando un porcentaje elevado de falsos positivos (19,6 %) (Hughes, 1995; Carrera, 2005; Delgado, 2011).

Por último, se ha propuesto utilizar la hemoglobina glicosilada en distintos puntos de corte, pero su sensibilidad y especificidad es peor que la medición de la glucosa plasmática en ayunas (Carrera, 2005; Donovan, 2013).

Rafael Perea y colaboradores han publicado un índice con fructosamina, proteínas totales y glucosa plasmática a los 60 minutos tras ingesta de 50 gramos de glucosa anhidra, que mejora bastante el test de O'sullivan, pero presenta una sensibilidad del 98 %, con una especificidad 89 % (Perea, 2002). Este índice presenta una disminución de falsos positivos en el test de O'sullivan y presenta una mejora en la detección, pero presenta un 2 % de falsos negativos. Además distintos estudios contradicen estos resultados, afirmando que la prueba de sobrecarga oral con 50 gramos de glucosa anhidra tiene una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 84 %. (Donovan, 2013).

Creemos, que antes de cambiar a otros protocolos que no supondrían una clara mejora para el control de las mujeres embarazadas, sería más efectivo obtener ecuaciones, fórmulas o índices, que reduzcan los gastos mediante la mejora de la eficiencia de las pruebas diagnósticas, como ocurriría con la ecuación propuesta en este estudio. Además, considerando que si bien la reducción de los gastos es importante en todas las épocas, más aún lo es, en las épocas de crisis económica, como la que atraviesa ahora el Sistema Nacional de Salud.

Diabetes gestacional: Obtención de un
protocolo de actuación que permita realizar
un mejor diagnóstico de la enfermedad

RESULTADOS
Y
DISCUSION

Diabetes gestacional: Obtención de un
protocolo de actuación que permita realizar
un mejor diagnóstico de la enfermedad

RESULTADOS
Y
DISCUSION

CAPÍTULO VI:

CONCLUSIONES

6. Conclusiones

1. El porcentaje de mujeres gestantes mayores de 34 años está aumentado con respecto al descrito en España y en Europa en el 2010, lo que contribuye al incremento de la prevalencia de la diabetes gestacional.
2. Para en la población perteneciente al área de gestión sanitaria del Complejo Hospitalario Universitario de Huelva, la prevalencia de la diabetes gestacional ha pasado del 9 % al 11,6 %.
3. Las mujeres gestantes de nuestra área sanitaria con diabetes gestacional diagnosticada, están adecuadamente tratadas y controladas. Esto se interpreta por no encontrar diferencias significativas con respecto a las complicaciones materno-fetales observadas en las embarazadas sin diabetes gestacional.
4. Un hallazgo de un 16,99 % de mujeres donde no sabemos los resultados de la presencia de *Streptococcus agalactiae*, es preocupante, ya que es una prueba obligatoria en el seguimiento de todas las mujeres embarazadas. Por lo tanto, es necesario revisar y mejorar la recogida de los resultados en la historia clínica de las embarazadas.
5. En nuestra área sanitaria hemos encontrado un incremento en el número de niños de bajo peso con respecto a la media nacional, tanto en recién nacidos con peso inferior a 2500 gramos, como en recién nacidos con peso inferior a 1500 gramos. Este hecho podría deberse al incremento de la edad materna antes señalado.

6. El algoritmo propuesto en este estudio, conlleva que solamente se tengan que hacer la curva de confirmación a aquellas gestantes con una glucemia tras la sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa anhidra a los 60 minutos, con valores superiores o iguales a 140 mg/dL e inferiores a 190 mg/dL. Pudiendo afirmar que las gestantes con valores superiores o iguales a 190 mg/dL, presentan una diabetes gestacional y que con valores inferiores a 140 mg/dL, nunca desarrollarán una diabetes gestacional. En consecuencia, a todas estas mujeres se le aplicaría la ecuación propuesta

$$P_{DG} = \frac{1}{1 + e^{20,383 - 0,018 * GP}} \quad \text{y} \quad \text{solamente}$$

realizaríamos la prueba de confirmación, cuando dicha ecuación predictora, indique que la paciente se encuentra en riesgo de tener una diabetes gestacional, es decir cuando P_{DG} sea mayor o igual a 0,03.

7. La aplicación del protocolo propuesto en este estudio, originaría una reducción del 50,00% de las pacientes a las que se están realizando actualmente las pruebas de confirmación, lo que supondría para el Servicio Andaluz de Salud un importante ahorro económico en costes directos e indirectos, como en los gastos de reactivos y fungibles, además, estaríamos evitando las molestias y/o perjuicios a las embarazadas debidos a la realización innecesaria de la prueba de confirmación, así como un ahorro económico a las empresas, disminuyendo el número de días laborales que las gestantes tienen que dedicar a hacerse la prueba de confirmación.

CAPÍTULO VII:

BIBLIOGRAFIA

7. Bibliografía

- Abizanda González M.** Diabetes y embarazo. En Diabetes mellitus. Documentos clínicos SEMERGEN. Ed. EDICOMPLET. 2006. p. 61-8.
- Ahmad Khan H,** Hasan Sobki S, Saleh Alhomida A, Ali Khan S. Paired Values of Serun Fructosamine and Blood Glucose for the Screening of Gestational Diabetes Mellitus: A Retrospective Study of 165 Saudi Pregnant Women. Indian J Clin Biochem 2007; 22: 65-70
- Alberti KG,** Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998;15: 539-53.
- Almirón ME,** Gamarra SC, González MS, Issler JR. Diabetes Gestacional. Rev Pos VIa Cat Med 2005; 152: 23-7.
- Alsina-Manrique L,** Iriondo M, Muñoz-Almagro C, Borrás M, Pou J, Juncosa T et al. Evaluación de la aplicación del cribado de estreptococo del grupo B para la prevención de la infección perinatal en un hospital de tercer nivel. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24: 505-8.
- Álvarez Seijas E,** González Calero TM, Cabrera Rode E, Conesa González AI, Parlá Sardiñas J, González Polanco EA. Algunos aspectos actuales sobre la hemoglobina glucosilada y sus aplicaciones. Revista Cubana de Endocrinología 2009; 20: 141-51.

- American Diabetes Association.** Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl 1): S14-S80.
- American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl 1): S64-S71.
- American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl 1): S62-S69.
- American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl 1): S62-9.
- Anna V,** Van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care* 2008; 31: 2288-93.
- Arencibia JR.** Operación Cesárea: Recuento Histórico. *Rev. Salud Pública* 2002; 4: 170-80.
- Avalos GE,** Owens LA, Dunne F. Applying Current Screening Tools for Gestational Diabetes mellitus to a European Population: Is It Time for Change?. *Diabetes Care* 2013; 36: 3040-4.
- Avruch J.** Insulin signal transduction through protein kinase cascades. *Mol Cell Biochem* 1998; 182: 31-48.

- Baardman ME**, Kerstjens-Frederikse WS, Berger RM, Bakker MK, Hofstra RM, Plösch T. The role of maternal-fetal cholesterol transport in early fetal life: Current insights. *Biol Reprod* 2013; 88; 24: 1-9
- Barbour LA**, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: S112-9.
- Bartha JL**, Cerqueira MJ, González NL, Jañez M, Mozas J, Ramírez O et al. Diabetes y embarazo. Guía asistencial 2006. *Prog Obstet Ginecol* 2007; 50:249-64.
- Black MH**, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The Relative Contribution of Prepregnancy Overweight and Obesity, Gestational Weight Gain, and IADPSG Defined Gestational Diabetes Mellitus to Fetal Overgrowth. *Diabetes Care* 2013; 36:56-62.
- British National Formulary**. British Medical Association, London. 44th Edition, 2002.
- Buchanan TA**, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is Gestational Diabetes?. *Diabetes Care* 2007; 30:S105-11.
- Burke KT**, Colvin PL, Myatt L, Graf GA, Schroeder F, Woollett LA. Transport of maternal cholesterol to the fetus is affected by maternal plasma cholesterol concentrations in golden Syrian hamster. *J Lipid Res*, 2009; 50: 1146-55
- Carpenter MW**, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 144: 768-73.

- Carrera MJ**, Goday A, Soler M, Chillarón JJ, Puig J, Cano JF. Diabetes gestacional. *Jano* 2005; 68: 1207-13.
- Catalano PM**, Tyzbir DE, Roman NM, Amini SB, Sims EAH. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in non-obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1667-72.
- Corcoy R**, Lumbreras B, Bartha JL, Ricart W. Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son validos en nuestro medio?. *Av Diabetol.* 2010; 26: 139-42.
- Coustan DR**, Jovanovic L. Gestational diabetes mellitus: Glycemic control and maternal prognosis. Última actualización 28 de mayo del 2014. 2014. Ed UpToDate, Basow.
- Crowther CA**, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS for The ACHOIS Collaborative Group. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2005; 352:2477-86.
- Cunningham FG**, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Embarazo múltiple En: Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD, editores. *Williams Obstetricia* 21^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001. p. 655-94.
- De Leiva A**, Mauricio D, Corcoy R. Diabetes-Related Autoantibodies and Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: S127-33.

- Delgado R**, Novik V, Cardemil F, Santander D. Utilidad de la medición de fructosamina como indicador de control em pacientes com diabetes gestacional y pregestacional. Ver Med Chile 2011; 139: 1444-50.
- Desoye G**, Hauguel-de Mouzon S. The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007; 30: S120-6.
- Diamond T**, Kormas N. Possible adverse fetal effect of lispro insulin. N Engl J Med 1997; 337: 1009-10.
- Dong LQ**, Liu F. PDK2: the missing piece in the receptor tyrosine kinase signaling pathway puzzle. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005; 289:E187-96.
- Donovan L**, Hartling L, Muise M, Guthrie A, Vandemeer B, Dryden DM. Screening Test for Gestacional Diabetes: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2013; 159:115-22.
- Durán Alcaraz CL**, Reyes Paredes N. Enfermedades renales y embarazo. Rev Hosp Gral Dr. M Gea González 2006; 7: 82-9.
- Eapen DJ**, Valiani K, Reddy S, Sperling L. Management of familial hypercholesterolemia during pregnancy: case series and discussion. J Clin Lipidol 2012; 6:88-91.
- Edison RJ**, Berg K, Remaley A, Kelley R, Rotimi CH, Stevenson RE et al. Adverse Birth Outcome Among Mothers With Low Serum Cholesterol. Pediatrics 2007; 120:723-33.

- Elliott BD**, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 807-12.
- Elliott BD**, Langer O, Schuessling F. Human placental glucose uptake and transport are not altered by the oral antihyperglycemic agent metformin. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 527-30.
- Elliott BD**, Schenker S, Langer O, Johnson R, Prihoda T. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 653-60.
- European Perinatal Health Report**. Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010. 2013. Disponible en: <http://www.europeristat.com/images/doc/Peristat%202013%20V2.pdf>
- Flores JA**, Benaiges D, Pedro-Botet J. Diabetes mellitus gestacional: Importancia del control glucémico intraparto. *Clin Invest Arterioscl*. 2013; 25: 175-81.
- Frame PS**, Carlson SJ. A critical review of periodic health screening using specific screening criteria. Part 2: selected endocrine, metabolic and gastrointestinal diseases. *J Fam Pract* 1975; 2: 123-9.
- Garcia C**. Diabetes mellitus gestacional. *Med Int Mex* 2008; 24: 148-56.
- GEDE (Grupo Español de Diabetes y embarazo)**. Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo (3ª edición). *Av Diabetol* 2006; 22:73-87.

- Gil Almira A.** Variación del peso materno en el embarazo. Medisan 2010; 14: 71-8.
- Gómez Cruz Z, Pérez Molina J, Panduro Barón JG, Fletes Rábago VM, Vazquez Garibay M, Troyo Sanroman R et al.** Factores relacionados con la hemoglobina glicosilada anormal en el puerperio inmediato. Ginecol Obstet Mex 2005; 73:591-4.
- Gómez Sosa Elba.** Trastornos hipertensivos durante el embarazo. Rev Cubana Obstet Ginecol 2000; 26: 99-114.
- González-Bueno G, Bello A.** La infancia en España 2014. El valor social de los niños: hacia un pacto de Estado. 2014. Ed. Unicef comité español. Madrid (España).
- Groenendall F, Elferink-Stinkens PM.** Netherlands Perinatal Registry. Hypoglycaemia and seizures in large-for-gestational age (LGA) full-term neonates. Acta Paediatr. 2006, 95: 874-6.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR et al.** Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358: 1991-2002.
- Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A.** Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 2008; 198: e401-7

- Heras Pérez B**, Gobernado Tejedor J, Mora Cepeda P, Almaraz Gómez A. La edad materna como factor de riesgo obstétrico. Resultados perinatales en gestantes de edad avanzada. Prog Obstet Ginecol 2011; 54: 575-80.
- Herman WH**, MA Y, Uwaifo G, Haffner F, Kahn SE, Horton ES et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Differences in A1c by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. Diabetes Care 2007; 30: 2453-7.
- Hernáiz C**, Antón N, Alós JI, Orden B, Orellana MA, Colomina J et al. Significado clínico del aislamiento de *Streptococcus agalactiae* de orina de pacientes de centros de salud. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;22(2):89-91
- Herranz L**. Diabetes mellitus y embarazo. Endocrinol Nutr 2005; 52: 228-37.
- Hubbard SR**, Wei L, Ellis L, Hendrickson WA. Crystal structure of the tyrosine kinase domain of the human insulin receptor. Nature 1994; 372: 746-54.
- Hughes PF**, Agarwal M, Newman P, Morrison J. An evaluation of fructosamine estimation in screening for gestational diabetes mellitus. Diabet Med 1995; 12: 708-12.

- Hughes RCE**, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An Early Pregnancy HbA_{1c} \geq 5.9% (41 mmol/mol) Is Optimal for Detecting Diabetes and Identifies Women at Increased Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care* 2014; 37: 2953-9. DOI: 10.2337/dc14-1312
- Huidobro A**, Prentice A, Fulford A, Rozowski J. Antropometría como predictor de diabetes gestacional: Estudio de cohorte. *Rev Med Chile* 2010;138:1373-7.
- Iglesias González R**, Barutell Rubio L, Artola Menéndez S, Serrano Martín R. Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. *Diabetes Práctica* 2014; 5 (Suppl 2): 1-24
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel**, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676-82.
- Jaffé M**. Ueber den Niederschlag welchen Pikrinsäure in normalen Ham erzeugt und über eine neue Reaktion des Kreatinins. *Z Physiol Chem* 1886; 10: 391-400.
- Kim C**, Newton KM, Knopp RH. Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862-8.

- Kim C**, Herman WH, Cheum NW, Gunderson EP, Richarsond C. Comparison of Hemoglobin A1c with Fasting Plasma Glucose and 2-h Postchallenge Glucose for Risk Stratification Among Women with Recent Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: 1949-51.
- Kim YD**, Park KG, Lee YS, Park YY, Kim DK, Neudmaran B et al. Metformin Inhibits Hepatic Gluconeogenesis Through AMP-Activated Protein Kinase-Dependent Regulation of the Orphan Nuclear Receptor SHP. *Diabetes* 2008; 57: 306-14. doi: 10.2337/db07-0381.
- Kitzmiller JL**, Buchanan TA, Siri K, Combs AC, Ratner RE. Pre-Conception Care of Diabetes, Congenital Malformations, And Spontaneous Abortions. *Diabetes Care* 1996; 19: 514-41.
- Kitzmillier JL**, Main E, Ward B, Theiss T, Peterson D. Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *Diabetes Care* 1999; 22: 874-5.
- Koopmans CM**, Van-Pampus MG, Groen H, Aamoudse JG, Van den Berg PP, Mol BW. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia_ Bivariate meta-analysis and decision analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146: 8-14.
- Kui L**, Yang H. Value of fructosamine measurement in pregnant women with anormal glucose tolerance. *Chin Med J* 2006; 119: 1861-5.

- Lain KY**, Markovic N, Ness RB, Roberts JM. Effect of smoking on Uric Acid and Other Metabolic Markers throughout Normal Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5743-6.
- Landon MB**, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339-48.
- Langer O**, Yogev Y, Most O, Xenakis EMJ. Gestational diabetes: The consequences of no treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 989-97.
- Leahy A**, Healy S, Murphy M. Crisis Monitoring Report 2014. The European Crisis and Its Human Cost. A Call for Fair Alternatives and Solutions. 2014. Ed. Caritas Europa. Brussels (Belgium).
- Lee AJ**, Hiscock RJ, Wein P, Walker SP, Peermezel M. Gestational Diabetes Mellitus: Clinical Predictors and Long-Term Risk of Developing Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 878-83.
- Levy DP**. Anticoncepción hormonal versus no hormonal versus anticoncepción con sólo progestina en la lactancia: Comentario de la BSR (última revisión: 4 de marzo de 2009). La Biblioteca de la Salud Reproductiva de la OMS; Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

- Lombardo M**, Salas I, Bassas E, Perea E. Diabetes gestacional: Estudio Prospectivo de los parámetros analíticos obtenidos en el test de O'Sullivan como factores de riesgo de macrosomía y de parto por cesarea. *Av Diabetol* 2003; 19: 65-72.
- López Gómez E**, Olivera Rodríguez M, Arenas Pavón A, Maciá Bobes C, Gutiérrez Cecchini B, Gacimartín García MV et al. Hemoglobina glicosilada: nuevas indicaciones en la diabetes. *Boletín Informativo* 2013; 13: 1-4.
- López Rodríguez MJ**, Sánchez Méndez JI, Sánchez Martínez MC, Calderay Domínguez M. Suplementos en embarazadas: controversias, evidencias y recomendaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2010; 34: 117-28.
- Lurie S, Mamet Y**. Red blood cell survival and kinetics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 93: 185-92.
- Lynn PL**, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TRJ et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012; 35: 574-80.
- Maegawa Y**, Sugiyama T, Kusaka H, Mitao M, Toyoda N. Screening test for gestational diabetes in Japan in the 1st and 2nd trimester of pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2003; 62: 45-53.

- Martindale.** Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2ª Ed. Barcelona: Pharma Editores; 2006 .
- Martínez Bugallo F,** Rodríguez Álvarez C, Salgado Parreño FJ, Aguirre-Jaime A. Diabetes gestacional oculta por incumplimiento del protocolo diagnóstico. Med Clin (Barc) 2008; 130: 676-7.
- McCarthy AM,** Elmendorf JS. GLUT4's itinerary in health & disease. Indian J Med Res 2007; 125: 373-88.
- Menarini Diagnostic.** Ficha técnica de Adams A1c. Versión 1. 2007, 1-5.
- Metzger BE,** Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR et al. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007; 30: S251-S260.
- Metzger BE,** Coustan Dr, the Organizing Committee: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes care 1998; 21 (Suppl. 2): 161-168.
- Metzger BE.** Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes 1991; 40 (Suppl 2):197-201.
- Mimouini F,** Tsang RC. Pregnancy outcome in insulin-dependent diabetes: temporal relationships with metabolic control during specific pregnancy periods. Am J Perinatol 1988; 5:334-8.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Estadística de Establecimientos Sanitarios con Régimen de Internado. Tablas nacionales. 2011. Disponible en <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/TablasSIAE2011/Estad de SIAE 2011 nacionales.pdf>

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Interrupción Voluntaria del Embarazo. Datos definitivos correspondientes al año 2012. 2014. Disponible en <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/embarazo/docs/IVE 2012.pdf>

Miranda PAC, Reis R. Diabetes Mellitus Gestacional. Rev Assoc Med Bras 2008; 54:471-86. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2004;27(Suppl 1): S88-90.

Mitanchez D, Burguet A, Simeoni U. Infants Born to Mothers with Gestational Diabetes Mellitus: Mild Neonatal Effects, a Long-term Threat to Global Health. J Pediatr 2014; 164: 445-50.

Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010; 115: 55-9.

Moses RG, Cheung NW. Point: Universal Screening for Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2009; 32:1349-51.

- Moss JR**, Crowther CA, Hiller JE, Willson KJ, Robinson JS for The Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Cost and consequences of treatment for mild gestational diabetes mellitus-evaluation from the ACHOIS randomised trial. BMC Pregnancy and Childbirth 2007; 7: 27. Disponible en <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/7/27>
- Moyer VA**. Screening for Gestational diabetes Mellitus: U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2014; 160: 414-420. doi: 10.7326/M13-2905. Disponible en <http://annals.org/article.aspx?articleid=1813285>
- Myers MG**, White MF. The Molecular Basis of Insulin Action. En: Insulin Signaling: From cultured cells to animal models. Ed. Gruenber B, Zick Y. Taylor and Francis, 2002. New York, pp. 55-87
- Nankervis A**, McIntyre HD, Moses R, Ross G, Callaway L, Potter C et al, for the Australasian Diabetes in Pregnancy Society. ADIPS Consensus Guidelines for the Testing and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus in Australia. Clinical Practice Guidelines Portal 2014.
- National Diabetes Data Group**. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28:1039-57.

National Institute for Health and Clinical Excellence.

Diabetes in pregnancy management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. 2008. Disponible en <http://www.nice.org.uk/CG63>.

Olivares JA, Arellano A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. REB 2008, 27: 9-18.

O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes. 1964; 13: 278-85.

Orozco-Saborío L, Moya-Moya F. Glucemia Postcarga en diabetes gestacional. AMC 2007; 49:42-6.

Pallardo Sánchez LF. Adaptaciones metabólicas en el embarazo. Clasificación de la diabetes. En: Pallardo Sánchez LF, González González A, Quero Jiménez J. Diabetes y embarazo. Madrid. Aula Médica 1999. P 3-17.

Perea-Carrasco R, Pérez-Coronel R, Albusac-Aguilar R, Lombardo-Grifol M, Bassas-Baena de León E, Romero-Díaz C. A simple index for detection of gestational diabetes mellitus. J R Soc Med 2002; 95: 435-9.

Pérez Páez I, Rodríguez Weber FL, Díaz Greene EJ, Cabrera Jardines R. Mitos y realidad de la hemoglobina glucosilada. Med Int Mex 2009; 25: 202-9.

Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 2014; 9:e92485. Doi:10.1371/journal.pone.0092485

- Powers AC:** Diabetes mellitus En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Loscalzo J, editores. Harrison: Principios de Medicina Interna. 17 ed. México; McGRAW-HILL INTERAMERICANA Editores, S.A. 2009. p.2275-305.
- Powers RW,** Bodnar LM, Ness RB, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obst Gynecol* 2006; 194: 160.e1-160.e8
- Rached de Paoli I,** Azuaje Sánchez A, Henriquez Pérez G. Cambios en las variables hematológicas y bioquímicas durante la gestación en mujeres eutróficas. *An Venez Nutr* 2002; 15:
- Ramos JM,** Milla A, López-García P, Gutiérrez F. Estudio de colonización por *Streptococcus agalactiae* en gestantes extrajeras y españolas en Elche y Comarca. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27:249–54.
- Real Ferrero MM,** Bermejo Sánchez E, Martínez Frías ML. Prevención de defectos congénitos. Niveles de colesterol durante el embarazo. *Propositus* 2013; 42: 8-9. Disponible en http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/42-13-Propositus_colesterol.pdf
- Ricart W,** López J, Mozas J, Sancho MA, González N, Balsells M, et al. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia* 2005; 48:1135-41.

- Roca Vilalta M**, Castaño Pérez A, López Moya C, López Olivares M. Diabetes en un centro de salud entre españoles e inmigrantes. *Pharmacy Practique* 2006; 4: 79-82.
- Roche Diagnostic, a.** Ficha técnica de la determinación de colesterol. Versión 9. 2013, 1-5.
- Roche Diagnostic, b.** Ficha técnica de la determinación de la creatinina. Versión 16. 2013, 1-6.
- Roche Diagnostic, c.** Ficha técnica de la determinación de ácido úrico. Versión 8.0. 2013, 1-5.
- Roche Diagnostic, d.** Ficha técnica de la determinación de las proteínas totales. Versión 8.0. 2013; 1-4
- Rodríguez Enriquez Y**, Rodríguez Gisela P, Cabrera Hernández A, Quintero Alejo ME, Díaz Domínguez M, Martín González I. Algunos indicadores del metabolismo lipídico en embarazadas y recién nacidos. *Rev Cubana Salud Pública (revista en internet)*. 2004; 30: Dic. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662004000400004&lng=es.
- Ronzón-Fernández A**, de la Maza-López A, Maciá-Bobes C, García-Bao C, Gómez-Castro MJ. Incidencia de diabetes mellitus gestacional en el área sanitaria de Avilés (Asturias) en el año 2003. Asociación con la morbilidad maternofetal (estudio preliminar). *Aten Primaria*. 2006;37: 418-20.

- Satiel AR, Kahn CR.** Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806.
- Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A.** Molecular Mechanisms of Insulin Resistance. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 674-82.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of diabetes. A national clinical guideline. 2010.
- Serlin DC, Lash RW.** Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician.* 2009; 80: 57-62.
- Silva JC, Pacheco C, Bizato J, de Souza BV, Ribeiro TE, Bertini AM.** Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010; 111: 37-40.
- Silva, JK, Kaholokula JK, Ratner R, Mau M.** Ethnic differences in perinatal outcome of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29: 2058-63.
- Soule J, Egede LE.** Gestational diabetes mellitus. *Best Practice BMJ.* 2014. Actualizado por últimas vez: 23 junio 2014. Disponible em: <http://bestpractice.bmj.com/bestpractice/monograph/665/resources/credits.html>
- Stumvoll M, Häring HU.** Glitazones: clinical effects and molecular mechanism. *Ann Med* 2002; 34: 217-24.

- Tamariz Ortiz JH**, Obregon Calero M, Jara Aguirre JC, Díaz Herrera J, Jefferson Cortes L, Guerra Allison H. Colonización vaginal y anorectal por *Streptococcus agalactiae* en gestantes de los Hospitales Nacionales Cayetano Heredia y Arzobispo Loayza. Rev Med Hered 2004; 15: 144-50.
- Tietz NW**. Clinical Guide to Laboratory Tests, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 2006; 444-51.
- Tipiani-Rodríguez O**. ¿Es la edad avanzada un factor de riesgo independiente para complicaciones materno-perinatales?. Rev Per Ginecol Ostet 2006; 52: 89-99.
- Trujillo B**. Frecuencia de Indicaciones y Características Epidemiológicas de Cesárea de Primera Vez y Cesárea Previa. Arch. Ginecología y Obstetricia 2002; 67: 27-32.
- Ullrich A**, Bell JR, Chen EY, Herrera R, Petruzelli LM, Dull TJ et al. Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. Nature 1985; 313: 756-61. Doi: 10.1038/213756a0.
- Vamdorsten JP**, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. NIH Consens State Sci Statements 2013; 29: 1-31.
- Vázquez-Rodríguez JG**, Rico-Trejo E. Papel del ácido úrico en la preeclampsia-eclampsia. Ginecol Obstet Mex 2011; 79: 292-7

- Vilchez D**, Pérez-Aguilar MC, Saba S, Bonfante-Cabarcas R. Los niveles séricos de adenosin deaminasa y ácido úrico se correlacionan en pacientes gestantes con trastornos hipertensivos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009; 74: 217-24.
- Voto LS**, Nicolotti A, Salcedo L, González MM, Nassif JC, Cremonte AE. Recopilación, actualización y recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes gestacional. *Fasgo* 2012; 11: 37-48.
- Watanabe RM**, Black MH, Xiang AH, Allayee H, Lawrence JM, Buchanan TA. Genetics of Gestational Diabetes Mellitus and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: S134-40.
- Weichselbaum TE**. An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *Am J Clin Pathol* 1946; 10: 40-9.
- Weissmann-Brenner A**, O'Reilly-Green C, Ferber A, Divon MY. Does the availability of maternal HbA1c results improve the accuracy of sonographic diagnosis of macrosomia?. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 466-71.
- Winterfedl U**, Allignol A, Panchaud A, Rothuizen L, Merlob P, Cuppers-Maarschalkerweed B et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. *BJOG* 2013; 120: 463-71.
- Yogev Y**, Hod M. Use of new technologies for monitoring and treating diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34: 241-53.

Youngren J. Regulation fo insulin receptor function. Cellular
and Molecular Life Sciences 2007; 64: 873-91.