



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

Título de la tesis

**“ESTUDIO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO
EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL”**

Nombre del Autor

Ana Fernández Leivas



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

Título de la tesis

**“ESTUDIO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO
EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL”**

Nombre del Autor

Ana Fernández Leivas

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Estudio de marcadores bioquímicos del primer trimestre de embarazo en el diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional	Inglés: Study of biochemical markers of the first trimester in the diagnosis of gestational diabetes mellitus

2.- Autor	
Nombre: Ana Fernández Leivas	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Investigación en Medicina	
Órgano responsable: Comisión Académica del Programa de Doctorado Investigación en Medicina	

RESUMEN (en español)

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) se considera la enfermedad metabólica más frecuente asociada al embarazo, con numerosas complicaciones tanto para la madre como para el feto. La prevalencia se encuentra entre el 1-14% dependiendo del método de cribado empleado, criterios diagnósticos utilizados y tipo de población analizada. Algunos de los factores que predisponen a que una mujer desarrolle DMG son la obesidad, edad materna, DMG en gestaciones previas y grupo étnico con alta prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2.

Para detectar DMG, se realiza entre las 24-28 semanas de gestación el test O'Sullivan, que consiste en medir la glucemia en plasma venoso tras administrar una sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa. Un valor a la hora ≥ 140 mg/dl indica que el test es positivo lo que requeriría un test diagnóstico para confirmarlo, basado en sobrecarga oral de 100 gramos y la determinación de los valores de glucosa a la hora, 2 horas y 3 horas. Los puntos de corte según los criterios de Carpenter y Coustan son valores de glucosa basal de 95 mg/dl, a la hora de 180 mg/dl, a las 2 horas de 155 mg/dl y a las 3 horas de 140 mg/dl. Dos o más valores por encima de estos es diagnóstico de DMG. Un solo valor elevado, o solamente el de la segunda hora >140 mg/dl se define como intolerancia hidrocarbonada gestacional (ITG).

El objetivo de este estudio fue ver si existía algún tipo de relación entre las variables tanto bioquímicas como ecográficas medidas en el primer trimestre y el posterior desarrollo de DMG, y si alguno fue capaz de predecirla antes del segundo trimestre del embarazo.

Se incluyeron todas las gestantes que llevaron un control obstétrico en el Hospital de Cabueñes durante el año 2012. Los datos recogidos: translucencia nucal, longitud cráneo-caudal, PAPP-A, β -hCG, glucosa, ácido úrico, creatinina, urea, ALT, AST, GGT, ALP, bilirrubina, hierro, ferritina y la información referente al control (edad materna, raza, edad gestacional, peso, tabaquismo, embarazo gemelar, fecundación in vitro), permitieron estudiar la evolución de cada gestante hasta la aparición de la condición objeto de estudio. Las gestantes que no presentaron la condición se consideraron como grupo control, que sirvieron de comparación con aquellas que presentaron ITG (Grupo 1) y DMG (Grupo 2).

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en: edad materna entre Grupos 0 y 1 ($p < 0,0001$) y Grupos 1 y 2 ($p = 0,0161$); **peso** entre Grupos 0 y 1 ($p = 0,0191$) y Grupos 0 y 2 ($p = 0,0249$); **β -hCG** entre Grupos 0 y 1 ($p = 0,0021$) y Grupos 0 y 2 ($p = 0,0341$); **β -hCG MoM** entre Grupos 0 y 1 ($p = 0,0147$) y Grupos 0 y 2 ($p = 0,0488$); **Glucosa Basal Primer Trimestre** entre Grupos 0 y 1 ($p = 0,0018$), Grupos 0 y 2 ($p < 0,0001$) y Grupos 1 y 2 ($p = 0,0246$); **Ácido úrico** entre Grupos 0 y 1 ($p = 0,0349$) y Grupos 0 y 2 ($p = 0,0176$); **ALT** entre Grupos 0 y 2 ($p = 0,0004$) y **GGT** entre Grupos 0 y 2 ($p = 0,0210$).

Tras un análisis de regresión logística, los factores significativos para predecir DMG fueron la **edad materna >34 años** [OR 1,86(1,41-2,45)] y concentraciones en el primer trimestre de **glucosa >84 mg/dl** [OR 2,65(1,68-4,18)], **β -hCG $<32,8$ mUI/ml** [OR 2,08 (1,21-3,57)] y **ácido úrico $>2,9$ mg/dl** [OR 2,53 (1,44-4,47)].

El mejor punto de corte en la población de estudio para SOG50 fue 139mg/dl (sensibilidad=100%, especificidad=75,82%). Para SOG 100: Glucosa basal 88mg/dl (sensibilidad=38,64%, especificidad=86,51%); glucosa a la hora 180mg/dl (sensibilidad=67,05%, especificidad=88,24%); glucosa a las 2 horas 154mg/dl (sensibilidad=93,18%, especificidad=89,27%) y glucosa a las 3 horas 134mg/dl (sensibilidad=77,27%, especificidad=88,58%).

Según nuestros resultados, la medición de los valores de glucosa basal en el primer trimestre, β -hCG y ácido úrico, junto con la edad de la gestante, permiten hacer un diagnóstico y tratamiento precoz.

RESUMEN (en Inglés)

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is considered the most common metabolic disease associated with pregnancy, with numerous complications for both mother and fetus. The prevalence is between 1 to 14% depending on the screening method employed, diagnostic criteria and type of population tested. Some of the factors that influence the development of GDM include obesity, maternal age, previous pregnancies and GDM ethnic group with a high prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus.

For GDM, it is performed between 24-28 weeks of gestation the O'Sullivan test, which measure the venous plasma glucose after an oral overload of 50 grams of glucose. When a value ≥ 140 mg / dL indicates that the test is positive which would require a test to confirm the diagnosis based on oral load of 100 grams and the determination of glucose values hour, 2 hours and 3 hours. The cutoffs as criteria Coustan Carpenter and fasting glucose values are 95 mg / dl, when 180 mg / dl at 2 hours 15 5mg / dl 3 hours and of 140 mg / dl. Two or more of these values is above diagnosis of GDM. A single high value, or only the second time > 140 mg / dl is defined as gestational carbohydrate intolerance (IGT).

The aim of this study was to see if there was any relationship between both biochemical and ultrasonographic measurement variables in the first trimester and the subsequent development of DMG, and if anyone was able to predict before the second trimester of pregnancy.

All pregnant women who carried control obstetric Hospital Cabueñes during 2012. Data collected included: nuchal translucency, rump length, PAPP-A and β -hCG, glucose, uric acid, creatinine, urea, ALT, AST, GGT , ALP, bilirubin, iron, ferritin and information concerning the control (maternal age, race, gestational age, weight, smoking, twin pregnancy, in vitro fertilization), allowed to follow the evolution of each pregnant until the appearance of the condition being study. All cases were diagnosed before the study. Pregnant women who did not develop the condition are considered as a control group, which served as compared with those who had ITG (Group 1) and DMG (Group 2).

We found statistically significant differences in maternal age between groups 0 and 1 ($p < 0.0001$) and Groups 1 and 2 ($p = 0.0161$); weight between groups 0 and 1 ($p = 0.0191$) and Groups 0 and 2 ($p = 0.0249$); β -hCG between groups 0 and 1 ($p = 0.0021$) and Groups 0 and 2 ($p = 0.0341$); β -hCG MoM between groups 0 and 1 ($p = 0.0147$) and Groups 0 and 2 ($p = 0.0488$);

Basal glucose First Trimester between groups 0 and 1 ($p = 0.0018$), Groups 0 and 2 ($p < 0.0001$) and groups 1 and 2 ($p = 0.0246$); uric acid between groups 0 and 1 ($p = 0.0349$) and groups 0 and 2 ($p = 0.0176$); ALT between groups 0 and 2 ($p = 0.0004$) and GGT between groups 0 and 2 ($p = 0.0210$).

DMG significant predictor in logistic regression factors were maternal age > 34 years [OR 1.86 (1.41 to 2.45)] and concentrations in the first trimester of glucose > 84 mg / dl [OR 2.65 (1.68 to 4.18)], β -hCG $< 32,8$ mUI / ml [OR 2.08 (1.21 to 3.57) and uric acid > 2.9 mg / dl [OR 2.53 (1.44 -4.47)].

The best cutoff point in the study population for SOG50 was 139mg / dl (sensitivity = 100%, specificity = 75.82%). SOG 100: basal glucose 88mg / dl (sensitivity = 38.64%, specificity = 86.51%); glucose to 180mg / dl (sensitivity = 67.05%, specificity = 88.24%) hour; 2 hours glucose 154mg / dL (sensitivity = 93.18%, specificity = 89.27%) and glucose at 3 hours 134mg / dl (sensitivity = 77.27%, specificity = 88.58%).

According to our results, the measurement of fasting glucose values in the first trimester, β -hCG, uric acid and the age of the pregnant woman, aimed at establishing a diagnosis and early treatment.

Sobre todo a mis padres:

***Gracias por vuestro ejemplo, por vuestra generosidad y
por estar SIEMPRE AHÍ. Sin vosotros nada hubiese sido posible.***

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi gratitud a quienes de algún modo han hecho posible este proyecto. Por los extensos conocimientos, profesionalidad ejemplar, apoyo y confianza que me han ofrecido y siempre ofrecen.

Mi primer agradecimiento es para la Dra. Vanessa García Moreira, co-directora de esta tesis, amiga y directora de mi trayectoria profesional. Desde mi primer año de residencia me ha guiado y ayudado en mi formación, por lo que a ella le debo gran parte de lo que soy y de lo que hago. Muchas gracias por todo Vane. Sin ella no hubiera sido posible.

Un agradecimiento muy especial al Dr. Joaquín Moris de la Tassa, director de esta tesis, por su gran dedicación en la elaboración y corrección de este trabajo. Él me ánimo para empezar, confianza para seguir y el impulso final para terminar.

A toda mi familia, porque con su manera de afrontar la vida, me he contagiado su optimismo e ilusión por vivirla.

A todos mis amigos, que de manera indirecta me habéis ayudado a seguir adelante; por todo lo que hemos compartido juntos y lo que nos queda por compartir.

A todas las personas que han colaborado en mi formación en el Hospital Cabueñes, con especial afecto a mis compañeros del Servicio de Análisis Clínicos por su apoyo constante.

Gracias a Begoña Peredo López, por su continuo ánimo y apoyo mientras he realizado este trabajo y por su colaboración en la realización del mismo. A Belén Laborda González y Carlos Blanco Cristóbal, por su preocupación y ayuda desde el primer momento.

A Enrique por su inestimable ayuda en la recogida de datos y a nivel informático, gracias por tu apoyo a lo largo de estos años.

ACRÓNIMOS

ACF: Anomalías Cromosómicas Fetales

ACHOIS: Australian Carbohydrate Intolerante Study in Pregnancy Women

ACOG: Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos

ACTH: Hormona liberadora de corticotropina

ADA: Asociación Americana de Diabetes

ALP: Fosfatasa Alcalina

ALT: Alanina Aminotransferasa

AMC: Amniocentesis

AST: Aspartato Aminotransferasa

ATP: Adenosina Trifosfato

AUC: Area Under the Curve

β -hCG: Fracción beta de la Gonadotropina Coriónica humana

BVC: Biopsia de Vellosidades Coriales

CRL: Longitud Cráneo-Caudal

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DM: Diabetes Mellitus

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional

DV: Ductos Venoso

Fe: Hierro

Ferri: Ferritina

FID: Federación Internacional de la Diabetes

g: gramos

GEDE: Grupo Español de Diabetes y Embarazo

GEG: Grande para Edad Gestacional

GGT: Gamma Glutamil Transferasa

GH: Hormona del crecimiento

Acrónimos

Ana Fernández Leivas

HAPO: Hyperglucemia and Adverse Pregnancy Outcome Study

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HC: Hidratos de Carbono

hLP: Lactógeno Placentario

HN: Hueso Nasal

HTIE: Hipertensión Inducida por el Embarazo

IADPSG: International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups

IC: Intervalo de Confianza

IGF: Factores de Crecimiento Insulinoides

IGFBPs: Insulin-like Growth Factor Binding Proteins

IMC: Índice de Masa Corporal

IRS: Sustrato del Receptor de Insulina

ITG: Intolerancia a la Glucosa

IWC: International World Conference

Kda: Kilodalton

Kg: Kilogramo

kg/m²: Kilogramo por metro cuadrado

LH: Hormona Luteinizante

MFMU: Maternal and Fetal Medicine Unit

mg/dl: miligramo por decilitro

mg/kg/min: miligramo por kilogramo por minuto

mmol/l: milimol por mililitro

MoM: Múltiplos de Mediana

mUI/ml: miliUnidad Internacional por mililitro

NDDG: National Diabetes Data Group

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

NICHD: National Institute of Child Health and Human Development

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

Acrónimos

Ana Fernández Leivas

PAPP-A: Proteína plasmática asociada al embarazo

PEG: Pequeño para Edad Gestacional

PPRAy: Receptor Activado por el Peroxisoma Proliferador

proMBP: Proteína eosinófila básica mayor

ROC: Receiver Operating characteristics Curve

r.p.m.: revoluciones por minuto

RR: Riesgo Relativo

SOG: Sobrecarga Oral de Glucosa

SOG₅₀: Sobrecarga Oral de 50 gramos de glucosa

SOG₇₅: Sobrecarga Oral de 75 gramos de glucosa

SOG₁₀₀: Sobrecarga Oral de 100 gramos de glucosa

TC: Test Combinado de Primer Trimestre

TBIL/BIL: Bilirrubina Total

TN: Translucencia Nucal

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral α

UI/kg: Unidad Internacional por kilogramo

vs: versus

ÍNDICE

	pág
➤ Introducción	1
1. La diabetes	3
2. La diabetes mellitus gestacional	6
2.1. Prevalencia y factores de riesgo de la DMG.	8
2.2. Etiopatogenia de la DMG.	12
2.3. Complicaciones de la DMG.	20
2.4. Cribado y criterios diagnósticos de la DMG.	23
2.5. Tratamiento.	33
2.6. Control postparto de las alteraciones glucídicas.	37
3. Marcadores bioquímicos del primer trimestre.	39
3.1. Hormonas placentarias: PAPP-A y β -HCG.	40
3.1.1. Proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A).	40
3.1.2. Fracción beta de la Gonadotropina Coriónica humana (β -hCG).	43
3.2. Otros marcadores bioquímicos: creatinina, ácido úrico, urea, ALT, AST, GGT, ALP, bilirrubina, hierro y ferritina.	48
3.2.1. Creatinina	48
3.2.2. Ácido úrico	48
3.2.3. Urea	49
3.2.4. Alanina Aminotransferasa (ALT)	49
3.2.5. Aspartato Aminotransferasa (AST)	50
3.2.6. Gamma Glutamil Transferasa (GGT)	51
3.2.7. Fosfatasa Alcalina (ALP)	51
3.2.8. Bilirrubina Total (TBIL)	52

3.2.9. Hierro (Fe)	53
3.2.9. Ferritina	53
4. Marcadores ecográficos del primer trimestre	55
4.1. Translucencia nucal (TN)	55
4.2. Hueso nasal (HN)	59
4.3. Ductos venoso (DV)	60
4.4. Regurgitación mitral	61
4.5. Ángulo facial, frontomaxilar	61
➤ Hipótesis de Trabajo y Objetivos	63
➤ Sujetos y Métodos	69
1. Diseño de estudio	71
1.1. Sujetos	71
1.2. Tipo y fases de estudio	72
1.3. Criterios de inclusión y exclusión	73
1.4. Variables	74
2. Búsqueda bibliográfica.	74
3. Cálculo del tamaño muestral.	75
4. Métodos analíticos y ecográficos	77
4.1. Obtención de la muestra.	77
4.2. Determinación de parámetros bioquímicos en el primer trimestre.	78
4.2.1. Determinación de β -hCG libre	78
4.2.2. Determinación de PAPP-A	79
4.2.3. Determinación de Glucosa	79

4.2.4. Determinación de Ácido úrico	80
4.2.5. Determinación de Creatinina	80
4.2.6. Determinación de Urea	80
4.2.7. Determinación de ALT	81
4.2.8. Determinación de AST	81
4.2.9. Determinación de GGT	82
4.2.10. Determinación de ALP	82
4.2.11. Determinación de Bilirrubina Total	83
4.2.12. Determinación de Hierro	83
4.2.13. Determinación de Ferritina	83
4.3. Determinación de parámetros en la analítica del tercer trimestre para la detección de la DMG.	84
4.3.1. Determinación de Glucosa tras Sobrecarga Oral 50g	84
Glucosa: cribado de diabetes gestacional (Test de O'Sullivan).	
4.3.2. Determinación de Glucosa tras Sobrecarga Oral 100g	85
Glucosa: diagnóstico de diabetes gestacional.	
4.4. Determinación de datos ecográficos en el primer trimestre y cálculo del riesgo prenatal.	86
5. Análisis estadístico.	88
6. Aspectos éticos.	89
➤ Resultados	91
1. Estudio descriptivo de la Población Final de Estudio	93
1.1. Estudio descriptivo de las características Sociodemográficas, Antropométricas y Obstétricas.	94
1.2. Estudio descriptivo de las Variables Bioquímicas y Ecográficas: Establecimiento de Valores de Referencia	97

en el primer trimestre.

2. Prevalencia de Diabetes Gestacional en el Área V del Principado de Asturias y asociación de los marcadores del primer trimestre con dicha patología.	103
2.1. Asociación de las Variables Sociodemográficas, Antropométricas y Obstétricas con la DMG.	106
2.2. Asociación de los Marcadores Bioquímicos y Ecográficos con la DMG.	112
3. Adecuación del punto de corte de Glucosa del test de screening para la DMG (Test de O´Sullivan) en la población gestante del Área V del Principado de Asturias.	138
➤ Discusión	149
➤ Conclusiones	169
➤ Bibliografía	173
➤ Anexos	191

INTRODUCCIÓN

1. LA DIABETES

La *diabetes mellitus (DM)* es una enfermedad de interés sanitario de primer orden, tanto por el número de sujetos afectados en el mundo, como por las complicaciones que causa, que son responsables de importantes y numerosos casos de morbilidad y mortalidad. En palabras de la **Organización Mundial de la Salud (OMS)**, (2003): “La *diabetes mellitus* constituye uno de los riesgos esenciales para la Salud Pública Global, que está empeorando rápidamente, y cuyo mayor impacto tiene lugar sobre las personas adultas en edad laboral de los países en vías de desarrollo. Según la 6ª edición de la *Diabetes Atlas de la Federación Internacional de la Diabetes (FID)*, y tal como muestra la Figura 1, el número estimado de adultos que viven con diabetes se ha elevado en 2013 a 382 millones, lo cual representa el 8,3% de la población mundial adulta. Se calcula que esta cifra aumentará hasta alcanzar los 592 millones de personas para 2035 o, lo que es lo mismo, 1 adulto de cada 10 tendrá diabetes, lo cual equivale a aproximadamente a tres nuevos casos de diabetes cada 10 segundos.

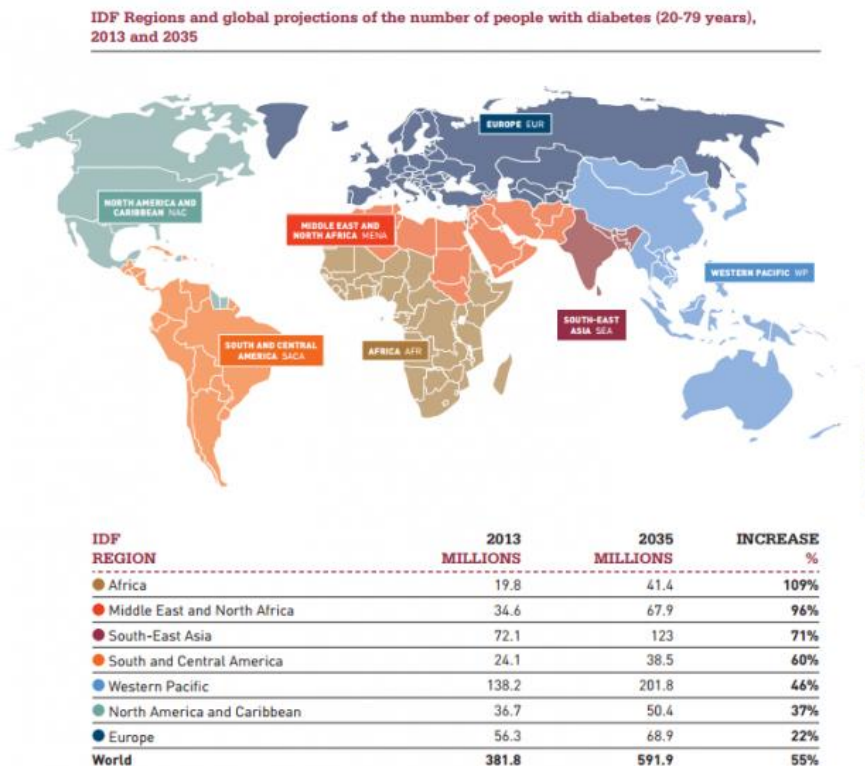


Figura 1. Número estimado de personas con diabetes en 2013 y 2035. 6ª edición de la Diabetes Atlas de la Federación internacional de la Diabetes (FID) 2013.

Dentro del concepto de *DM* se incluye un grupo enfermedades metabólicas crónicas que comparten el fenotipo de la hiperglucemia, lo que tiene lugar cuando el páncreas no produce suficiente insulina, o alternativamente cuando el organismo no puede utilizar eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona polipeptídica que regula la concentración de glucosa en la sangre. La hiperglucemia es el efecto de la *DM* no controlada, que con el tiempo conduce a serios perjuicios sobre muchos sistemas del organismo, singularmente sobre los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos. A largo plazo las complicaciones incluyen retinopatía, nefropatía, neuropatía periférica, y riesgo elevado de enfermedades vasculares (infarto de miocardio y accidente cerebro-vascular o ictus).

Existen cuatro tipos de diabetes (1):

- *La diabetes de tipo 1 (DM1)* (resultado de la destrucción de las células β , por lo general lleva a la deficiencia absoluta de insulina).
- *La diabetes de tipo 2 (DM2)* (resultado de un defecto de secreción de insulina progresiva en el fondo de la resistencia a la insulina).
- *Otros tipos específicos de diabetes debido a otras causas*, por ejemplo, los defectos genéticos en la función de las células β (DM tipo MODY, abreviatura de Maturity-Onset diabetes of the young), defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino (por ejemplo, fibrosis quística), y drogas o inducido por productos químicos (como en el tratamiento del VIH/SIDA o después de un trasplante de órganos).
- *La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)* (diabetes diagnosticada durante el embarazo).

La DM2 es responsable de más del 80% de los casos de diabetes en el mundo desarrollado, mientras que la DM1 constituye aproximadamente un 5-10% de los casos.

Desde 1997 el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y un poco más tarde, el Comité de Expertos de la OMS, establecen tres únicos métodos diagnósticos de DM y cada uno de ellos debe confirmarse en los días subsiguientes por cualquiera de los métodos (aunque de preferencia el mismo) excepto en el último caso que no está justificada la segunda determinación en presencia de clínica:

- *Glucemia basal en plasma venoso igual o superior a 126 mg/dl.*
- *Glucemia en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dl a las 2 horas tras Sobrecarga Oral de 75 gramos de Glucosa.*
- *Glucemia al azar en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dl en presencia de síndrome diabético (poliuria, polifagia, polidipsia, pérdida inexplicable de peso).*

Aunque existían consideraciones para incluir los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) como criterio diagnóstico, al comité de expertos en el diagnóstico y clasificación de la diabetes les parecía prematuro su uso debido a la falta de estandarización de su determinación. Sin embargo, en Enero del 2010 la ADA, basándose en recomendaciones de un comité de expertos, admite como cuarto criterio diagnóstico de DM la HbA1c. De este modo una *HbA1c mayor o igual a 6,5% estimada en un laboratorio que utilice el método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado al Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), y al igual que ocurre con las otras determinaciones, repetida en una segunda ocasión en los días siguientes, es diagnóstica de diabetes.* A pesar de que algunas sociedades científicas aún no se han posicionado, la OMS sí reconoce como criterio diagnóstico la HbA1c, aunque considera que no es de primera elección. A diferencia de la glucemia basal y de la Sobrecarga Oral de Glucosa (SOG), la determinación de la HbA1c no requiere ayuno nocturno previo y presenta además como ventaja la menor variabilidad de los resultados en estados de estrés y enfermedad. Sin embargo, el coste de la prueba, la no disponibilidad en todos los países, la correlación incompleta entre HbA1c y glucemias medias en ciertos individuos y la presencia de hemoglobinopatías y de ciertos estados de alteraciones de la

regeneración celular (la anemia dilucional del embarazo, anemias hemolíticas y anemias por déficit de hierro) limitan el uso de la prueba. Además, la aparición abrupta de DM1 en algunos niños, puede no cursar con niveles elevados de HbA1c inicialmente.

2. LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

La DMG se considera la enfermedad metabólica más frecuente asociada al embarazo y constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad materna y fetal. Existe por tanto, un creciente interés en la capacidad para predecir qué embarazadas desarrollarán DMG, dado que existen evidencias de que los cambios de estilo de vida no sólo pueden disminuir el riesgo de diabetes en personas no embarazadas, sino también evitar complicaciones en las mujeres con DMG. Actualmente el cribado de DMG basado en la historia materna proporciona una tasa de detección de aproximadamente un 60%, pero con una tasa de falsos positivos de un 40% [National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008, disponible en <http://www.nice.org.uk/CG63>].

Ya en 1882, J. Matthews Duncan observó que la diabetes puede aparecer durante el embarazo y desaparecer al final del mismo (2). En la década de 1950, WP. Jackson describió una mayor probabilidad de muerte y macrosomía fetal en mujeres con diabetes (3) y en 1957 ER. Carrington et al, acuñaron el término "Diabetes Gestacional" (4).

Históricamente, el término "Diabetes Gestacional" se ha definido como *mujeres con inicio o primer reconocimiento de la tolerancia anormal a la glucosa durante el embarazo* (5). Esta definición incluye dentro de la DMG un subgrupo de mujeres con diabetes presente antes de la gestación pero no diagnosticada. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) sigue utilizando esta terminología (6).

En el año 2010, el International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG), un grupo de consenso internacional con representantes de varias organizaciones obstétricas y diabetólogos, incluida la ADA, recomienda un cambio en la definición clásica de la DMG (7). En el nuevo sistema propuesto, la diabetes diagnosticada durante el embarazo se clasifica como "abierta o franca" o "gestacional". Este cambio reconoce la prevalencia relativamente alta de la DM2 no diagnosticada en mujeres no embarazadas en edad fértil y recomienda diferenciar a este subgrupo de mujeres, diagnosticándolas como probable "diabetes pregestacional" (no como DMG) ya que tienen unas características diferentes, como es el mayor riesgo de malformaciones congénitas (8), mayor riesgo de desarrollar complicaciones (neuropatía y retinopatía) que precisen tratamiento durante la gestación (9), necesidad de iniciar tratamiento de forma más precoz, necesidad de un seguimiento más estrecho para normalizar la glucemia (10), (11) y necesidad de confirmar y tratar adecuadamente la diabetes después del parto (7).

Aproximadamente el 10% de las diabéticas embarazadas son pregestacionales y el 90% gestacionales. La mayoría de estas pacientes son mujeres con predisposición genética o metabólica a la diabetes, incapaces de compensar de forma adecuada los efectos diabetógenos del embarazo. El diagnóstico de diabetes manifiesta o preexistente se puede hacer en las embarazadas que cumplan alguno de los criterios diagnósticos de diabetes en su primera visita prenatal.

Las enfermedades que complican el embarazo, como la DMG, representan un reto significativo en los sistemas de salud del mundo entero ya que convergen múltiples características clínicas que condicionan riesgo elevado. El diagnóstico y tratamiento de los embarazos complicados por la diabetes es importante para la prevención de resultados adversos perinatales (12). La identificación de las mujeres con DMG que tienen un mayor riesgo de DM2 proporciona una oportunidad para educar, tratar y mejorar los resultados a largo plazo.

2.1. PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LA DMG

La DMG es la complicación médica y el trastorno metabólico más común del embarazo, desarrollándose entre el 1-14%, dependiendo del método de cribado empleado, los criterios diagnósticos utilizados y el tipo de población analizada. La mayoría de los estudios informan unas tasas de prevalencia de entre un 2-5% (13). La Tabla 1 describe la prevalencia de la DMG descrita por diferentes trabajos (14-22). En general, la prevalencia en la población caucásica varía entre un 2-4%, siendo mayor en asiáticas (5-10%), americanas hispano/mejicanas (5-7%) y población árabe (5-7%) (23).

En España se han comunicado prevalencias de entre un 2,5% (24), (25) a un 15% (26). En un estudio que incluyó 9.270 mujeres, realizado por 16 hospitales del Sistema Nacional de Salud Español en el año 2002, la prevalencia fue del 8,8% según los criterios de la National Diabetes Data Group (NDDG) y del 11,6% según los criterios de Carpenter y Coustan (27).



Figura 2. Prevalencia de Diabetes Mellitus Gestacional en el mundo. 5^o edición de la Diabetes Atlas de la Federación internacional de la Diabetes (FID) 2011.

La DMG es cada vez más común a medida que la epidemia de la obesidad y la DM2 continúa. Si se adoptan universalmente los últimos criterios diagnósticos propuestos por el IADPSG en base a los resultado del *Hyperglucemia and Adverse Pregnancy Outcome Study* (HAPO) la prevalencia se eleva hasta un 17,8% (7).

Tabla 1. Prevalencia de la DMG en distintos lugares del mundo.

Autor	Lugar	Prevalencia (%)
Abell, Beischer ¹⁴	Australia	0.7
O'Sullivan ¹⁵	Boston	2.5
Magee ¹⁶	Seattle	3.2–5.0
Dooley ¹⁷	Chicago	3.5–5.5
Sacks ¹⁸	Los Angeles	3.4
Berkowitz ¹⁹	Manhattan	4.6
Murphy ²⁰	Alaska	5.8
Nahum ²¹	Los Angeles	7.1
Mestman ²²	Los Angeles	12.3
Benjamin ²³	Zuni, Nuevo México	14.3

Son varios los factores considerados de riesgo que predisponen a que una mujer desarrolle una DMG (28):

OBESIDAD: La obesidad, factor de riesgo clásico para el desarrollo de DMG, está ganando en la actualidad más importancia debido a la epidemia de obesidad en los países desarrollados, promovida por cambios en los estilos de vida, disminución de la actividad física e incremento del consumo calórico entre otros. La asociación entre obesidad y resistencia a la insulina es lo que determina que exista un aumento del riesgo de DMG. Durante la primera mitad de la gestación un aumento de peso excesivo se ha asociado con un resultado anormal en los test de SOG y a una mayor prevalencia de DMG. La obesidad previa al embarazo [Índice de masa corporal (IMC) pregestacional > 30 kg/m², peso pregestacional ≥ 110% del peso ideal] y el exceso de incremento de peso durante el mismo predisponen a las mujeres a desarrollar DMG y

una DM2 de origen temprano (29-32). Realizar ejercicio de forma regular antes de la gestación parece disminuir el riesgo de desarrollar diabetes durante el embarazo al igual que reduce el riesgo de DM2 en población no gestante. Distintos trabajos en los que se han buscado estrategias para disminuir la incidencia de DMG han mostrado resultados dispares. La mayor evidencia actual para disminuir el riesgo de desarrollar DMG se ha encontrado en el ejercicio y la pérdida de peso antes del embarazo (28), (33).

EDAD MATERNA: El aumento de la edad materna (> 30-35 años) es un potente factor de riesgo para DMG y puede representar un factor contribuyente para el incremento de las tasas de prevalencia de DMG en una determinada población a lo largo del tiempo o las diferencias observadas entre diferentes poblaciones. En los estudios de prevalencia de DMG, las tasas de prevalencia no se encuentran estandarizadas por edad, por lo que no se puede determinar el impacto de la edad materna en la prevalencia de la DMG en cada población. Por otro lado, el aumento de la edad materna en el momento del parto en países desarrollados, influye en la creciente prevalencia de la DMG en estos países con respecto a los países en vías de desarrollo, en los que la edad materna durante la gestación es menor (34).

DMG EN GESTACIONES PREVIAS: Las pacientes con una DMG en una gestación previa tienen un riesgo de recurrencia del 33-50%. Además, algunas de estas pacientes presentan una DM2 sin diagnosticar (35).

GRUPO ÉTNICO: El origen étnico ha sido probado como un factor de riesgo independiente para DMG afectando a la prevalencia del mismo modo que afecta a la de la DM2 en una determinada población. Las mujeres con mayor prevalencia de DMG son las afroamericanas, latinas o hispanoamericanas, americanas nativas, habitantes de las islas del Pacífico y del sureste asiático e indígenas australianas, que se sitúan alrededor del 14% (36). La prevalencia de DM2, es un indicador de prevalencia de DMG, por tanto las poblaciones étnicas y raciales que presentan una elevada prevalencia de DM2 son también las que tienen un riesgo mayor de padecer DMG (34).

Los cambios en la composición racial y étnica de una población, debidos a movimientos migratorios, pueden influir también en los cambios de prevalencia de la DMG a lo largo del tiempo en una población.

Otros factores que pueden predisponer a una gestante a padecer DMG y en las que se debe realizar un test diagnóstico durante el primer trimestre son:

- *Glucosuria en el primer trimestre.*
- *Antecedentes familiares de DM, en familiares de primer grado (37).*
- *Antecedentes de resultados perinatales adversos (pérdidas gestacionales sin causa conocida o malformaciones fetales).*
- *Antecedentes de macrosomía fetal (>4.000 g) en gestaciones previas.*

También se han considerado otros factores de riesgo para el desarrollo de una DMG como son:

- *Peso al nacimiento superior a 4.000 g o inferior a 2.700 g.*
- *Síndrome de ovario poliquístico (38), (39).*
- *Uso de glucocorticoides durante la gestación.*
- *Antecedentes personales de hipertensión esencial (HTA) o estados hipertensivos inducidos por el embarazo (EHE).*

En la actualidad el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) clasifica en dos grupos a las gestantes según su riesgo de desarrollar diabetes a lo largo del embarazo (40):

- **Gestantes de alto riesgo.** Son aquellas que presentan uno o más de los siguientes factores: edad igual o superior a 35 años, obesidad (IMC >30Kg/m²), macrosomía en partos anteriores (>4Kg), antecedentes personales de DMG, alteraciones del metabolismo de la glucosa o antecedentes familiares de diabetes en primer grado.
- **Gestantes de riesgo moderado-bajo.** Son todas las que no tienen ninguno de los factores mencionados antes.

2.2. ETIOPATOGENIA DE LA DMG

La DMG es una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono (HC) que se manifiesta por hiperglucemia y que conlleva numerosas complicaciones materno-fetales. Ésta se descubre por primera vez durante un embarazo. Por lo regular este trastorno desaparece después del parto y por ello se considera un periodo de anomalía condicionado por la gestación (41), (42).

Las modificaciones fisiológicas del metabolismo glucídico materno inducidas por el embarazo, garantizan el mantenimiento de un continuo y constante aporte de glucosa al feto a través de intercambios a nivel placentario. La principal fuente energética fetal es la glucosa, la cual es transportada por mecanismo de difusión facilitada. Desde la concepción se inicia el aumento de la utilización de glucosa por parte del feto, llegando a alcanzar hasta 6 mg/kg/min al final de la gestación. Aún se desconoce con claridad su patogénesis, se admite, sin embargo, que los cambios en la acción de la insulina condicionan la adaptación del metabolismo materno para favorecer la disposición de los nutrientes que requiere el feto para su desarrollo (43), (44). De esta forma se establece un estado de resistencia a la insulina que genera mayor producción de insulina a fin de compensar dicha resistencia, siempre que exista suficiente reserva funcional pancreática (Figura 3). Sin embargo, las células- β del páncreas podrían estar lesionadas y ser insuficientes para compensar esta demanda, lo que desencadenaría la hiperglucemia en el embarazo (45), (46).



Figura 3. El embarazo es una "prueba de esfuerzo" que descubre la capacidad del páncreas materno para producir insulina durante la gestación. *Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. Diabetes Care 2011.*

Hay un aumento progresivo de la concentración de la insulina materna a lo largo de toda la gestación (47). El embarazo normal es un estado de resistencia al efecto de la insulina, más evidente al final del segundo trimestre del mismo; el organismo de la madre se prepara almacenando nutrientes y en esta etapa la sensibilidad a la insulina es mayor. Sin embargo, en la segunda mitad de la gestación hay una resistencia progresiva al efecto de la insulina, lo que causa una liberación de los nutrientes para que el feto tenga un desarrollo adecuado.

Durante el primer trimestre y las etapas iniciales del segundo trimestre se eleva la sensibilidad a la insulina, lo que se ha atribuido a las mayores concentraciones de estrógenos circulantes. Inicialmente la hiperinsulinemia conlleva como consecuencias modificaciones metabólicas de tipo anabólico, pues la hormona determina una mayor utilización de la glucosa con una acumulación del glucógeno a nivel del hígado y los tejidos. La tolerancia glucídica mejora en aquellas embarazadas con DM1 y DM2, evidenciándose clínicamente por la reducción de los requerimientos totales de insulina (de 0,4-0,7 UI/kg de peso entre la 6ª y 18ª semanas) y una mayor frecuencia de los episodios de hipoglucemia sobre todo nocturnos. En este primer período ello es debido a que durante el embarazo hay hiperplasia de las células β del páncreas y de su función, con modificación de la relación cuantitativa alfa/beta a favor de estas últimas, bajo el estímulo del estrógeno y la progesterona, todo lo cual determina un marcado anabolismo materno (47).

Pero a partir de las 24 a 28 semanas de gestación aumenta paulatinamente la resistencia a la insulina, que puede alcanzar los niveles que se observan en pacientes con DM2. Así, en la segunda mitad del embarazo, la tolerancia glucídica materna empeora progresivamente a causa de la creciente producción de hormonas con efecto hiperglicemiante y antiinsulínica como la hormona del crecimiento (GH), hormona liberadora de corticotropina (ACTH), lactógeno placentario (hLP) y la progesterona, así como un aumento de los depósitos de grasa maternos, disminución del ejercicio y un aumento de la ingesta calórica. Éstos y otros cambios metabólicos y endocrinológicos aseguran que el feto disponga de un amplio suministro de nutrientes en todo momento. Así, a partir de la segunda parte de la gestación, se requiere un estado

fisiológico de resistencia a la insulina para dirigir las reservas almacenadas en la madre hacia la unidad fetoplacentaria y dar un crecimiento adecuado al feto. Sin embargo, cuando la resistencia a la insulina es más acentuada de lo normal, el incremento de los requerimientos de insulina total (de 1 UI/kg de peso durante las últimas 4-6 semanas) pueden traducirse en una mayor tendencia a la cetoacidosis con empeoramiento de la patología diabética pregravídica o en la aparición de novo de la misma durante el embarazo.

Los requerimientos de insulina disminuyen de modo importante después del parto y en el posparto, en ausencia de complicaciones infecciosas, restableciéndose rápidamente el equilibrio glucometabólico a los niveles pregravídicos.

Para fines de estudio, los factores que provocan la DMG se clasifican en extrapancreáticos e intrapancreáticos.

FACTORES EXTRAPANCREÁTICOS

- **Hormonas durante la gestación**

Los cambios en la resistencia a la insulina durante el embarazo se relacionan con la concentración creciente de las hormonas placentarias, como: hLP, GH, progesterona, cortisol y prolactina. Estas hormonas desaparecen inmediatamente después del parto. Dichos cambios modifican el ambiente intrauterino y el metabolismo sistémico materno durante el embarazo, ya que pueden causar hipoglucemia en el primer trimestre, aumentar los requerimientos de insulina al final del mismo y, por último, condicionar la necesidad de suspender la insulina en el postparto inmediato (48).

De entre todas las hormonas placentarias el efecto "diabetógeno" del embarazo se relaciona principalmente con la acción del *hLP*, cuya concentración se eleva hasta 30 veces durante la gestación. Esta hormona pertenece al grupo de la GH, e incluso se la considera una hormona contra-insulínica. Es una hormona proteica de origen placentario que modifica el equilibrio glucometabólico a través de acciones como: 1) la

activación de la lipólisis; 2) un aumento de la resistencia tisular (efectos bloqueadores) a la acción de la insulina; 3) la mayor utilización de ácidos grasos libres, triglicéridos y colesterol, como sustratos energéticos para el metabolismo materno; 4) una estimulación directa de la secreción de insulina por parte de las células β del páncreas.

La acción combinada de esta hormona junto con la insulinasa placentaria produce una condición fisiológica de resistencia a la insulina, con la consiguiente hiperinsulinemia que garantiza la homeostasis glucídica materna y que en aquellas mujeres con déficit latente o manifiesto de la actividad de las células β del páncreas desencadena la intolerancia a la glucosa.

La alteración en el metabolismo durante la administración de la insulina al final del embarazo en la mujer obesa es similar al que se observa en la mujer delgada, ya que existe progresiva disminución de la sensibilidad a la insulina, de la oxidación de HC y del metabolismo no oxidativo, pero con proporción cinco veces mayor de la oxidación de HC en la grasa a medida que progresa la gestación. Esto demuestra que el embarazo es un estado de ayuno evolutivo para las células, con aumento en la liberación de ácidos grasos maternos más que de HC para suplir las necesidades de energía. Por ende, la concentración basal antes del embarazo puede determinar las alteraciones en el metabolismo a través de las hormonas y de otras sustancias, como las citocinas y los factores de crecimiento.

- **Adipoquinas**

El incremento de ácidos grasos libres relacionado con mayor actividad del *receptor activado por el peroxisoma proliferador (PPRA γ)* puede condicionar la resistencia a la insulina (49), (50). De la misma forma, al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y a la leptina se les atribuye alguna participación en el proceso, puesto que los cambios en la concentración del TNF- α son los factores de predicción más importantes de resistencia a la insulina (51), ya sea en pacientes embarazadas obesas o en pacientes con peso adecuado durante el embarazo. En ambas puede desencadenarse la DMG y el TNF- α tiene concentraciones similares. El TNF- α y la leptina pueden

producirse en la placenta y, por lo tanto, desempeñan un papel central en la resistencia a la insulina durante el embarazo, tal como refleja la Figura 4.

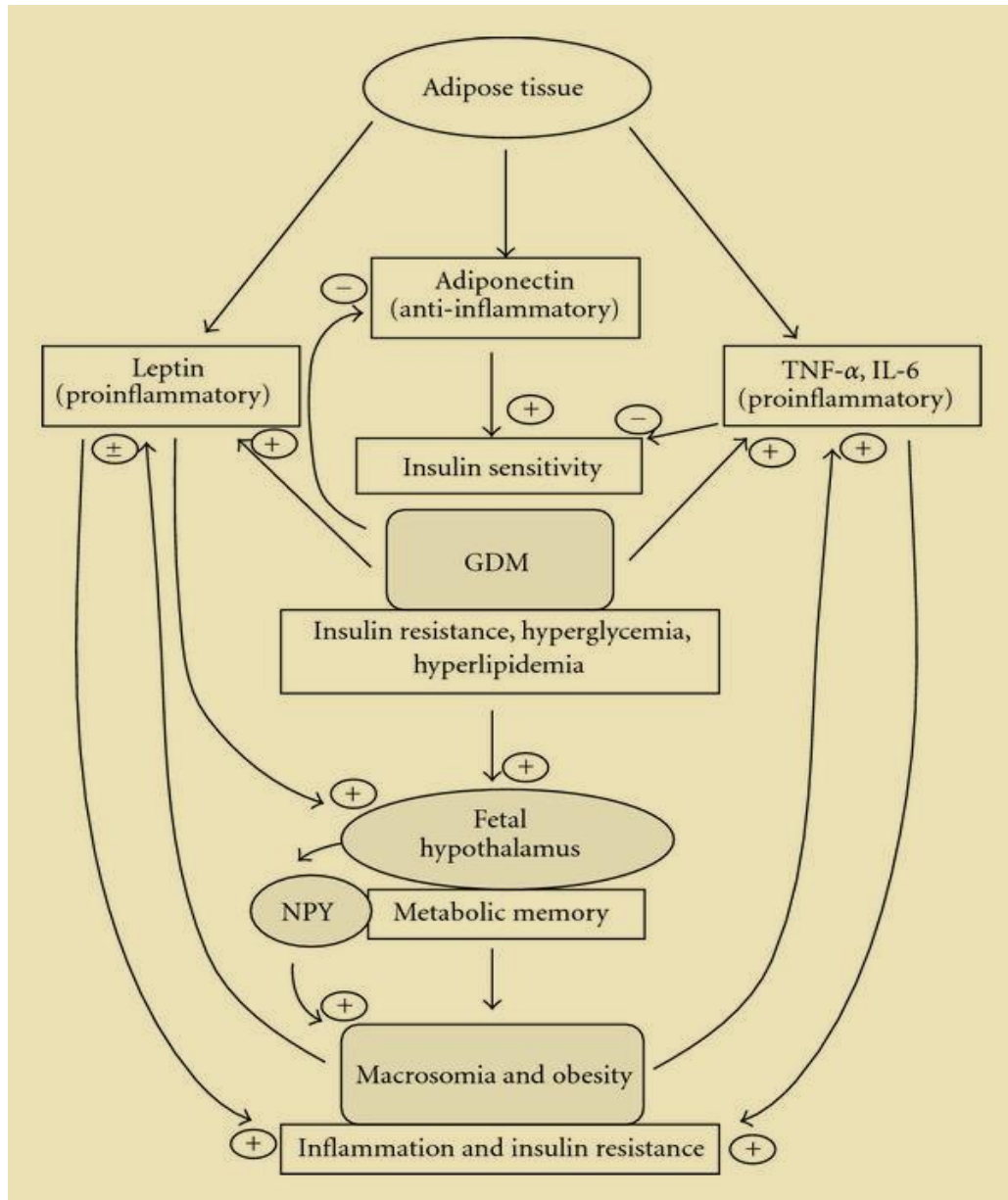


Figura 4. En la DMG, el tejido adiposo secreta bajos niveles de adiponectina (adipoquina anti-inflamatoria e inductor positivo de sensibilización a la insulina) y elevados de TNF- α , leptina e IL-6, que contribuyen al estado inflamatorio, la resistencia a la insulina en el embarazo y la ganancia de peso de los fetos macrosómicos. La leptina puede ejercer sus efectos mediante la interacción con neuropéptido-Y en el hipotálamo. La hiperglicemia intrauterina puede actuar sobre el hipotálamo fetal y crear una especie de "memoria metabólica", que aumenta notablemente el riesgo de obesidad y síndrome metabólico de estos fetos durante la edad adulta. *Down regulated IRS-1 and PPAR-g in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002.*

Otras hormonas que también se producen en el tejido adiposo y que interfieren en la acción de la insulina son: a) la adiponectina, que mejora la sensibilidad a la insulina b) la resistina, que incrementa esta resistencia.

A la resistina recombinante se le atribuye el papel principal en la fisiopatología de la obesidad (52) y la resistencia a la insulina, ya que en estudios de experimentación su administración conduce a un estado de hiperglucemia y trastorno en la acción de la insulina. Además, la aplicación de anticuerpos antirresistina mejora el metabolismo de la glucosa. Las concentraciones de resistina aumentan cuando se induce obesidad por aumento en el consumo de alimentos. En la gestación de animales de experimentación, su expresión es mayor en hembras con mayor contenido de grasa abdominal que en las que tienen bajo contenido de grasa. Los estudios en humanos no han sido concluyentes en relación con la expresión de dicha hormona en el tejido graso de epiplón y el tejido subcutáneo abdominal. La expresión del ARNm de la resistina en la placenta es cuatro veces mayor durante el embarazo a término que al inicio de éste. A pesar de los cambios, la expresión del gen de resistina en el tejido adiposo no cambia significativamente durante el embarazo. En mujeres con DMG se observan concentraciones más bajas de adiponectina plasmática en comparación con embarazadas sanas (53).

FACTORES INTRAPANCREÁTICOS

- **Efecto celular de la insulina**

Las señales de insulina incluyen la activación de múltiples vías de comunicación intracelular, por lo que una alteración en cualquiera de las proteínas implicadas en dichas señales puede conducir a un trastorno en el metabolismo de la glucosa. Esto ha impedido encontrar el nivel fisiopatológico como causa de DMG y se hace evidente por los trastornos metabólicos descritos en las diferentes concentraciones moleculares estudiadas, desde el receptor hasta el ingreso de la glucosa a la célula (54), (55).

Dichas concentraciones favorecen el metabolismo de la glucosa en la acción de la insulina, regulación del transporte de iones y aminoácidos, metabolismo de lípidos, síntesis de glucógeno, transcripción genética, síntesis y degradación de proteínas, formación de ARNm, así como síntesis de ADN (56), (57).

Para ello, la insulina se une al receptor de insulina en la subunidad- α extracelular e inicia el cambio conformacional que moviliza a la adenosina trifosfato (ATP) hacia la subunidad- β intracelular. La unión del ATP en el aminoácido lisina activa la autofosforilación del receptor e induce la actividad cinasa del receptor para formar los sustratos proteínicos intracelulares que darán continuidad a las señales de la insulina (58), (59).

La afectación en la vía de las señales de la insulina puede ser en los *sustratos del receptor de insulina (IRS)*, ya que la falta del IRS-1 condiciona un grave retraso en el crecimiento fetal intrauterino, con resistencia leve a la insulina. La ausencia del IRS-2 se considera causa de resistencia periférica a la insulina, así como trastorno en el crecimiento de las células- β pancreáticas (Figura 5). Estos hallazgos del IRS-2 muestran la evolución natural de la DM2. En mujeres con ambiente intrauterino adverso puede alterarse la actividad normal de estas señales que se hace manifiesta en la vida adulta (60), (61).

Los cambios en las vías de señales de la insulina son los que regulan el metabolismo materno, el cual se encarga de nutrir al feto durante la vida intrauterina.

Durante el embarazo, la resistencia a la insulina ayuda en la provisión de sustratos de energía al feto, ya que origina concentraciones elevadas de glucosa y ácidos grasos libres. Sin embargo, la misma resistencia produce aumento en la secreción de insulina materna (62), (63). Si la respuesta pancreática materna es inadecuada, en condiciones de mayor demanda de producción de insulina materna, puede desencadenarse la DMG.

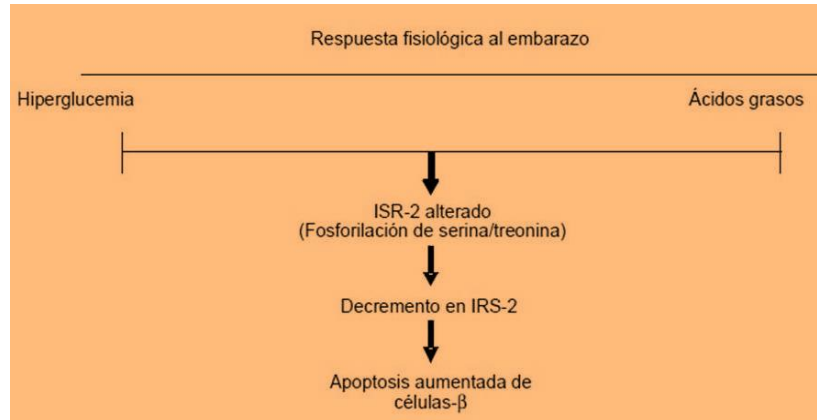


Figura 5. La alteración del sustrato del receptor de insulina-2 (IRS-2) puede disminuir la masa de células- β y, por lo tanto, la capacidad de secreción de insulina. *The insulin signaling system. J Biol Chem 1994.*

- **Teoría del “ahorro”**

La relación entre la acción de la insulina y la diabetes se describe como el “*fenotipo del ahorro*”, en el que el feto deja de crecer en forma simétrica por la falta de nutrientes y sólo permite el crecimiento y desarrollo de los órganos vitales, lo que en la vida adulta conlleva a índices elevados de síndrome metabólico, DM2 y DMG (Figura 6). Podría decirse que es un aparente trastorno entre el crecimiento fetal y la proporción del crecimiento posterior al nacimiento, el cual se considera el principal factor de predicción de alteración del metabolismo de los HC en la vida adulta (64).

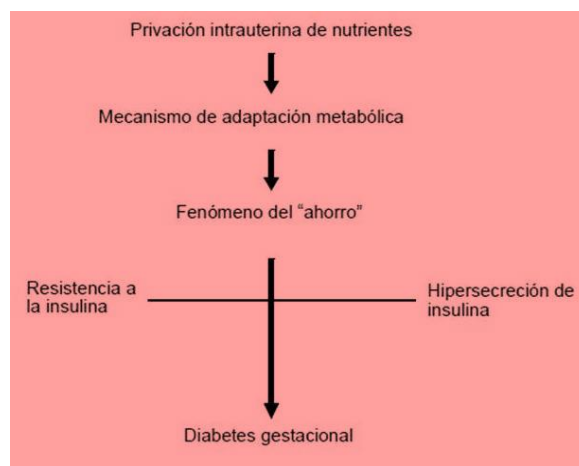


Figura 6. La teoría del "ahorro" demuestra que el aporte calórico deficiente durante la vida fetal condiciona a padecer diabetes mellitus durante la gestación y en una época posterior. *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the Thrifty phenotype hypothesis. Diabetología 1992.*

Se encontraron diversos factores patológicos y no patológicos concomitantes, los cuales influyen en el crecimiento fetal. Algunos pueden modificarse durante el embarazo (tabaco, alcohol o dieta) y otros no (talla materna o composición corporal). Se han realizado estudios de madres de estatura baja, en las cuales las circunstancias maternas limitan la función uterina. Esto se convierte en un sistema regulador dominante del crecimiento fetal, como mecanismo protector para que la madre no desarrolle un producto grande que impida un adecuado parto eutócico. El ambiente intrauterino es el principal factor supresor del crecimiento, asimismo que responde a la herencia de los cromosomas paternos para producir productos apropiadamente pequeños, que permitan un parto vaginal. Por ende, las características maternas desempeñan un papel central en la programación fetal de la vida adulta. Si los recién nacidos susceptibles, con escasa grasa corporal, desarrollan excesivo tejido adiposo visceral tendrán índices elevados de trastornos de la susceptibilidad a la insulina en la vida adulta, lo cual se correlaciona inversamente con el peso al nacer. La mujer embarazada con dichos antecedentes en la vida fetal puede tener mayor riesgo de padecer DMG (65), (66).

2.3. COMPLICACIONES DE LA DMG

Se han descrito múltiples consecuencias clínicas tanto para la madre como para el feto y el niño. Sin embargo, la aparición de las mismas se asocia más a una hiperglucemia mantenida, ya que las mujeres con DMG y buen control metabólico no presentan una mayor mortalidad perinatal. La hiperglucemia materna, ya sea la diabetes preexistente o la DMG, conduce a la hiperglucemia fetal porque la glucosa se transfiere fácilmente a través de la placenta. El páncreas fetal responde a un aumento de las concentraciones de glucosa mediante la producción y la liberación de más insulina. Es esta hiperinsulinemia fetal la responsable de la mayor parte de los problemas fetales, conocidos colectivamente como fetopatía diabética, visto en el embarazo diabético (67).

La macrosomía fetal es uno de los problemas más prominentes y está relacionada con la inducción del crecimiento por la insulina fetal. El crecimiento excesivo es desproporcionado y se provoca una gran cantidad de grasa subcutánea y de hombros anchos, que predisponen a los niños a la distocia de hombros en el parto. Los bebés de madres con DMG que nacen prematuramente son más propensos a desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria y otros problemas relacionados con la prematuridad. De igual modo, los niños hiperinsulinémicos desarrollan más hipoglucemias en el período neonatal temprano, cuando son privados de repente de la glucosa materna y todavía tienen altas concentraciones de insulina circulante.

Tabla 2. Consecuencias de la Diabetes Gestacional en el niño.

Primer trimestre de la gestación	Malformaciones
	Retraso en el crecimiento
	Pérdida fetal
Segundo trimestre de la gestación	Cardiopatía hipertrófica
	Polihidramnios
	Eritema
	Insuficiencia placentaria
	Posible pérdida fetal
Tercer trimestre de la gestación /Neonato	Muerte
	Macrosomía
	Distocia de hombros
	Sufrimiento fetal
	Hipoglucemia
	Hiperbilirrubinemia
	Hipocalcemia
	Distres respiratorio
	Hipomagnesemia
Niño	Diabetes mellitus
	Dislipemia
	Obesidad

Todas las complicaciones anteriores descritas pueden requerir una vigilancia estrecha en los primeros días de vida, pero además, los hijos de madres con DMG tienen un mayor riesgo de desarrollar obesidad y diabetes posteriormente a lo largo de su vida (68-70).

La DMG también tiene implicaciones para la madre. La preeclampsia y las cesáreas son más frecuentes en pacientes con DMG no conocida y no tratada, y pueden prevenirse con el diagnóstico y tratamiento (71). Aunque la DMG no es, por sí misma, una indicación de cesárea, sus complicaciones pueden serlo. Por ejemplo, la preeclampsia puede hacer necesario un parto prematuro por la inducción del trabajo de parto antes de que el cuello del útero esté "maduro", haciendo una cesárea más probable. Cuando la estimación del peso fetal es del orden de 4.500 g, el ACOG recomienda la consideración de cesárea para evitar la distocia de hombros (72).

A más largo plazo, la DMG puede considerarse como un riesgo posterior para la diabetes futura. En estudios ya de referencia, O'Sullivan y Mahan encontraron que aproximadamente el 50% de las gestantes con DMG habían desarrollado, principalmente, DM2 dentro de los 20 años de su embarazo (73). Otros estudios han confirmado un aumento del riesgo, de magnitud variable, de acuerdo con la prevalencia de la DM2 en la población (69), (74), (75).

Esto ha sido corroborado en el estudio HAPO (76), estudio multicéntrico de ámbito internacional con una cohorte de aproximadamente 25.000 mujeres embarazadas, que demostró que el riesgo de resultados adversos maternos fetales y neonatales (parto prematuro, distocia de hombros o lesión en el parto, el cuidado intensivo neonatal, hiperbilirrubinemia y preeclampsia) aumentó de forma directamente proporcional al valor de la glucemia materna a las 24-28 semanas, incluso dentro de los rangos que antes se consideraban normales para el embarazo. Asimismo, destaca que para la mayoría de las complicaciones, no hay umbral glucémico de riesgo.

Tabla 3. Complicaciones en la mujer con Diabetes Gestacional.

Durante el embarazo	Trastornos hipertensivos
	Parto distócico-Cesárea
	Parto prematuro
	Toxemia gravídica
	Pielonefritis / Infección de tracto urinario
	Polihidramnios /Oligoamnios
Tras el embarazo	Intolerancia hidrocarbonada o Diabetes mellitus
	Otros factores de riesgo cardiovascular
	Síndrome de Ovarios Poliquísticos

2.4. CRIBADO Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DMG

Durante las últimas décadas se han descrito diferentes pruebas para la detección precoz y diagnóstico de la DMG. Estas pruebas pueden realizarse universalmente en todas las mujeres gestantes o exclusivamente en aquellas definidas de mayor riesgo.

A aquellas mujeres que presenten un cribado positivo se les somete a una prueba diagnóstica, la cual se realiza entre las semanas 24 y 28 de gestación, ya que se considera que es durante este tiempo cuando se manifiestan los efectos diabetógenos de embarazo y existe tiempo suficiente para establecer un tratamiento que evite las complicaciones propias de la DMG.

Actualmente, la prueba de cribado que más se emplea es la sobrecarga oral con 50 gramos de glucosa (SOG₅₀) con determinación de la concentración de glucosa plasmática a los 60 minutos, conocida como la prueba de O'Sullivan. El test es positivo cuando el valor es mayor o igual a 140 mg/dl (7,8 mmol/l) en cuyo caso se indica la prueba diagnóstica para confirmarlo. Esta prueba tiene como cualquiera, falsos positivos y presenta, en el mejor de los casos, una sensibilidad del 88% (77), (78).

Existen dos tipos de cribado: universal y selectivo. Usualmente se ha recomendado realizar pruebas de cribado de forma universal, o sea, a todas las

embarazadas entre la 24-28 semana de gestación (79). Pero en 1997 el 4th *International Workshop Conference (IWC)* (43), propuso un método selectivo, teniendo en cuenta que la probabilidad de tener DMG es mínima en mujeres menores de 25 años de edad, con peso corporal normal, sin antecedentes de diabetes en familiares de primer grado, sin antecedentes obstétricos desfavorables y no pertenecientes a grupos étnicos que tienen elevada prevalencia de diabetes (hispanas, africanas, nativas americanas, indígenas australianas y nativas del sudeste asiático o las islas del Pacífico). De acuerdo con esos factores se definieron tres grupos de riesgo (Tabla 4), de forma que en el grupo de bajo riesgo (sin factores) no sería preciso realizar cribado, en el de riesgo intermedio se continuaría con el cribado entre la 24-28 semanas y en el de alto riesgo se realizaría cribado tan pronto se estableciese el diagnóstico de embarazo (80).

Varios estudios (81-83) han publicado que el cribado selectivo tiene una sensibilidad y especificidad comparable al cribado universal y evita un gran número de pruebas innecesarias (84). El *U.S. Preventive Services Task Force* (85) concluyó que al no existir evidencias a favor del cribado universal, se busca en el selectivo resolver los problemas de costo/efectividad, pues es evidente que establecer unos límites para el cribado reduce los costes al aumentar la población exenta de esta prueba. La ACOG (35) sostiene que el cribado debe ser universal porque es a la vez más práctico (86). *Coustan y colaboradores* (87) demostraron que incluso las mujeres menores de 25 años y sin factores de riesgo pueden tener DMG y pueden representar el 10-22% del total de casos. Un estudio prospectivo aleatorizado publicado en el 2000 (88), en el cual se compararon los dos cribados, también encontró un aumento significativo en la prevalencia de DMG con el cribado universal [2,7% *versus* (vs) 1,45%], encontrando además que el cribado universal tuvo asociado una baja prevalencia de macrosomía, cesárea, prematuridad y preeclampsia. De igual forma lo demostró un reciente estudio transversal realizado en una población de Malasia (89), en el cual el cribado universal tuvo una sensibilidad de 83,5% y una especificidad del 82,6%, comparado con el 76,1% y 60,9% del cribado selectivo. Además, de todas las pacientes diagnosticadas de DMG, el 23,8% no tenía factores de riesgo.

Debido a que en la mayoría de las publicaciones la proporción de mujeres con DMG que no son identificadas por el cribado selectivo oscila entre 3-10%, muchos autores concluyen que no debe privarse la oportunidad a ese pequeño grupo de mujeres, por lo tanto, la recomendación de IADPSG y ADA es realizar cribado universal entre las semanas 24-28 de gestación (84).

Tabla 4. Clasificación del riesgo para realizar tamizaje selectivo según IV International Workshop Conferences (1997).

CLASIFICACIÓN	FACTORES DE RIESGO	RECOMENDACIÓN
BAJO RIESGO	Ninguno	No es necesario realizar tamizaje.
RIESGO MEDIO	Edad > 25 años. Sobrepeso Pertener a grupos étnicos de alto riesgo (hispanas, africanas, nativas americanas, indígenas australianas y nativas del sudeste asiático o las islas del Pacífico). Antecedentes obstétricos desfavorables.	Realizar tamizaje a las 24-28 semanas de gestación.
ALTO RIESGO	Obesidad mórbida. Fuerte historia familiar de diabetes mellitus tipo 2. Historia previa de DMG, Trastornos del metabolismo de glucosa o glucosuria.	Realizar tamizaje tan pronto como sea posible. Si no se ha diagnosticado previamente repetir el procedimiento a las 24-28 semanas de gestación o en cualquier momento si aparecen signos o síntomas sugestivos.

El momento en el que se realiza el cribado va a depender de los factores de riesgo de la mujer y de la evolución del embarazo.

- **1^{er} trimestre:** gestantes con factores de alto riesgo para el desarrollo de DMG.
- **2^o trimestre (24-28 semanas de gestación):** en todas las gestantes no diagnosticadas de DMG previamente.
- **3^{er} trimestre:** en las gestantes que no han sido estudiadas en el segundo trimestre y en aquellas que aunque el estudio fue negativo, desarrollan complicaciones que se asocian a DMG (macrosomía fetal o polihidramnios).

Otras formas de cribado estudiadas han sido la determinación de la glucemia basal, glucemia al azar, la HbA1c o la medición de la circunferencia abdominal fetal por

ultrasonografía. A pesar de que muchas de ellas son pruebas sencillas de realizar, en general, no se recomiendan por considerarse inadecuadas.

El cribado realizado exclusivamente mediante los factores de riesgo sin la práctica de una SOG se ha demostrado ineficiente (90), de modo que queda lejos de ser una buena prueba de cribado. Diversos factores de riesgo han sido asociados con una mayor probabilidad de desarrollar DMG. En general, éstos son los mismos factores que predicen diabetes manifiesta, e incluyen la edad materna avanzada, los antecedentes familiares de diabetes en un familiar de primer grado, la obesidad o la glucosuria. Además, ciertos resultados adversos en un embarazo previo se consideran predictivos de DMG, incluyendo la muerte fetal o el nacimiento de un bebé con macrosomía. De manera que la simple realización de una adecuada historia clínica de las gestantes se puede considerar como una "prueba de cribado". De hecho existen algunos estudios de la detección de la DMG a través de la anamnesis, los cuales publican sensibilidades próximas al 50% (15), (78), con especificidades también similares (en torno al 50%). Por lo tanto, y leyendo este resultado al revés, aproximadamente la mitad de las mujeres con DMG no tienen factores de riesgo previos. En un estudio en el que se combinó la obesidad (peso antes del embarazo >68 kg) y la edad materna (>25 años), junto con otros factores de riesgo habituales de diabetes, la sensibilidad de la historia clínica fue 97%, pero la especificidad fue de sólo el 24%, lo que significa que el 76% de las pacientes normales tenían factores riesgo (18). En otro estudio, que incluyó la edad materna > 30 años y la obesidad > 120% del peso corporal ideal como factores de riesgo adicionales y un umbral de prueba de detección de 140 mg/dl, se ha encontrado una sensibilidad del 62%, pero la especificidad no podría ser calculada a partir de los datos mostrados (91). Es por lo tanto evidente que el uso de factores de riesgo históricos de la DM son relativamente ineficientes para la detección de la DMG, ya que una gran proporción de la población gestante tiene factores de riesgo presentes y un número significativo de embarazadas que desarrollan DMG no los presentan.

La prueba diagnóstica de la DMG, considerada el patrón de oro, es la sobrecarga oral de 100 gramos de glucosa (SOG₁₀₀) con determinación de glucemia plasmática

cada hora durante 3 horas. Esta prueba fue diseñada y validada para el diagnóstico de la DM2. De hecho, fue introducida en las mujeres gestantes con el objetivo de identificar aquellas mujeres susceptibles de desarrollar DM2 a lo largo de la vida y así poder tener un tratamiento precoz. Inicialmente no se planteó este diagnóstico para prevenir las complicaciones desarrolladas durante la gestación.

Los primeros estudios utilizaron, en la diabetes desarrollada en el embarazo, los mismos criterios diagnósticos que se aplicaban en la población general. En 1964 O'Sullivan y Mahan, reconociendo que el embarazo tenía efectos importantes sobre el metabolismo de los HC, publicaron criterios diagnósticos específicos para las gestantes. Dichos criterios estaban basados en los datos obtenidos a partir de los resultados del test de la tolerancia oral a la glucosa, con determinaciones de glucemia en ayuno, a la hora, dos y tres horas post-ingesta, realizados en 752 mujeres embarazadas, la mayoría de las cuales se encontraban en el segundo y tercer trimestre (78). Se definió como tolerancia anormal a la glucosa como dos o más valores de la glucosa obtenidos en 4 determinaciones que fueran mayores o iguales a dos desviaciones estándar de la media para cada punto. Este trabajo pionero reveló que el uso de 2 desviaciones estándar por encima de la media daba lugar a una prevalencia de 1,99%, que era similar a la de diabetes en la población no gestante en ese momento. De la observación posterior de esas gestantes llamo la atención que aquellas pacientes diagnosticadas de esta forma tenían un riesgo aumentado de desarrollar DM2 a medio o largo plazo (92), ya que en su seguimiento durante 8 años un 22,6% de las pacientes con DMG desarrollaban diabetes franca. El uso de estos criterios diagnósticos se generalizó en los años 70. Estos umbrales se basan en el estudio de muestras de sangre total venosa analizados por la técnica de Somogyi-Nelson. Desde la publicación original de estos umbrales para el diagnóstico de la DMG, se han producido importantes cambios en la forma en la que se analiza la glucosa, como el uso de plasma o suero por parte de la mayoría de los laboratorios clínicos. Los niveles de glucosa en el plasma o en suero son, en promedio, un 14% superior a los niveles medidos de forma simultánea en sangre total (93). En 1979, el NDDG propuso una modificación de dichos puntos de corte para adecuarlos al tipo de muestra. Otro cambio importante en la determinación de glucosa desde la publicación de los criterios

de O'Sullivan y Mahan ha sido el cambio de método analítico ya que el clásico de Somogyi-Nelson ya no se emplea. En conjunto, el método de Somogyi-Nelson detecta, en promedio, unos 5 mg/dl o más de sustancias reductoras distintas a la glucosa en comparación con los análisis enzimáticos (94), (95). Por esta razón, en 1982 Carpenter y Coustan (96) sugirieron una conversión de los criterios de O'Sullivan y Mahan, que primero resta 5 mg/dl para compensar el cambio de método a técnicas enzimáticas y luego añade un 14% para convertir sangre total en plasma.

Tabla 5. Conversión de los criterios de O'Sullivan y Mahan de la National Diabetes Data Group (NDDG) (Si dos o más valores son \geq umbral, se diagnostica DMG)

Tiempo	Sangre venosa	Plasma venoso
Basal	90 mg/dl	105 mg/dl
1 hora	170 mg/dl	190 mg/dl
2 hora	145 mg/dl	165 mg/dl
3 hora	125 mg/dl	145 mg/dl

La ADA desde 1997 hasta hace unos años, recomendaba los criterios diagnósticos de Carpenter y Coustan (95, 180, 155 y 140 mg/dl mediante SOG₁₀₀). Consideraba además la definición de intolerancia hidrocarbonada gestacional a la elevación de un solo valor de glucemia de la prueba de SOG₁₀₀ o cuando el valor de la segunda hora es superior a 140 mg/dl, sin criterios de DMG. En ese caso sería aconsejable repetir la prueba a las dos semanas y si se mantiene este resultado se recomendaría a las mujeres mantener unos hábitos de vida saludables.

Tabla 6. Conversión de los criterios de O'Sullivan y Mahan de Carpenter y Coustan (Si dos o más valores son \geq umbral, se diagnostica DMG)

Tiempo	Sangre total, Somogyi-Nelson	Plasma, Glucosa oxidasa
Basal	90 mg/dl	95 mg/dl
1 hora	170 mg/dl	180 mg/dl
2 hora	143 mg/dl	155 mg/dl
3 hora	127 mg/dl	140 mg/dl

El diagnóstico de DMG también puede hacerse en 1 etapa con sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa (SOG₇₅) o SOG₁₀₀ sin cribado previo. Esta es la recomendación de la OMS y actualmente también de la ADA.

En un esfuerzo por establecer unos criterios únicos, a nivel internacional, la OMS propuso la utilización de la SOG₇₅ con los mismos criterios diagnósticos que para la diabetes fuera del embarazo, obviando el test de cribado. Esta prueba se ha sugerido que podría identificar a un mayor número de mujeres con problemas, pero no ha sido aún validada respecto al embarazo (complicaciones perinatales, evolución materna a diabetes), por lo que no ha tenido tanta difusión.

Asimismo, en el 2011 la ADA recomienda (tras consenso internacional de varias organizaciones de diabetes y obstetricia) realizar el diagnóstico de DMG haciendo en la semana 24-28, un test de SOG₇₅ (tras al menos 8 horas de ayuno) y determinación de glucemia basal, a la hora y las 2 horas. Establece el diagnóstico de DMG si al menos 1 punto está por encima de 92, 180 o 153 mg/dl respectivamente (5,1, 10,0 o 8,5 mmol/l). Con estos nuevos criterios diagnósticos la ADA considera que habrá un aumento significativo de DMG, principalmente porque solo 1 valor anormal, no 2, es suficiente para hacer el diagnóstico. Estos cambios en los criterios diagnósticos se realizan en el contexto del alarmante incremento mundial en los índices de obesidad y diabetes, con la intención de optimizar los resultados de la gestación para las mujeres y sus bebés, y considerando que el 80-90% de estas mujeres serán controladas exclusivamente con cambios en estilo de vida.

Esta última recomendación de la ADA surge a raíz del estudio HAPO realizado para definir qué nivel de intolerancia a la glucosa debía considerarse diagnóstico de DMG, en función de la morbilidad perinatal (97). Este estudio multicéntrico, con una muestra de 25.505 gestantes, describe una estrecha y continua asociación entre las concentraciones de glucosa materna con el aumento del peso al nacer, el nivel del péptido C en la sangre del cordón umbilical (como índice de función de las células β fetales) y otros marcadores con implicaciones perinatales, incluso en concentraciones de glucosa materna por debajo de las que suelen ser usualmente consideradas diagnósticas de DMG (98). Se definieron las cifras de glucemia a partir de las cuales la

morbilidad perinatal era 1,75 veces la de la media de la población en relación con tres variables: peso al nacer, adiposidad subcutánea y péptido C de cordón superiores al percentil 90 (99). Los resultados reflejaron que las hiperglucemias en ayunas, a la una y dos horas después de la administración de la glucosa, se asociaron con un peso al nacer por encima del percentil 90: Odds Ratio (OR) 1,3 [Intervalo de confianza (IC) 1,32- 1,44], 1,46 (IC 1,39-1,53) y 1,38 (IC 1,32-1,44), respectivamente. También se hallaron asociaciones entre las glucemias con el nivel del péptido C, el parto por cesárea primaria y la hipoglucemia clínica neonatal. Lo mismo sucedió con la hiperglucemia y cada uno de los resultados secundarios examinados: parto prematuro, distocia de hombros o lesiones en el parto, cuidados intensivos neonatales, hiperbilirrubinemia y preeclampsia.

Aunque la propuesta actual de consenso recomendada por la ADA (12) es realizar el diagnóstico de la DMG en un solo paso, sigue contemplando realizar esta prueba en distintos momentos del embarazo según los factores de riesgo de la mujer. Contempla realizar la SOG₇₅ en alguna de las dos siguientes oportunidades:

- Primera oportunidad. En la consulta prenatal inicial detectar mujeres con diabetes preexistente a través de glucemia en ayunas, HbA1c o glucemia al azar. La Tabla 7 señala las cifras que hacen diagnóstico de diabetes mellitus preexistente. No obstante, debe preferirse la glucemia en ayunas. Si el valor es > 92 mg/dl pero no llega al valor de 126 mg/dl debe diagnosticarse como DMG. Si la glucemia en ayunas es inferior a 92 mg/dl, se considera normal.
- Segunda oportunidad. Se realiza entre las 24-28 semanas de gestación a todas las mujeres sin diabetes preexistente y sin diagnóstico de DMG en valoraciones previas en el mismo embarazo.

Tabla 7. Pruebas para diagnóstico de diabetes preexistente en gestantes (*)
* Uno o más valores hacen el diagnóstico de diabetes mellitus preexistente

PRUEBA	VALORES DIAGNÓSTICOS
Glucemia en ayunas	> 126 mg/dl
Hemoglobina A1C	> 6.5%
Glucemia al azar	> 200 mg/dl

De modo que como resumen, el cribado y el diagnóstico de DMG ha sido tema de controversia durante más de 40 años. Tradicionalmente se ha recomendado el test de O’Sullivan (SOG₅₀) como la prueba para el cribado de la DMG. Esto es lo que se conoce como el método de “dos pasos” recomendado por ACOG (35) y hasta hace poco constituyó la recomendación de ADA (99). La OMS (100) y grupos en el Reino Unido (101) no recomiendan realizar cribado, sino directamente el diagnóstico a través del método de “un paso”, en el cual solo se realiza el SOG₁₀₀ (102), (86). Recientemente la IADPSG publicó un consenso derivado del estudio HAPO, en el cual se exponen nuevos criterios apoyados en la asociación que existe entre niveles de glucosa materna y los resultados adversos del embarazo. La nueva propuesta de la IADPSG (7) no recomienda realizar el test de O’Sullivan, sino utilizar simplemente el método de un paso pero con la diferencia de que la carga de glucosa debe ser de 75 gramos y no de 100 gramos (103). Esta recomendación ha sido acogida por la ADA (104). Por ahora, el GEDE recomienda la SOG₁₀₀ con los criterios diagnósticos del NDDG y el 3rd *Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus*, tras desestimar en nuestra población la conveniencia de cambiar a los criterios de Carpenter y Coustan propuestos por el 4th *Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus* y la ADA (Tabla 8).

Tabla 8. Criterios diagnósticos de Diabetes Gestacional con 75 o 100 gramos de glucosa. El grupo español de Diabetes y Embarazo recomiendan el 3^{er} Workshop. *Glucosa en mg/dl.*

Tiempo	Cribado SOG 50 g	Test diagnóstico SOG 100 g 3 ^{er} workshop	Test diagnóstico SOG 100 g 4 ^o workshop	Test diagnóstico SOG 75 g OMS. NICE	Test diagnóstico SOG 75 g ADA 2011
Basal	--	105	95	126	92
1 h	140	190	180		180
2 h		165	155	140	153
3 h		145	140		
		= ó > 2 puntos			= ó > 1 punto

Debido a que la prevalencia de la DMG, así como de la DM2, aumenta con el avance de la edad materna (105), se ha propuesto no utilizar el mismo umbral en el cribado para todas las gestantes. Aunque numerosos estudios (14), (89) encontraron que hasta un 80% de las mujeres con DMG son mayores de 25 años, esta edad puede variar ligeramente dependiendo de las características de la población objeto de investigación. Por ejemplo, en un programa de embarazo en la adolescencia todas las gestantes son menores de 20 años, mientras que en un programa de infertilidad la mayoría tienden a ser mayores. Un trabajo basado en el estudio de 6.214 embarazos demostró que el uso de las recomendaciones de la ACOG (cribado a todas las embarazadas >29 años y las mujeres más jóvenes de esta edad tan solo si poseen factores de riesgo) detectaría sólo el 65% de los casos de DMG (87). Estos resultados apoyan la recomendación de la ADA de que todas las mujeres embarazadas deben ser examinadas con una prueba de tolerancia oral a la glucosa (106).

Sea cual sea el test de SOG utilizado (de 75 o 100 gramos), precisa una serie de condiciones previas y durante la realización de la prueba (Tabla 9).

Tabla 9. Condiciones para la realización de la sobrecarga oral de glucosa.

Previas a la prueba	<p>Dieta normocalórica con un aporte superior a 150 gramos de hidratos de carbono las 48-72 horas anteriores.</p> <p>Actividad física normal las 48-72 horas previas.</p> <p>La prueba debe ser realizada sólo en sujetos ambulantes y nunca en mujeres encamadas u hospitalizadas.</p> <p>No debe estar recibiendo medicación que pueda alterar la tolerancia a la glucosa.</p> <p>Realizarse a primera hora de la mañana, tras 8-14 horas de ayuno.</p>
Durante la prueba	<p>Durante la prueba la mujer debe permanecer en reposo y sin fumar.</p>

2.5. TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la DMG es conseguir y mantener un control metabólico adecuado para evitar complicaciones en la madre y en el hijo.

Existen importantes controversias sobre el nivel de glucemia óptimo para evitar complicaciones y si existe beneficio en tratar la DMG “leve”. El estudio HAPO (76) ha establecido la correlación de hiperglucemia con eventos adversos maternos y fetales con niveles de glucemia menores a los utilizados para diagnosticar la DMG sin poder definir umbrales determinados. Además estudios recientes como el *Australian Carbohydrate Intolerante Study in Pregnancy Women* (ACHOIS) (71) y el *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) and Maternal Fetal Medicine Unit (MFMU) Network* (107) han validado la importancia de tratar la DMG incluso en grados menos graves para mejorar la evolución materno-fetal (108), (109). El estudio ACHOIS incluyó 1.000 mujeres de 14 centros de Australia, sometidas a SOG₇₅ que presentaban una glucemia en ayunas menor de 140 mg/dl y a las 2 horas, tras la

sobrecarga, entre 140 y 199 mg/dl, y fueron randomizadas a recibir tratamiento específico vs control rutinario. Observaron que en el grupo tratado se redujeron significativamente las complicaciones perinatales serias (muerte, distocia de hombros, fractura ósea, parálisis nerviosa) (1% vs 4%) y presentó menor rango de macrosomía (10% vs 21%). En el estudio de Landon MB et al se incluyeron 958 gestantes entre las semanas 24 y 31 que presentaban criterios de DMG leve (dos o tres valores alterados tras SOG₁₀₀ con glucemia en ayunas menor a 95 mg/dl) (108). Fueron randomizadas a recibir tratamiento específico versus control rutinario. Observaron en el grupo que recibió tratamiento reducciones significativas en cuanto a la media del peso al nacer (3.302 vs 3.408 g), la masa grasa neonatal (427 vs 464 g), el peso mayor a 4.000 g (7,1% vs 14,5%), la distocia de hombros (5,9% vs 14,3%), el parto por cesárea (1,5% vs 4%), la preeclampsia y la hipertensión inducida por el embarazo (HTIE) (26,9% vs 33,8%). No encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de abortos, muerte neonatal, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, aumento de la concentración de péptido C en la sangre de cordón y traumatismo al nacer.

En el meta-análisis de Horvath et al (110) se incluyeron 13 estudios en los que se compararon mujeres con DMG que recibieron tratamiento específico con diferente intensidad, observando una reducción significativa de la distocia de hombros en el grupo de mujeres con tratamiento más intensivo. En éste meta-análisis se recogieron los 5 estudios publicados entre 1966 y 2009 que compararon un grupo de mujeres con DMG que recibieron tratamiento específico versus control rutinario. Los estudios mostraron, en el grupo tratado, una reducción significativa de distocia de hombros y menor número de GEG (grande para la edad gestacional) y de macrosomía. Sólo en el estudio de Landon se observó reducción del número de cesáreas y de preeclampsia en el grupo de tratamiento. El tratamiento específico no tuvo efecto en el número de PEG (pequeño para la edad gestacional), ni en la mortalidad perinatal y neonatal. Los autores concluyeron que el tratamiento específico de la DMG parece disminuir los riesgos de algunas complicaciones perinatales o neonatales. No existen datos en cuanto al posible efecto del tratamiento a largo plazo en las madres y los hijos.

Para tratar la DMG se utilizan distintas armas terapéuticas que revisamos a continuación:

DIETA

Históricamente, la terapia nutricional se integra en el tratamiento de la diabetes de una manera esencial. Todas las mujeres con DMG deben recibir recomendaciones nutricionales que permitan mantener el aporte calórico y de nutrientes necesarios, la normoglucemia y un incremento ponderal adecuado sin producir cetosis. Las necesidades calóricas parecen no diferir de las necesidades de las gestantes no diabéticas (111). Las recomendaciones nutricionales actuales de la ADA no incluyen directrices específicas para el manejo de la dieta en la gestante diabética.

En general el aporte recomendado se basa en el peso pregestacional (112):

- ❖ 30 Kcal/Kg de peso/día en mujeres con peso normal (80-120% del peso ideal)
- ❖ 24 Kcal/Kg de peso/día en mujeres con sobrepeso (120-150% del peso ideal)
- ❖ 12-15 Kcal/Kg de peso/día en mujeres con obesidad mórbida (>150% peso ideal).

La restricción calórica severa no se recomienda, siendo necesaria una ganancia ponderal mínima de 7 Kg. Un aporte calórico superior, entre 36-40 Kcal/Kg/día estaría indicado si el IMC <19,5 kg/m².

La distribución de los principios inmediatos recomendados es de 40% de HC, 20% de proteínas y 40% de grasas (113), (114). Las concentraciones postprandiales de la glucosa son directamente dependientes del contenido en HC de la dieta (113). La ADA, en colaboración con *The Pregnancy Council* sugieren que las calorías se distribuyan en 3 comidas principales (desayuno: 10-15%, comida: 20-30%, cena: 20-30%) y 3 pequeñas tomas intermedias (5-10%) (115).

EJERCICIO FÍSICO

Los programas de ejercicio físico moderado han demostrado disminuir las concentraciones de glucemia materna en mujeres con DMG, por lo que aunque el impacto del ejercicio en las complicaciones neonatales no se ha demostrado y precisa de más estudios, se recomienda el ejercicio moderado en mujeres gestantes sin contraindicaciones médicas u obstétricas.

La frecuencia e intensidad óptima del ejercicio para disminuir la glucemia materna no ha sido determinada. Parece que para modificar los niveles glucémicos maternos serían necesarios un mínimo de 3 sesiones de ejercicio por semana, de más de 15 minutos cada una durante al menos 2-3 semanas. Tampoco existen suficientes evidencias para recomendar un tipo específico de ejercicio (43).

INSULINOTERAPIA

El tratamiento de elección de la DMG cuando con la dieta y el ejercicio no se consigue el control metabólico adecuado es la insulina. Las indicaciones de dicho tratamiento han sido y siguen siendo objeto de debate en la literatura. Aunque algunos autores defienden su utilización precoz en toda mujer con DMG (66), la mayoría de consensos y recomendaciones siguen apoyando el uso exclusivo de insulina cuando el tratamiento dietético aislado es incapaz de conseguir un óptimo control metabólico.

La selección de las mujeres que precisan tratamiento insulínico se puede realizar en base a la determinación de glucemia materna. Se han defendido distintos criterios para indicar dicho tratamiento. En la 4th y 5th IWC on Gestational Diabetes Mellitus (43), (111) se recomendó como objetivos de control metabólico la glucemia basal ≤ 95 mg/dl, glucemia 1 hora postprandial ≤ 140 mg/dl, glucemia 2 horas postprandial ≤ 120 mg/dl. Otros autores defienden la insulinización con niveles más bajos, glucemia basal superior a 90 mg/dl o glucemia 1 hora postprandial superior a 120 mg/dl (115), glucemia basal superior a 95 mg/dl o glucemia a las 2 horas superior a 120 mg/dl (43). En cuanto a la monitorización de la glucemia capilar, la monitorización continua diaria parece ser superior a la intermitente (111). Existen evidencias limitadas de que la

monitorización de la glucemia postprandial es superior a la preprandial, por lo que se recomienda la monitorización de la glucemia postprandial y no sólo la determinación en ayunas o antes de las comidas (43).

Otros autores (116), (117) defienden la utilización de las medidas fetales para identificar a los niños con riesgo de macrosomía y la necesidad de tratamiento con insulina.

ANTIDIABETICOS ORALES

La utilización de los antidiabéticos orales durante la gestación ha sido clásicamente desaconsejada por el riesgo de complicaciones maternas y fetales relacionadas con el paso transplacentario de los fármacos y la exposición intraútero. Se disponen de pocos datos sobre la utilización de estos fármacos durante la gestación aunque algunos sugieren que la glibenclamida y la metformina no se asocian a un mayor número de complicaciones perinatales (118), (119).

2.6. CONTROL POSTPARTO DE LAS ALTERACIONES GLUCÍDICAS

Todas las mujeres diagnosticadas de DMG o diabetes preexistente, deben recibir un manejo y seguimiento adecuado (120), (71). En las mujeres con DMG después del parto se debe evaluar el estado metabólico y los factores de riesgo cardiovascular. La hiperglucemia en el puerperio precoz es infrecuente pero se debe excluir con la medida de la glucemia en ayunas durante la estancia en el hospital. Si se confirma el diagnóstico de DM, se debe mantener tratamiento dietético y si es necesario farmacológico para mantener un buen control glucémico y aportar suficientes calorías en caso de lactancia materna. Todos los tipos de insulina, gliburide o glipizida, pueden administrarse en la mujer lactante. Existen datos limitados con buenos resultados en cuanto al uso de metformina, acarbose y glitazonas; sin embargo, debido a la gran experiencia de la que se dispone y a su excelente respuesta, la insulina sigue siendo el tratamiento de elección para todas las mujeres embarazadas con cualquier tipo de diabetes (NICE, 2008; Alwan N, 2009; Nicholson W, 2009; IDF, 2009).

En las mujeres en las que la glucemia es normal en el postparto inmediato la 5th IWC recomienda realizar a las 6-12 semanas posparto una SOG₇₅ utilizando los criterios establecidos para mujeres no gestantes (111). Las recomendaciones varían según las distintas organizaciones médicas. El NICE recomienda realizar glucemia plasmática en ayunas sin SOG (121). El ACOG en 2009 reconoce que la SOG₇₅ tiene mayor sensibilidad que la glucemia en ayunas, pero que la determinación de la glucemia en ayunas es aceptable (122). La OMS y la ADA recomiendan realizar SOG (1), (121). Las diferencias se basan en la controversia entre la importancia de la mayor sensibilidad de la SOG₇₅ comparada con su menor reproductibilidad, menor comodidad y su mayor coste.

Se aceptan como criterios diagnósticos de DM (con la SOG₇₅) la glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl y/o la glucemia a las 2 horas ≥ 200 mg/dl. Como criterios de intolerancia glucídica la glucemia a las 2 horas ≥ 140 mg/dl y < 200 mg/dl.

No existe consenso en cuanto a los criterios diagnósticos de glucemia basal alterada. La ADA la define como glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl y < 126 mg/dl, y glucemia a las dos horas tras la SOG < 140 mg/dl (1). Sin embargo la OMS defiende los criterios de glucemia en ayunas > 110 mg/dl y < 126 mg/dl, y glucemia a las dos horas tras la SOG < 140 mg/dl. Además incluye en el diagnóstico de DM la HbA1c, niveles $\geq 6,5\%$ serían diagnósticos de DM y entre 5,7 y 6,4% indicativos de prediabetes.

Es importante evaluar en aquellas mujeres que no tienen características asociadas con DM2, la presencia de autoinmunidad positiva para identificar mujeres con disfunción autoinmune de la célula beta y, cuando esté presente, se recomienda un seguimiento más continuo dado que el metabolismo hidrocarbonado puede deteriorarse rápidamente.

El seguimiento de las mujeres con DMG recomendado por la 5th IWC en DMG se resume en la Tabla 10. La ADA recomienda evaluación posparto entre las semana 6-12 y posteriormente cada 3 años (1). En cuanto al riesgo cardiovascular, ante la ausencia de guías específicas para mujeres que han presentado DMG, se deben seguir las guías para la población general.

Tabla 10. Evaluación del metabolismo después de la DMG según la 5th IWC en DMG 2011.

Tiempo	Prueba	Motivo
Posparto (1-3 días)	Glucemia en ayunas o al azar	Detectar diabetes franca
6-12 semanas postparto	SOG 75 gr- 2 horas	Clasificación metabolismo postparto*
1 año postparto	SOG 75 gr- 2 horas	Evaluar metabolismo glucídico
Anualmente	Glucemia en ayunas	Evaluar metabolismo glucídico
Triannual	SOG 75 gr- 2 horas	Evaluar metabolismo glucídico

*Clasificación según los criterios recomendados por la ADA

3. MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL PRIMER TRIMESTRE

La necesidad de detectar dentro de una población general aquel grupo que presenta mayores posibilidades de presentar una condición es lo que conocemos como cribado o “screening”. El primer trimestre del embarazo nos ofrece el mejor momento para someter a la población embarazada general a pruebas de cribado para diversas patologías. Así por ejemplo, la combinación entre anamnesis obstétrica, marcadores ecográficos entre las 11+0 y 13+6 semanas (medición de la translucencia nuchal (TN), presencia del hueso nasal y ángulo facial y medición Doppler de ductus venoso, regurgitación tricuspídea e índices de pulsatilidad en las arterias uterinas más otros marcadores) y su combinación con la medición de marcadores bioquímicos plasmáticos maternos [proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), fracción libre beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG libre) y otros] ofrecen una sensibilidad incomparable para la pesquisa de pacientes en riesgo mayor de anomalías cromosómicas en sus fetos, síndromes hipertensivos del embarazo graves y restricción del crecimiento intrauterino de presentación precoz y de mayor severidad.

En el año 2006 se implantó en nuestra Comunidad Autónoma el Programa de Detección de Anomalías Cromosómicas Fetales con el objeto de ofrecer, a todas las gestantes que acuden a la red pública de Servicios Sanitarios, el diagnóstico prenatal del Síndrome de Down (Trisomía 21) y del Síndrome de Edwards (Trisomía 18), con el menor número posible de pruebas invasivas. El programa consta de un test de cribado, el Test Combinado de Primer Trimestre (TC), que permite detectar la probabilidad de que el feto esté afectado por una Trisomía 21 o una Trisomía 18. Cuando el TC resulte positivo (cut-off 1:250), se realiza una prueba invasiva, ya sea amniocentesis (AMC) o biopsia de vellosidades coriales (BVC), para tomar una muestra de células fetales que permita efectuar el diagnóstico citogenético de estas anomalías. La estrategia de cribado consiste en el análisis conjunto de los resultados de la cuantificación sérica de marcadores bioquímicos fetales en sangre materna como son la PAPP-A y la β -hCG junto con la TN como test ecográfico, realizados en torno a las semanas 10-11 y 13 respectivamente.

3.1. HORMONAS PLACENTARIAS: PAPP-A y β -hCG

3.1.1. Proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A)

La PAPP-A es una enzima fijadora de zinc perteneciente a la superfamilia de las metaloproteinasas, descrita por Lin et al (123), por primera vez, como proteína circulante en suero de mujeres en avanzado estado gestacional.

La PAPP-A existe en dos formas principales. En el embarazo la PAPP-A circula en forma de heterotetrámero (500 kDa) compuesto por dos moléculas de PAPP-A unidas covalentemente a dos moléculas de la *proteína eosinófila básica mayor* (proMBP). En este complejo 2:2, PAPP-A es proteolíticamente inactiva (124). Tanto PAPP-A como proMBP están glicosiladas de modo que el 17,4% del peso del complejo corresponde a HC. La totalidad de la PAPP-A presente en suero materno está unida a proMBP, pero la concentración de proMBP es entre 4 y 10 veces más alta que la de PAPP-A, por lo que es fundamental que el método de medida sea específico para no sobreestimar la concentración de PAPP-A. Por otra parte, la PAPP-A secretada por las células en cultivo

y la PAPP-A producida por células vasculares in vivo es proteolíticamente activa ya que es un homodímero (400 kDa) que no está unido covalentemente con la proMBP (125), (126). Esta distinción es importante en la evaluación de los ensayos para la PAPP-A. Los genes que codifican la PAPP-A y la proMBP están localizados en los cromosomas 9 y 11, respectivamente.

En el embarazo, esta enzima se produce principalmente en el sincitiotrofoblasto placentario, a partir del 21 día desde la concepción y puede ser medida desde la semana 6 hasta la 35. Su concentración en sangre va aumentando continuamente hasta que la gestación llega a término (127), desapareciendo a los 2-3 días postparto. Actualmente los niveles de PAPP-A, junto con otras pruebas bioquímicas y ecográficas, se utilizan en la prueba de cribado prenatal de aneuploidías cromosómicas en el primer trimestre.

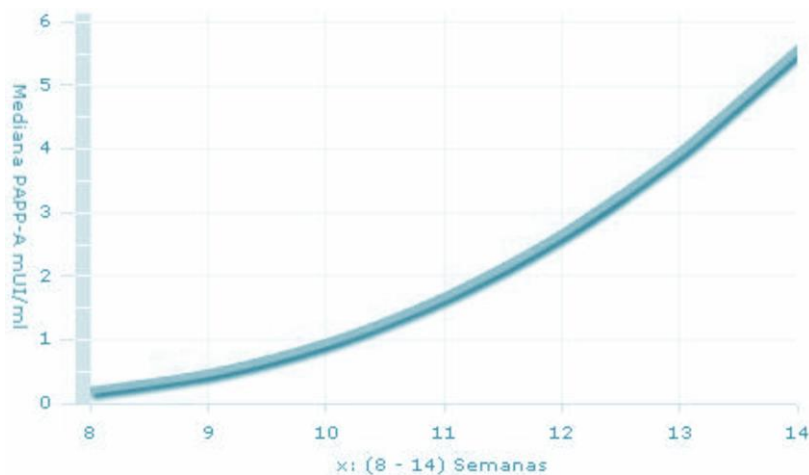


Figura 7. Incremento de los niveles de PAPP-A en función de las semanas de gestación. Estrategias para mejorar el cribado de Síndrome de Down. *Diagnóstico prenatal 2011.*

Hoy en día se sabe de su existencia en múltiples tejidos y órganos reproductores como las células de la granulosa y el líquido folicular ovárico, en la mucosa de la trompa, en el epitelio cervical, en el endometrio, en el testículo y en el líquido seminal así como en órganos no reproductores como riñón o colón, células como osteoblastos y células musculares del endotelio vascular (128) pero en concentraciones mucho más bajas que en la gestación.

Ha sido identificada como una proteasa de la IGFBP (*Insulin-like Growth Factor Binding Proteins- Proteínas Ligadoras de los Factores de Crecimiento semejantes a la Insulina*)-2, la IGFBP-4 y la IGFBP-5. Se cree que la proteína de unión del factor de crecimiento insulinoide-4 (IGFBP-4 proteasa) actúa en la interface materno fetal degradando a la IGFBP-4 y por ende incrementando la biodisponibilidad de los factores de crecimiento insulinoideos (IGF) libres en la placenta, promoviendo así la invasión trofoblástica hacia la decidua materna mediada por el IGF-II y, probablemente, modulando la regulación que ejerce el IGF-I sobre la esteroidogénesis y sobre el transporte de glucosa y aminoácidos en las vellosidades placentarias (129).

También se ha demostrado que debido a esta actividad inmuno-reguladora mediante la degradación de las IGFBPs, el perfil de expresión de la PAPP-A indica que su actividad proteolítica está implicada en procesos biológicos caracterizados por un rápido crecimiento y desarrollo, co-cicatrización de heridas, el remodelado óseo y la aterosclerosis.

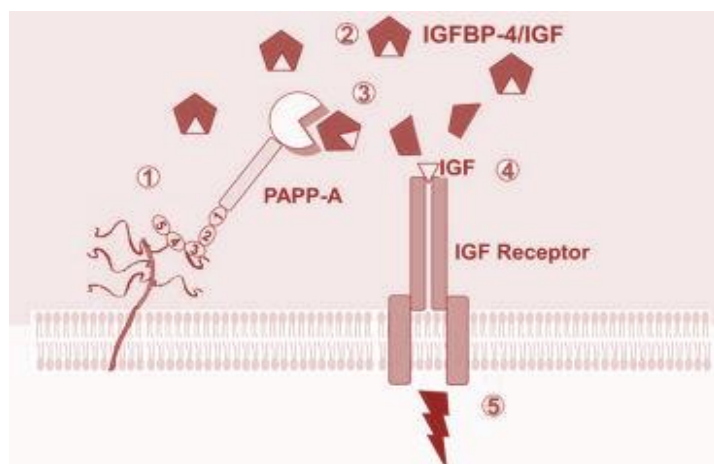


Figura 8. Control local de la señalización IGF mediante células asociadas a la PAPP-A: 1) PAPP-A es una enzima de secreción que se asocia sobre la superficie de la membrana de estas células a través de proteoglicanos similares a la heparina. Esta inmovilización localiza efectos de PAPP-A. 2) La IGFBP-4 se une al IGF con gran afinidad y secuestra al ligando de la interacción con receptores de la superficie celular. 3) La PAPP-A hidroliza a la IGFBP-4 de una manera IGF-dependiente (es decir, sólo cuando se une al IGFBP-4), lo que permite que el IGF quede libre en el entorno pericelular y facilita así la unión a su receptor. 5) El IGF inicia la transducción de la señal del receptor de IGF-I específica. *A local regulator of IGF bioavailability through cleavage of IGFBPs. Growth Horm. IGF Res. 2007*

La PAPP-A es un importante marcador bioquímico de “tamizaje prenatal” en el primer trimestre del embarazo, cuyos valores se asocian con la presencia de aneuploidías. Valores circulantes disminuidos de PAPP-A se relacionan con una función placentaria anómala. Así, concentraciones maternas de PAPP-A se reducen en el primer trimestre en embarazos afectados por Síndrome de Down (Trisomía 21) y Síndrome de Edwards (Trisomía 18) (130), (131). El mRNA PAPP-A placentario y la expresión de su correspondiente proteína no es diferente entre los embarazos normales y los de fetos trisómicos, lo que sugiere que la disminución de la concentración de PAPP-A en suero materno en estos casos es debido a eventos posteriores a la traducción tales como los mecanismos que afectan a la secreción de proteínas o transporte a través de la placenta. Niveles séricos bajos de PAPP-A durante el primer trimestre del embarazo han sido asociados con la preeclampsia, el parto prematuro o el bajo peso al nacer de los bebés nacidos a término (132-134).

Hoy en día, la determinación de PAPP-A como nuevo marcador inflamatorio y como metaloproteasa proateroesclerótica, está provocando la ampliación del campo de investigación de esta proteína en patologías no gestacionales, como la patología renal (135) y patologías cardiovasculares, demostrándose en varios estudios que los valores circulantes de PAPP-A son más elevados en los pacientes con Síndrome Coronario Agudo que en los que tienen enfermedad coronaria estable o en los sanos (136-140).

3.1.2. Fracción beta de la Gonadotropina Coriónica humana (β -hCG)

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una hormona de naturaleza glicoproteica que fue descubierta en 1927 por Ascheim y Zondek (141), cuando estudiaban la orina de las mujeres gestantes. Considerada la base del diagnóstico de embarazo (medida tanto en orina como en suero), en la práctica clínica también se utiliza como marcador de tumores tanto trofoblásticos como no trofoblásticos.

Durante la gestación es producida poco después de la concepción, primero por el trofoblasto (embrión) y en una etapa posterior por el sincitiotrofoblasto (parte de la placenta). Los niveles de hCG crecen exponencialmente desde el momento de la concepción, siendo detectables desde los 6-12 días tras la concepción. Las mayores concentraciones séricas se presentan en torno a la semana 10-12 de embarazo, momento a partir del cuál van disminuyendo gradualmente permaneciendo bajos el resto del embarazo (142), (143).

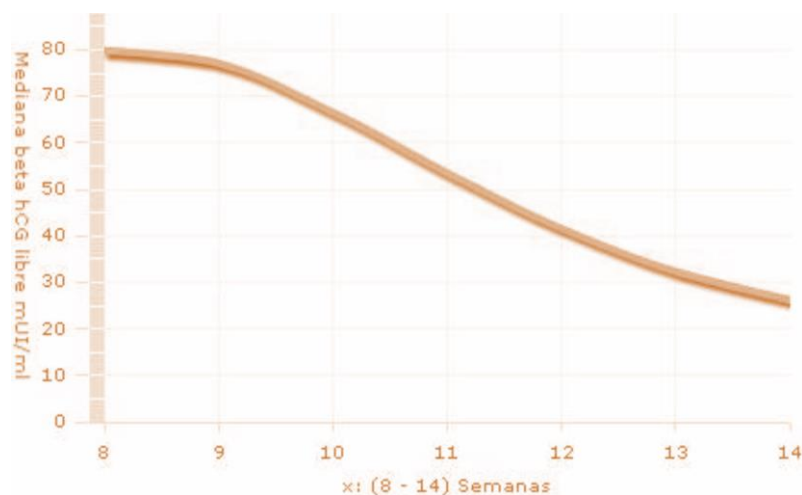


Figura 9. Descenso de los niveles de β -hCG libre en función de las semanas de gestación. Estrategias para mejorar el cribado del Síndrome de Down. *Diagnóstico prenatal 2011*.

La hCG es la promotora de la producción de progesterona por el cuerpo lúteo. La progesterona enriquece al útero con un grueso revestimiento de vasos sanguíneos y capilares, de manera que pueda sostener el crecimiento del feto. La investigación en los últimos años ha ampliado sus funciones biológicas conocidas siendo así crítica en la diferenciación del trofoblasto y en la nutrición del feto a través de la angiogénesis de la arteria espiral del miometrio. Debido a su alta carga negativa, la hCG puede repeler las células inmunitarias de la madre, protegiendo al feto durante el primer trimestre. Estos resultados sugieren que la hCG puede ser un enlace en el desarrollo de la tolerancia inmunológica peritrofoblástica y puede facilitar la invasión del trofoblasto. También juega un papel en la diferenciación y proliferación celular, pudiendo activar la apoptosis.

La hCG es una glicoproteína de 244 aminoácidos y 36,7 kDa, compuesta por dos subunidades, α y β , unidas no covalentemente. Aunque es similar en estructura a la hormona luteinizante (LH), la hCG existe en múltiples formas, a diferencia de ésta y otras hormonas glicoproteicas. Hay cuatro variantes: hCG, hCG hiperglicosilada (HhCG), la subunidad β libre y la forma pituitaria de la hCG (144). Estas formas de hCG se pueden modificar aún más por la degradación parcial de la molécula de hCG, hidrólisis de la β -subunidad o la variación de los oligosacáridos adjuntos (145). Respecto a sus dos subunidades:

- ✓ la subunidad **alfa**, común a todas ellas, está codificada por un gen localizado en el cromosoma 6q12-q21. Contiene 92 aminoácidos. La localización de las cisteínas en la estructura primaria para formar los puentes disulfuro y la conservación de la secuencia aminoacídica sugieren que las estructuras terciarias de hCG, hormona luteinizante (LH), hormona folículoestimulante (FSH) y de la hormona estimulante del tiroides (TSH) son muy similares.
- ✓ La subunidad **beta** es la que confiere la actividad biológica específica a cada una de las hormonas glicoproteicas y por tanto a la hCG. Está codificada por 6 genes (hCGb 1, 2, 3, 5, 7 y 8) agrupados en un cluster simple en tandem y "secuencias invertidas" en el cromosoma 19q13.32. Posee 145 aminoácidos.

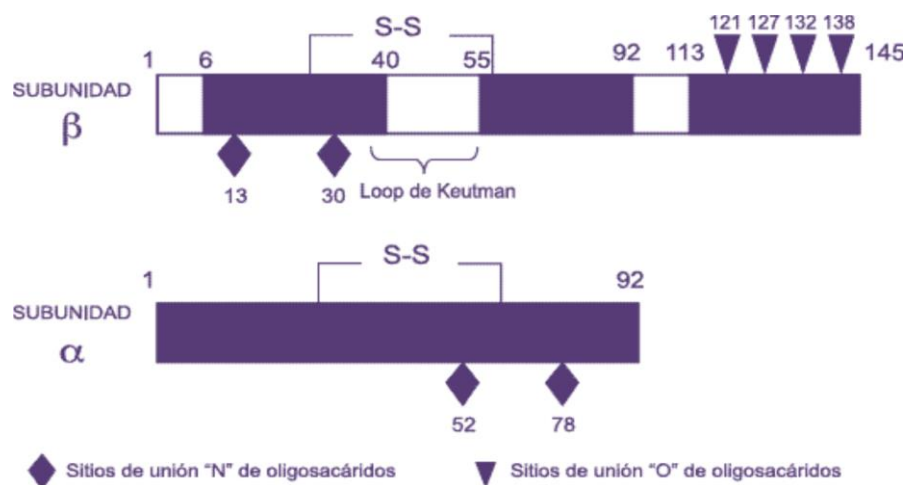


Figura 10. Estructura de las subunidades α y β de la β -hCG. *The application of chemical studies of human chorionic gonadotropin to visualize its three-dimensional structure. Endocrine Reviews 1993.*

Debido a su similitud con la LH puede usarse clínicamente para inducir la ovulación en los ovarios, así como apoyo del cuerpo lúteo para incrementar la producción de progesterona en técnicas de reproducción. También puede utilizarse para producir testosterona en los testículos al estimular las células de Leyding en los hombres que padecen hipogonadismo.

La principal utilidad clínica de la determinación de la hCG es la detección del embarazo. El suero y la orina de la mujer embarazada normal contienen hCG intacta y varias formas moleculares relacionadas, algunas de las cuales presentan interés clínico. La determinación de hCG permite el diagnóstico de un embarazo incluso una semana después de la concepción. Las pruebas de embarazo actuales que emplean anticuerpos monoclonales hacia la subunidad beta de hCG o hacia la molécula intacta, pueden detectar 25 mUI/ml tanto en suero como en orina sin interferencia por LH. El embarazo con posibilidades de viabilidad da lugar a una concentración de hCG igual o mayor a 25 mUI/ml.

En el embarazo ectópico se producen cantidades disminuidas de hCG con una tasa de recambio anormal. La determinación cuantitativa de hCG en forma seriada cada 48 horas, conjuntamente con la ecografía transvaginal permite el diagnóstico precoz de esta patología y su diferenciación respecto de otros cuadros clínicos y del embarazo normalmente implantado (ortotópico).

Además, en situaciones como amenaza de aborto, aborto incompleto o muerte intrauterina, los niveles de hCG se encuentran disminuidos respecto del embarazo normal de la misma edad gestacional.

Como marcador tumoral, el análisis de la hCG se emplea principalmente en el diagnóstico de tumores trofoblásticos y tumores testiculares no seminomatosos (146). En el embarazo, valores elevados en exceso son indicativos de coriocarcinomas o molas hidatiformes. Concentraciones elevadas que no estén asociadas a embarazo se registran en pacientes con tumores de células germinales, ováricas, vesicales, pancreáticas, gástricas, pulmonares y hepáticas (147).

Finalmente, como ya hemos mencionado, los niveles de β -hCG y PAPP-A, junto con otras pruebas ecográficas, se utilizan en el cribado prenatal en el primer trimestre de aneuploidías cromosómicas. En embarazos con Trisomía 21 a las 12 semanas, la concentración sérica materna de β -hCG libre es mayor [alrededor de 2 múltiplos de la mediana (MoM)] que en embarazos cromosómicamente normales, mientras que la concentración de PAPP-A es menor (alrededor de 0,5 MoM) (Figura 11). En las Trisomías 18 y 13 los niveles de β -hCG libre y PAPP-A están disminuidos. En las anomalías cromosómicas sexuales la β -hCG libre es normal y la PAPP-A está disminuida. No existe ninguna asociación significativa entre la TN fetal y las concentraciones séricas maternas de β -hCG libre o PAPP-A en embarazos normales o con Trisomía 21 y, por tanto, los marcadores ecográficos y bioquímicos pueden ser combinados para proveer un método de cribado más eficaz que cualquiera de los dos por separado. El cribado mediante la combinación de la TN fetal y las concentraciones séricas de β -hCG libre y PAPP-A puede identificar alrededor del 90% de todas estas anomalías cromosómicas con una tasa de falsos positivos del 1%, además del 5% necesario en el cribado de la Trisomía 21.

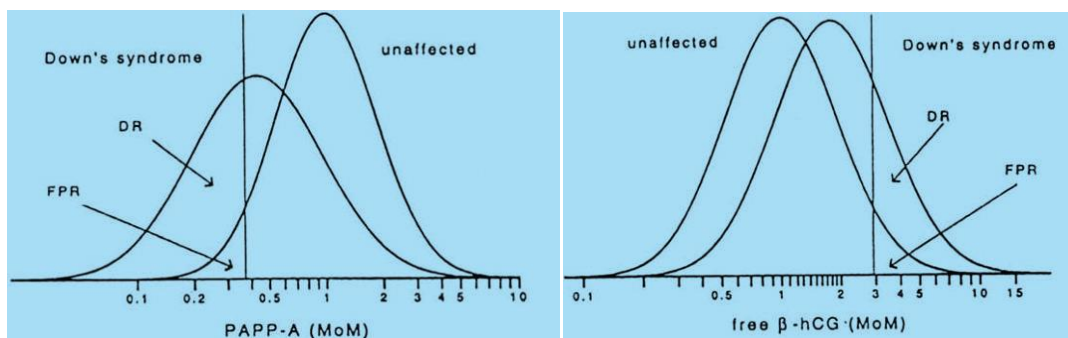


Figura 11. Distribución Gaussiana de los valores obtenidos en la medición de la β -hCG libre y PAPP-A en embarazos con fetos afectados y no afectados de Síndrome de Down. *Cribado prenatal de anomalías congénitas: marcadores y estrategias. SEQC 2007.*

3.2. OTROS MARCADORES BIOQUÍMICOS: creatinina, ácido úrico, urea, ALT, AST, GGT, ALP, bilirrubina, hierro y ferritina.

3.2.1. Creatinina

La creatinina sérica es un producto de desecho formado por deshidratación espontánea de la creatina corporal. La mayor parte de la creatina orgánica se encuentra en el tejido muscular, donde se encuentra en forma de fosfato de creatina y sirve de reserva rica en energía en la conversión a ATP.

La velocidad de formación de la creatinina es prácticamente constante, cada 24 horas del 1,2% de la creatina corporal se transforma a creatinina. La cantidad producida depende del tamaño de la persona y de su masa muscular, siendo superior en hombres que en mujeres y niños.

Las concentraciones de creatinina y urea séricas se determinan para el cribado de la función renal, encontrándose elevadas en pacientes con una disfunción renal, sobre todo en los casos en los que la filtración glomerular esté reducida (148).

3.2.2. Ácido úrico

El ácido úrico se produce a partir del catabolismo de las purinas. Los riñones son los encargados de eliminar por la orina la mayor parte de ácido úrico; el resto se elimina por las heces. La acumulación en sangre puede ser debida a una producción excesiva, a una eliminación insuficiente o a una combinación de ambas.

El ácido úrico se determina en el diagnóstico y el tratamiento de numerosos trastornos renales y metabólicos, tales como la insuficiencia renal, la gota, la leucemia, la psoriasis, la inanición y otros trastornos nutricionales, así como en pacientes bajo tratamiento con citostáticos.

Otras causas de hiperuricemia son los síndromes mieloproliferativos crónicos, anemias hemolíticas, anemia perniciosa, y en el embarazo, niveles aumentados de ácido úrico se utilizan como marcador de gravedad de preeclampsia (149).

3.2.3. Urea

El nitrógeno, en forma de amonio, se produce en el hígado cuando tiene lugar la destrucción de las proteínas en aminoácidos y éstos son metabolizados. La urea es el producto final nitrogenado más importante del metabolismo de las proteínas. Se sintetiza en el hígado en el ciclo de la urea a partir del amoníaco derivado de la desaminación de los aminoácidos, es liberada a la circulación y transportada hasta los riñones donde se filtra, excretándose en la orina. Dado que este proceso se produce de manera continua, queda siempre una cantidad estable, aunque pequeña, de urea en la sangre. También se excreta, en cantidades mínimas, a través de la transpiración y se degrada en los intestinos por acción bacteriana.

La determinación del nitrógeno de urea en sangre es la prueba más utilizada en el cribado de la función renal. Cuando se usa en combinación con la determinación de la creatinina sérica, contribuye al diagnóstico diferencial entre los tres tipos de azoemia: prerrenal, renal y la postrenal.

Además de los aumentos de la concentración del nitrógeno ureico en sangre en caso de perfusión renal inadecuada, también se eleva en dietas altamente proteicas, incremento del catabolismo proteico, en la reabsorción de proteínas sanguíneas tras una hemorragia gastrointestinal, en tratamientos con cortisol o análogos sintéticos y en la deshidratación.

3.2.4. Alanina Aminotransferasa (ALT)

La alanina aminotransferasa (glutamato piruvato transaminasa) pertenece al grupo de las transaminasas que, conjuntamente con la aspartato aminotransferasa, es responsable del proceso de transaminación que permite que los aminoácidos puedan

entrar en el ciclo del citrato. También cataliza la transaminación necesaria para sintetizar aminoácidos a partir de oxoácidos.

La ALT es un enzima de localización citoplasmática que se halla principalmente en las células del hígado; aunque se encuentra en pequeñas cantidades en el corazón, riñón, músculo esquelético, páncreas, bazo y tejido pulmonar. Altas concentraciones de transaminasas pueden ser índice de infarto del miocardio, hepatopatías, distrofia muscular y lesiones orgánicas.

Característicamente, la determinación de ALT en sangre se utiliza para detectar lesión hepática. A menudo se solicita junto a aspartato aminotransferasa (AST) o formando parte de un perfil hepático para cribar y diagnosticar enfermedad hepática.

En la evaluación de las posibles causas de una lesión hepática los valores de ALT se suelen comparar con los de otras pruebas como la fosfatasa alcalina (ALP), la bilirrubina y las proteínas totales. También se determina la ALT de manera aislada o junto a otras pruebas para monitorizar el tratamiento de una enfermedad hepática.

3.2.5. Aspartato Aminotransferasa (AST)

La aspartato aminotransferasa (transaminasa glutámica oxalacética) pertenece al grupo de las transaminasas que, conjuntamente con la alanina aminotransferasa (ALT), es responsable del proceso de transaminación que permite que los aminoácidos puedan entrar al ciclo del citrato. También cataliza la transaminación necesaria para sintetizar aminoácidos a partir de oxoácidos.

La AST se encuentra en numerosos tejidos del organismo humano, principalmente en el citosol y en las mitocondrias de las células del corazón, hígado, músculo esquelético, riñones, mucosa gástrica, testículos y de los eritrocitos.

En lesiones hísticas leves, la mayor parte de la AST liberada proviene del citoplasma y sólo una pequeña parte de las mitocondrias. En caso de daños graves, la cantidad de enzimas mitocondriales liberada aumenta. Al igual que la ALT, altas

concentraciones pueden indicar un infarto de miocardio, hepatopatías, distrofia muscular y lesiones orgánicas.

Se han descrito aumentos de la concentración catalítica tanto de AST como de ALT en el plasma debidos al ejercicio físico, embarazo, ingestión de etanol, obesidad, senectud, sexo masculino y tabaquismo.

La ALT y AST son consideradas como las determinaciones bioquímicas más importantes en la detección de daño hepático, siendo la primera más específica.

3.2.6. Gamma Glutamil Transferasa (GGT)

Se halla localizado principalmente en la membrana de las células de los túbulos renales proximales, del hígado, del páncreas y del intestino, y está implicada en el transporte de aminoácidos a través de dichas membranas, especialmente la transferencia de un grupo γ -glutamilo a un aceptor. La GGT del plasma procede principalmente del hígado, donde se encuentra en dos formas moleculares: una de masa molar menor disuelta en el citosol y otra de masa molar mayor en la membrana del retículo endoplasmático.

Su mayor utilidad, aunque no la única, reside en que en las hepatopatías tiene un paralelismo con los cambios de la ALP corroborando la presencia de colestasis. Las guías de práctica clínica de la *National Academy of Clinical Biochemistry* y de la *American Association for the Study of Liver Diseases (2000)*, no recomiendan la medida de GGT de manera rutinaria. Estas guías sugieren que la medida de la GGT puede ser útil para conocer la causa de aumentos de la ALP.

3.2.7. Fosfatasa Alcalina (ALP)

La ALP es una enzima que se localiza principalmente (en orden decreciente) en la placenta, en el epitelio de la mucosa ileal, en el epitelio de los túbulos renales, en los

osteoblastos, en los hepatocitos y en las células de los canalículos biliares. Su misión es facilitar el transporte de metabolitos a través de la membrana celular.

La ALP consta de cuatro genotipos estructurales en suero: el tipo hígado-huesos-riñones, el tipo intestinal, el tipo placentario y la variante de las células germinales. El tipo hígado-huesos-riñones es de particular importancia. La actividad de la ALP aumenta en todas las formas de la colestasis, sobre todo en la ictericia obstructiva. Su actividad también se incrementa por enfermedades del esqueleto tales como la Enfermedad de Paget, el hiperparatiroidismo, el raquitismo y la osteomalacia, en fracturas y tumores malignos. En niños y adolescentes se observa frecuentemente un fuerte incremento de la actividad de la ALP, pues cuando el crecimiento óseo se acelera, la actividad de los osteoblastos aumenta.

En el embarazo, sobre todo en el tercer trimestre, se produce una elevación fisiológica de la enzima placentaria. Retorna a la normalidad a las 3-6 semanas aunque puede persistir elevada durante la lactancia.

3.2.8. Bilirrubina Total (TBIL)

La bilirrubina se forma en el sistema retículo endotelial durante la degradación de los eritrocitos maduros. El grupo *hemo* procedente de la hemoglobina y de otras hemoproteínas es separado y metabolizado a bilirrubina que se transporta al hígado en forma de complejo con la albúmina sérica.

En el hígado, la bilirrubina se conjuga al ácido glucurónico para ser solubilizada y posteriormente transportada a través del conducto biliar, siendo eliminada por el tracto digestivo. El incremento de los niveles de bilirrubina no conjugada (indirecta) en el torrente sanguíneo se debe a enfermedades o circunstancias orgánicas en las cuales, a causa de procesos hemolíticos, se produce más bilirrubina de la que el hígado es capaz de metabolizar.

La inmadurez del hígado y otros numerosos trastornos en los que el mecanismo de conjugación de la bilirrubina se encuentra afectado pueden causar aumentos

similares de la bilirrubina circulante sin conjugar. La obstrucción del conducto biliar o el daño de la estructura hepatocelular causan un aumento en los niveles tanto de la bilirrubina conjugada (directa) como en los de la bilirrubina sin conjugar (indirecta) en el torrente sanguíneo.

Se utiliza en el diagnóstico de las ictericias y la enfermedad hepatobiliar.

3.2.9. Hierro (Fe)

El hierro incorporado al organismo con la alimentación es absorbido principalmente como Fe^{2+} en el duodeno y el yeyuno superior. El Fe^{3+} y el componente de Fe^{2+} unido al grupo *hemo* del hierro existente en los alimentos requieren para su reducción vitamina C. La asimilación diaria de hierro es de aproximadamente 1 mg. Cuando los iones de Fe^{2+} llegan a las células de la mucosa se fijan a las sustancias de transporte. Antes de pasar al plasma, la ceruloplasmina los oxida a Fe^{3+} , ligándose entonces en esta forma a la transferrina.

El hierro se determina en el diagnóstico y el control de la evolución de anemias microcíticas (por ejemplo por trastornos del metabolismo férrico y hemoglobinopatías), de anemias macrocíticas (debidas por ejemplo al déficit de vitamina B12 o B9), así como de anemias normocíticas y renales (deficiencia de eritropoyetina), anemias hemolíticas, enfermedades de la médula ósea y daños tóxicos de la médula ósea.

El hierro sérico y la capacidad de saturación de la transferrina se emplean en el diagnóstico de la deficiencia de hierro aunque existen parámetros más sensibles como la ferritina para establecer la deficiencia de hierro.

3.2.10. Ferritina

La ferritina es una proteína intracelular involucrada en el secuestro y almacenamiento del hierro. Su función es almacenar el hierro en su forma biodisponible y simultáneamente proteger a la célula del efecto tóxico del hierro

ionizado por medio de una envoltura proteica. Hay distintos tipos de ferritina conocidos como isoferritinas presentes en diferentes tejidos.

La ferritina presente en el suero proviene normalmente de células dañadas de los tejidos que contienen hierro, particularmente de macrófagos del sistema reticuloendotelial del hígado, bazo y médula ósea o de una actividad secretora. Aproximadamente el 1% del hierro plasmático está contenido en la ferritina.

Además del examen de médula ósea, el nivel de ferritina sérico es el indicador más fidedigno del almacenamiento de hierro corporal: 1 ng/ml de ferritina correlaciona con aproximadamente 8 mg de hierro almacenado.

Muchas condiciones pueden elevar los niveles de ferritina. Es una de las proteínas que comienza a elevarse en respuesta a la inflamación aguda, infección o trauma. La elevación comienza entre las 24 y 48 horas con un máximo a los tres días y dura de 5 días a 5 semanas. Además, un aumento sostenido puede ser producido por varias enfermedades crónicas. Se observan niveles elevados en pacientes con enfermedad neoplásica en ausencia de sobrecarga de hierro (leucemia mielocítica aguda, teratoblastoma y carcinoma de células escamosas de cuello, etc.). Una correlación positiva ha sido observada entre los niveles de ferritina sérica y estadios avanzados de cáncer (mama, ovario, pulmón, colon y esófago).

La ferritina es un parámetro diagnóstico de deficiencia de hierro antes de que la anemia se haga manifiesta. Disminuye antes del descenso de la hemoglobina, la concentración sérica de hierro o la disminución en el tamaño de los hematíes. La deficiencia de hierro puede no reflejarse por el nivel de ferritina sérico en los casos de enfermedad hepática, inflamación como artritis reumatoide, malignidad o terapia con hierro.

4. MARCADORES ECOGRÁFICOS DEL PRIMER TRIMESTRE

La ecografía que se realiza durante la exploración de rutina de primer trimestre (11-14 semanas) tiene diversas utilidades:

1. *Datar gestación y establecer número de fetos.*
2. *Evaluar la presencia de marcadores ecográficos para el cálculo de riesgo de Anomalías Cromosómicas Fetales (ACF).*
3. *Descartar de forma precoz la presencia de malformaciones fetales mayores.*

Nicolaides y Falcon describen, en el protocolo de la ecografía de la semana 11-13 para la Fetal Medicine Foundation en 2004 (150), los siguientes marcadores:

4.1. TRANSLUCENCIA NUCAL (TN)

Es el marcador ecográfico más importante en el primer trimestre de la gestación para la detección de ACF. La TN es la representación ecográfica de la colección de líquido bajo la piel en la nuca del feto en el primer trimestre de embarazo.



Figura 12. Feto con fluido subcutáneo acumulado en la parte posterior del cuello. Dra. Eva Pajkrt, Universidad de Amsterdam. Fetal Medicine Foundation, Londres, 2004.

La TN fetal normalmente aumenta con la gestación [longitud cráneo-caudal (CRL)] y con la edad materna. En un feto con una determinada longitud cráneo-caudal, la medida de la TN representa un cociente de probabilidad que se multiplica por el riesgo a priori basado en las edades materna y gestacional para calcular un nuevo riesgo (151). A mayor grosor de la TN, mayor es el cociente de probabilidad y, por lo tanto, mayor es el nuevo riesgo. Por el contrario, cuanto menor es el grosor de la TN, menor es el cociente de probabilidad y menor el nuevo riesgo (Figura 13).

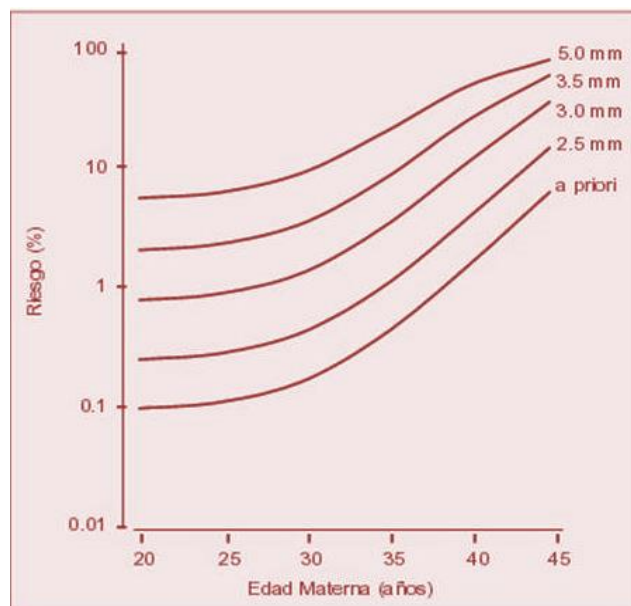


Figura 13. Riesgo de Trisomía 21 en función de la edad materna a las 12 semanas de gestación (riesgo a priori), y efecto del grosor de la Translucencia Nucal. La ecografía de las 11-13+6 semanas. *Fetal Medicine Foundation 2004.*

La edad óptima para medir la TN es entre las semanas 11+0 y 13+6. La CRL mínima debe ser de 45 mm y la máxima de 84 mm (Figura 14). El tamaño de la imagen debe ser tal que la cabeza y el tórax fetal ocupen toda la pantalla. Se debe obtener un corte sagital medio del feto y éste debe de estar en una posición neutral, con la cabeza en línea con la columna. Se debe distinguir entre la piel fetal y el amnios (152), (153).

Se determina con la medida de la máxima distancia con los calipers sobre las líneas.

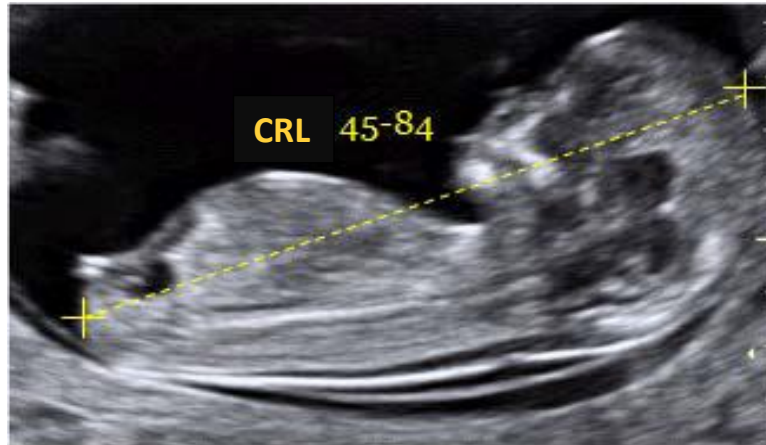


Figura 14. Ultrasonographic diagnosis of fetal structural abnormalities in prenatal screening at 11-14 weeks. *Diagn Interv Radiol* 2009.

Los motivos para elegir 13 semanas y 6 días como límite máximo son, en primer lugar, ofrecer a la paciente con un feto afectado la opción de interrumpir el embarazo en el primer trimestre en lugar del segundo trimestre; en segundo lugar, la incidencia del acúmulo excesivo de líquido nucal en fetos cromosómicamente anormales es menor a las 14-18 semanas que antes de las 14 semanas, y en tercer lugar, el porcentaje de éxito a la hora de realizar la medida entre las 10-13 semanas es del 98-100%, reduciéndose a un 90% a las 14 semanas, ya que el feto se sitúa en posición vertical y resulta más difícil obtener la imagen apropiada.

En un 75-80% de los fetos con Trisomía 21, el grosor de la TN está sobre el percentil 95 del rango de normalidad. Cuando la medición se encuentra por encima del percentil 95%, se detecta al 75% de todas las ACF. Solo el 5% de todas las embarazadas tendrán una TN aumentada y ellas constituyen la tasa de procedimientos invasivos (TPI; 5%), (Figuras 15 y 16).

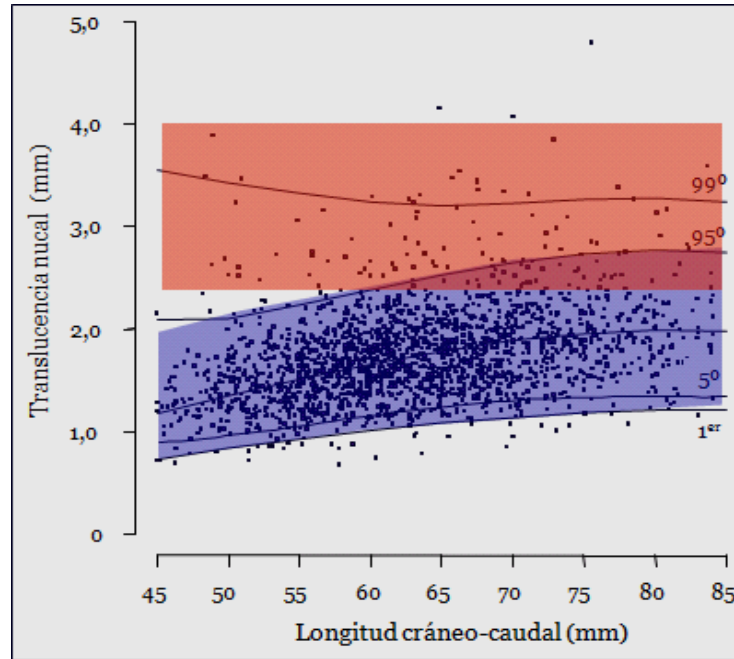


Figura 15. Valores normales de TN (mediana, percentil 5 y 95) en relación a la longitud cráneo-caudal. *Antenatal screening for Down's syndrome. Kypros H, Nicolaides et al. Lancet 2003.*

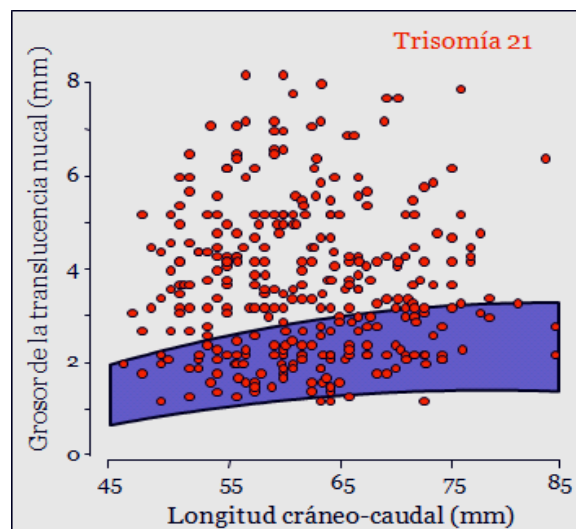


Figura 16. Valores de TN (mediana, percentil 5 y 95) en relación a la longitud cráneo-caudal hallados en Trisomía 21. *Antenatal screening for Down's syndrome Kypros H. Nicolaides et al. Lancet 2003.*

Además del vínculo con un mayor riesgo de Síndrome de Down u otras aneuploidías, la TN aumentada se vincula con una amplia variedad de malformaciones

estructurales fetales, síndromes genéticos y resultados adversos del embarazo. El aumento de TN podría constituir un marcador inespecífico de malformaciones fetales, con un riesgo evidente de defectos al nacer o resultado adverso del embarazo relacionado directamente con el tamaño medido. En un estudio de Souka et al de 4.116 embarazos, se mostró que la tasa de nacidos vivos cayó de 96,3% en aquellos con TN menor de 3,4 mm hasta 44% en los de más de 6,5 mm de TN (154).

En varios estudios se ha valorado el vínculo entre aumento de TN y defectos cardiacos, con una prevalencia de estos últimos que va de 9 por 1.000 nacidos vivos hasta 73. Hyett et al hicieron el estudio retrospectivo más grande de ultrasonografía para TN y defectos cardiacos congénitos en una población de 29.154 fetos euploides (155). De los casos precisados de cardiopatía congénita, el 56% presentó una medición de TN mayor del percentil 95 para la edad gestacional, incluyendo 25% de los fetos con tetralogía de Fallot, la mitad de aquellos con defectos del conducto Aurículo-ventricular, la mitad de los que presentaban transposición, 66% de los que tenían el síndrome de hipoplasia cardiaca izquierda y todos los de coartación o estenosis aórticas.

4.2. HUESO NASAL (HN)

El hueso nasal no es visible mediante ecografía entre las 11+0 y 13+6 semanas en el 60-70% de los fetos con Trisomía 21 y en alrededor del 2% de los fetos normales cromosómicamente. Anomalías en la onda de velocidad de flujo del ductus venoso se observan en alrededor del 80% de los fetos con Trisomía 21 y en el 5% de los fetos con cariotipo normal.

Para la valoración del HN la gestación debe estar entre las semanas 11+0-13+6 y la longitud cráneo-caudal entre 45-84 mm. El tamaño de la imagen debe ser tal que la cabeza y el tórax superior ocupen toda la pantalla. Se debe obtener un plano sagital-medio del perfil fetal paralelo a la dirección de la nariz y la sonda debe moverse lateralmente a ambos lados de la nariz fetal. Cumpliendo esos criterios, deberían verse tres líneas diferentes a nivel de la nariz fetal:

- La línea superior, que representa la piel nasal.
- La línea inferior, más gruesa y más ecogénica que la piel que lo recubre, representa el hueso nasal.
- Una tercera línea en frente del hueso y a un nivel superior de la piel, que representa la punta de la nariz.

El HN se considera presente si es más ecogénico que la piel que lo recubre y ausente si no es visible o es menos ecogénico que la piel. En la detección de la Trisomía 21, el examen del hueso nasal fetal podría reducir la necesidad de realizar pruebas invasivas (156).

La hipoplasia (ausencia) del HN en presencia de una TN aumentada podría aumentar la detección de ACF hasta el 90% con una TFP del 5%, y en conjunto con la bioquímica materna hasta el 97%.

4.3. DUCTUS VENOSO (DV)

Corte parasagital derecho, con el feto ocupando el 75% de la pantalla. Se aplica el doppler color a velocidad alta y se visualiza una onda en la fase atrial. Tiene un valor de refuerzo (alto riesgo de cardiopatía).

En casos con un aumento en la TN (< percentil 95) puede estar indicado evaluar el DV ya que la mayoría de las cardiopatías congénitas (80%) se asocian con una onda A (atrial) reversa. Un DV normal + TN aumentada no modifica el riesgo de ACF pero reduce el riesgo de cardiopatías. Su uso como marcador aislado no es universalmente aceptado.

4.4. REGURGITACION MITRAL

Se debe obtener una imagen de cuatro cámaras apical. Se coloca ventana doppler sobre tricúspide incluyendo aurícula y ventrículo derecho.

Patrón normal cuando no hay regurgitación en sístole. Se detecta insuficiencia si existe regurgitación durante al menos la mitad de la sístole y con una velocidad de más de 60 cm/s. La sensibilidad es del 30-65% en ACF con una tasa de falsos positivos (TFP) del 5%.

4.5. ÁNGULO FACIAL, FRONTOMAXILAR

Plano sagital medio. Ángulo que forma la línea sobre la superficie superior del maxilar y otra con superficie externa del hueso frontal. Se encuentra un ángulo inferior a 85° en el Síndrome de Down con una sensibilidad del 50%.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

➤ JUSTIFICACIÓN

En estos momentos en nuestro país, como prueba para la detección de DMG, y conforme al consenso de GEDE y NDDG, se recomienda hacer una detección en 2 pasos. Inicialmente se realiza un cribado con el test de O'Sullivan (a las embarazadas que no sean diabéticas conocidas) entre las semanas 24 y 28 de gestación, momento de máxima rentabilidad diagnóstica ya que es cuando se manifiestan principalmente los efectos diabetógenos del embarazo. El test de O'Sullivan consiste en medir la glucemia en plasma venoso a los 60 minutos de la toma de SOG₅₀. Si este es positivo se realiza entonces una SOG₁₀₀ para establecer el diagnóstico definitivo. De este modo, el diagnóstico no puede completarse hasta la semana 32, salvo en pacientes de riesgo en las cuales se indica realizar el cribado en el primer trimestre. Este tiempo deja sólo una breve ventana para la aplicación de las intervenciones terapéuticas adecuadas. Debido a que en un primer paso el tratamiento de DMG es por lo general instruir a las pacientes en que sigan una dieta especial y vigilar de cerca sus niveles de glucosa, la ventana para la intervención terapéutica puede ser aún más reducida en aquellas pacientes que no respondan sólo al tratamiento dietético. Como la insulina o los antidiabéticos orales se emplean en última instancia, las concentraciones glucídicas de algunas gestantes con DMG no se controlan adecuadamente hasta iniciar la toma de este tipo de medicación en las últimas 4-6 semanas de su embarazo. Puede ocurrir que, cuando se realiza el diagnóstico y se inicia el tratamiento, el control metabólico sea ya difícil y se haya producido repercusión fetal y placentaria. Por ello, es un reto obstétrico intentar detectar pacientes de riesgo precozmente y tratar de disminuir las consecuencias de la enfermedad metabólica en madre y feto, por no mencionar las repercusiones económicas que a su vez acarrearán dichas complicaciones al detectarse en un momento avanzado de la gestación.

Por otra parte, la DMG conlleva un aumento del riesgo de DM2 después del embarazo, así que su detección se debe utilizar como una herramienta en la prevención de la diabetes general y se debe recomendar a las pacientes dieta

controlada y cierta actividad física postparto como una forma de reducir o retrasar la progresión de la misma.

En contraste con la gran cantidad de trabajos existentes para la DM2, que han sido recientemente revisados (157), existe poca literatura médica sobre biomarcadores de predicción de DMG en el primer trimestre del embarazo, y la que hay es poco concluyente y está lejos aún de tener una utilidad clínica apreciable. Por otra parte, los estudios más relevantes sobre este tema (158-160) en general incluyen un bajo número de casos incidentes (<50) frente a un número más importante de sujetos controles y tienden a centrarse en uno o dos biomarcadores aisladamente, en lugar de analizar a la vez varios potenciales marcadores.

➤ HIPÓTESIS

El propósito de este estudio es ver si los valores de las concentraciones de glucosa, ácido úrico, creatinina, urea, ALT, AST, GGT, ALP, bilirrubina, hierro, ferritina, así como las proteínas placentarias PAPP-A y β -hCG y los datos ecográficos, pruebas rutinarias realizadas a todas las gestantes en el primer trimestre del embarazo, son capaces de detectar precozmente una posible DMG.

➤ OBJETIVOS

Objetivo principal

- ✓ *Estudiar la posible relación entre las concentraciones de glucosa, ácido úrico, creatinina, urea, ALT, AST, GGT, ALP, bilirrubina, hierro, ferritina, las proteínas placentarias PAPP-A y β -hCG y medidas de datos ecográficos determinadas en el primer trimestre con el posterior desarrollo de DMG, detectado entre las 24-28 semanas de gestación.*

Objetivos secundarios

- ✓ *Evaluar la prevalencia de DMG en nuestra población.*
- ✓ *Hacer un estudio descriptivo de los parámetros antropométricos y ecográficos y establecer unos valores de referencia de diversos parámetros bioquímicos séricos en una población gestante en el primer trimestre.*
- ✓ *Evaluar la importancia del test de screening (Test de O'Sullivan) en el diagnóstico de DMG, y correlacionar un resultado positivo con el Test de Tolerancia Oral a la Glucosa.*
- ✓ *Medir la Sensibilidad y Especificidad del test de screening.*
- ✓ *Valorar si los puntos de corte de glucosa utilizados tras la SOG de 50 y 100 gramos según los criterios diagnósticos de Carpenter y Coustan (ADA) son los más adecuados en nuestra población de estudio.*

SUJETOS Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

1.1. SUJETOS

El Hospital de Cabueñes es el centro asistencial del SESPA (Servicio de Salud del Principado de Asturias) de referencia del Área Sanitaria V, que comprende los municipios de Gijón (Distrito 2), Villaviciosa y Carreño, y atiende aproximadamente a unos 300.000 habitantes.

Dado que la cantidad de gestantes mínimas necesarias para llevar a cabo el trabajo no era un número excesivo para ser manejado (278 gestantes), se optó por ampliar la muestra y marcar un periodo de tiempo concreto, que se fijó en un año natural. De este modo, en el estudio se incluyeron inicialmente todas las gestantes que realizaron el cribado prenatal, el test de O'Sullivan y la curva de glucosa con SOG₁₀₀ (si era el caso), desde Enero a Diciembre del 2012 en el Hospital de Cabueñes.

- **Cribado prenatal.**

A todas las gestantes, entre las semanas 10 y 13 de gestación, se les toma una muestra de sangre para el análisis del riesgo de anomalías cromosómicas. Se determinan las proteínas placentarias PAPP-A y β -hCG, junto con otros parámetros bioquímicos como son glucosa, ácido úrico, creatinina, urea, ALT, AST, GGT, ALP, bilirrubina, hierro, ferritina. Posteriormente se realiza la ecografía de primer trimestre, en la que se mide la TN.

- **Cribado de DMG.**

La prueba de O'Sullivan es el principal test de screening de la DMG. Se lleva a cabo las semanas 24 y 28 de gestación. A todas las gestantes se les hace una sobrecarga oral con 50 gramos de glucosa; si el valor de la glucosa a la hora de la sobrecarga es inferior a 140 mg/dl se considera negativo (no riesgo de DMG), pero si el valor es igual o superior de 140 mg/dl (riesgo de DMG) a estas gestantes se les realiza la curva de sobrecarga larga con 100 gramos de glucosa, midiéndose sus niveles de glucosa basal y a los 60, 120 y 180 minutos, con el fin de confirmar o no la presencia de dicha patología (test de diagnóstico).

1.2. TIPO Y FASES DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, de casos (aquellas gestantes que cumplen criterios de DMG e ITG) y controles (no cumplen esos criterios). La información de las distintas variables a estudio se obtuvo a través de la historia clínica digitalizada en los programas informáticos PRISCA y LMX (Siemens Healthcare Diagnostics).

La obtención de datos se llevó a cabo en la Sección de Bioquímica y Hormonas perteneciente al Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Cabueñes (Gijón), con la colaboración de la Unidad de Medicina Fetal perteneciente al Servicio Ginecología y Obstetricia de centro. La recogida de la información y la revisión de los datos han sido realizadas por la investigadora del presente trabajo de investigación.

Para cada una de las gestantes, se obtuvo su información bioquímica del control rutinario del primer trimestre: se recogieron las concentraciones de las hormonas placentarias PAPP-A y β -hCG así como de glucosa, ácido úrico, creatinina, urea, ALT, AST, GGT, ALP, bilirrubina, hierro y ferritina.

De la misma manera y con la misma herramienta informática, se obtuvo la información bioquímica del cribado y diagnóstico (si fuese el caso) de la DMG en la muestra del tercer trimestre gestacional, para cada una de las embarazadas incluidas en el estudio.

También se registraron los datos de marcadores ecográficos (TN y CRL) medidos en el primer trimestre del embarazo, así como toda la información referente al estudio del riesgo prenatal y las características personales y gestacionales (edad materna, raza, edad gestacional, peso de la gestante en el primer trimestre, tabaquismo, embarazo gemelar, fecundación in vitro).

Una vez extraídos todos los datos se anonimizaron y fueron unificados en una base de datos común, permitiendo así seguir la evolución de cada gestante hasta la aparición de la condición objeto de estudio.

Para la realización de este trabajo de investigación se han seguido distintas etapas.

Se marcó un objetivo inicial y se realizó una revisión bibliográfica sobre la DMG, utilizando bases de datos nacionales e internacionales. La búsqueda fue limitada a artículos de la tipología: estudios de casos y controles, estudios de cohortes (tanto prospectivos como retrospectivos), estudios descriptivos transversales y revisiones de meta-análisis.

A partir de ahí, se definió el objeto de la investigación, así como las características de los individuos que formarían el estudio, y los medios necesarios para llevarla a cabo. En base a esto se plantearon los objetivos específicos y se diseñó el estudio.

1.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron en el estudio a todas las mujeres gestantes que llevaron un control obstétrico en el Hospital de Cabueñes, en un periodo de 12 meses, comprendido entre los meses de Enero de 2012 a Diciembre de 2012. El presente trabajo es un estudio de caso-control retrospectivo de base poblacional:

- *Se dispone de datos que permiten seguir la evolución de cada gestante hasta la aparición de la condición objeto de estudio (DMG, ITG o resultado positivo en la prueba de despistaje).*
- *Todos los casos fueron diagnosticados antes del estudio.*
- *Las gestantes que no presentaron la condición actúan como grupo de control.*
- *Obtenidos todos los casos y controles, se procede a analizar la prevalencia, la presencia de determinados factores (variables independientes) y se investiga su asociación con la enfermedad o condición.*

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- ❖ *Sin datos demográficos.*
- ❖ *Mujeres con gestación múltiple.*

- ❖ *Mujeres que no realizaron el cribado del primer trimestre.*
- ❖ *Mujeres con aborto antes de la semana 20.*
- ❖ *Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas y/o malformaciones mayores.*
- ❖ *Mujeres que no realizaron la prueba de cribado de DMG o no disponemos de los resultados.*
- ❖ *Mujeres con diabetes previa.*
- ❖ *Mujeres con prueba de cribado positiva que no realizaron la prueba diagnóstica de DMG o no disponemos de los resultados.*
- ❖ *Mujeres con diabetes pregestacional.*

1.4. VARIABLES

Las variables estudiadas las clasificamos en cualitativas y cuantitativas.

- *Variables cualitativas:* tipo de fecundación, hábitos tóxicos, raza y semanas de gestación, cuyos resultados expresamos en frecuencias y proporciones.
- *Variables cuantitativas:* edad, peso, glucosa, ácido úrico, creatinina, urea, ALT, AST, GGT, ALP, bilirrubina, hierro, ferritina, β -hCG, β -hCG MoM, PAPP, PAPP MoM, TN, TN MoM, CRL, cuyos resultados se expresan en medias \pm desviaciones estándar, rango y medianas.

2. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo a través de una búsqueda general consultando las bases de datos MEDLINE, SciELO, Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y LILACS. Se utilizaron términos MeSH y palabras libres.

También se han buscado las revisiones sistemáticas realizadas por la Cochrane Database of Systematic Reviews (www.bibliotecacochrane.com), de acceso gratuito gracias a la suscripción realizada por el Ministerio de Sanidad y Política Social del Gobierno de España, relacionadas con cualquier aspecto de este estudio.

Se analizaron estudios primarios y revisiones publicados hasta la fecha, sin restricción de diseño ni de idioma. Además de artículos de revistas se han empleado también libros de texto y publicaciones monográficas relacionadas con el tema de investigación.

3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

En estadística el *tamaño de la muestra* es el número de sujetos que componen la muestra de una población, necesarios para que los datos obtenidos sean representativos de la población.

Todo estudio epidemiológico lleva implícito en la fase de diseño la determinación del tamaño muestral necesario para la ejecución del mismo. El no realizar dicho proceso puede conducir a dos situaciones diferentes. La primera es que se realice el estudio sin el número adecuado de pacientes, con lo cual no se podrá ser preciso al estimar los parámetros y además no se encontrarían diferencias significativas cuando en realidad sí existen. La segunda es que se podría estudiar un número innecesario de pacientes, lo cual lleva implícito no solo la pérdida de tiempo y de recursos innecesarios sino que además la calidad del estudio, a causa de dicho exceso, puede verse afectada en sentido negativo.

Supusimos que la incidencia de DMG sería de un 7% en base a lo descrito previamente en la literatura, asumimos un error alfa de 0,05 y que el error de la estimación del resultado fuese de un $\pm 3\%$. La fórmula utilizada fue:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 P(1-P)}{e^2}$$

Valor de k	1,15	1,28	1,44	1,65	1,96	2,24	2,58
Nivel de confianza	75%	80%	85%	90%	95%	97,5%	99%

- *El nivel de confianza o seguridad $(1-\alpha)$. Este nivel de confianza prefijado da lugar a un coeficiente $z_{2\alpha}$. Para un nivel de seguridad del 95% $z_{\alpha}=1,96$, $z_{2\alpha}=(1,96)2 =3,84$.*
- *P es la proporción esperada (en este caso 7% ó 0,07);*
- *$1- P (1 - 0,1 = 0,93)$;*
- *e es la precisión deseada o error que podemos cometer en la estimación, que será la amplitud del intervalo de confianza del 95%, que habíamos acotado en 0,03.*

Se predetermina el tamaño muestral con el único fin de validar la muestra que supera con creces la necesaria. Según este cálculo el tamaño muestral necesario para nuestro estudio fue de 278 gestantes. Este tamaño muestral era asumible y nos permitía realizar el estudio aumentando la fortaleza del mismo.

En base a esto pudimos establecer unos valores de referencia para los parámetros ecográficos y bioquímicos analizados. Cualquier resultado del laboratorio carece de interés por sí mismo. Una primera aproximación a dotar del contenido en el resultado de la determinación de un constituyente es su comparación con el valor de dicho constituyente en una población considerada como “sana”, es decir, compararlo con los llamados valores de referencia. Generalmente se suele definir el intervalo de referencia como el intervalo de resultados que comprenden un 95% de la probabilidad total. El análisis de los datos se puede hacer de dos formas, dependiendo del tipo de distribución. Si se trata de una población con distribución gaussiana, se puede calcular la media y la desviación típica de los valores para crear el intervalo de confianza del 95%. Si no se conoce la distribución de los valores o no es gaussiana ni transformable en gaussiana, el método no paramétrico es el más sencillo, el más directo y el adecuado. Se calculan así los percentiles 2,5 y 97,5 como límites de referencia.

La dispersión que se halla en un intervalo de referencia es la suma de la dispersión debida a: (a) la propia población de referencia, es decir la suma de las variaciones intra e interindividuales; (b) la variación atribuible a los procedimientos analíticos utilizados (error analítico); (c) o la debida a errores de “ejecución”, por

ejemplo, equivocaciones de muestras con otros pacientes, que introduce variaciones “disparatadas”. Cuando un valor de referencia se encuentra especialmente alejado del conjunto constituido por el resto de la muestra de referencia, se le califica de valor aberrante; ya sea porque refleje un error analítico no tolerable, o un error “de ejecución” que lo sitúa en una región de “improbabilidad”. Existen diversos procedimientos para detectar valores aberrantes, pero en nuestro caso hemos empleado el test de Reed. Este consiste en el cálculo del cociente:

$$\frac{D}{R}$$

donde D es la diferencia absoluta entre la observación extrema (máxima o mínima) y el siguiente valor.

R es el rango (amplitud) de todos los datos, incluyendo los extremos.

Este cociente debe ser menor que 1/3. Si es mayor que este valor se trata de un dato aberrante (marginal).

4. MÉTODOS ANALÍTICOS Y ECOGRÁFICOS.

Realizamos una descripción de los métodos analíticos y ecográficos que forman parte del estudio.

4.1. OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

Las muestras fueron obtenidas en la Sala de Extracciones del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital de Cabueñes, tras punción de la vena cubital de un antebrazo libre de vías de infusión, se dejan en posición vertical y a temperatura ambiente hasta la retracción del coágulo. A continuación, son transportadas a la Sección de Decantados de nuestro servicio. En esta sección se encargan de centrifugar dichas muestras durante un tiempo de 10 minutos a 4000 r.p.m. y alicotar el suero resultante en varios tubos para la determinación de los distintos parámetros analíticos.

4.2. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN EL PRIMER TRIMESTRE

A las pacientes que vienen a realizarse la ecografía de primer trimestre se les realiza una extracción de sangre para determinar las hormonas placentarias PAPP-A y β -hCG, así como glucosa, ácido úrico, creatinina, urea, ALT, AST, GGT, ALP, bilirrubina, hierro y ferritina.

Todas las gestantes incluidas en el estudio tenían resultados tanto de la prueba de cribado del primer trimestre (PAPP-A y β -hCG) como de la prueba de O'Sullivan. Los valores de todos los diferentes parámetros bioquímicos obtenidos de la analítica del primer trimestre no se encuentran en las 1.283 embarazadas, puesto que su determinación analítica depende del criterio médico en cuanto al seguimiento de estas pacientes.

4.2.1. Determinación de β -hCG libre

La medición cuantitativa de la subunidad β libre en suero se realiza en el analizador Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics).

Principios del procedimiento: Ensayo secuencial inmunométrico con 2 sitios de unión de quimioluminiscencia en fase sólida. La fase sólida está recubierta por anticuerpo monoclonal murino anti β -hCG libre. La fase sólida consiste en 2 reactivos:

- 1) tampón de matriz protéica
- 2) anticuerpo policlonal de cabra anti β -hCG libre marcada con fosfatasa alcalina (de intestino bovino) en solución tampón.

En el primer ciclo, la muestra del paciente y el tampón se incuban junto con la bola durante 30 minutos. Durante este tiempo, la β -hCG libre de la muestra del paciente se une al anticuerpo monoclonal murino anti β -hCG libre de la bola. La muestra no unida se elimina entonces mediante lavados por centrifugación.

En el segundo ciclo, el anticuerpo policlonal de cabra anti β -hCG libre marcado con fosfatasa alcalina se añade al tubo de reacción original y se incuba durante otros 30 minutos. El anticuerpo policlonal de cabra anti β -hCG marcado enzimáticamente se une a la β -hCG inmovilizada formando el complejo de anticuerpo tipo sándwich. El conjugado enzimático no unido se elimina mediante lavados por centrifugación. Finalmente, se añade el sustrato quimioluminiscente al tubo de reacción y la señal se genera en proporción a la enzima unida.

4.2.2. Determinación de PAPP-A

La medición cuantitativa de la proteína A plasmática del embarazo (PAPP-A) en suero se realiza en el analizador Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics).

Principios del procedimiento: Ensayo enzimático inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida. Misma metodología que la descrita anteriormente para la β -hCG.

4.2.3. Determinación de Glucosa

Para la determinación cuantitativa de glucosa en suero, plasma y orina humano utilizamos el instrumento ADVIA® 2400 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics). Esta determinación se utiliza habitualmente en el diagnóstico y tratamiento de trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, como la diabetes mellitus, la hipoglucemia neonatal, la hipoglucemia idiopática o la sobredosis de insulina.

Principios del procedimiento: La glucosa se determina tras su oxidación enzimática en presencia de glucosa-oxidasa. El peróxido de hidrógeno formado reacciona con fenol y con 4-aminofenazona mediante catálisis de la peroxidasa para formar un colorante rojo-violeta, quinoneimina, que actúa como indicador.

4.2.4. Determinación de Ácido úrico

Para la determinación cuantitativa de ácido úrico en suero, plasma y orina humanos utilizamos el instrumento ADVIA® 2400 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics). Estas mediciones se utilizan en el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia renal, la gota y la eclampsia.

Principios del procedimiento: El ácido úrico se transforma por acción de la uricasa en alantoína y peróxido de hidrógeno. Se forma un complejo con color a partir de peróxido de hidrógeno, 4-aminofenazona y TOOS (N-etil-N-[2-hidroxi-3-sulfopropil]-3-metilnilina) con la acción catalítica de la peroxidasa. La absorbancia del complejo se mide a 545 nm como reacción de punto final.

4.2.5. Determinación de Creatinina

La determinación cuantitativa de creatinina en suero, plasma y orina humanos se lleva a cabo en el instrumento ADVIA® 2400 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics). Estas mediciones se utilizan en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades renales y en el control de la diálisis renal.

Principios del procedimiento: La creatinina reacciona con el ácido pícrico alcalino y forma un complejo coloreado. La velocidad de formación del complejo se mide a 505 nm y es proporcional a la concentración de creatinina.

4.2.6. Determinación de Urea

La determinación cuantitativa de nitrógeno ureico (un producto final del metabolismo del nitrógeno) en suero, plasma y orina humanos se lleva a cabo en el ADVIA® 2400 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics). Estas mediciones se utilizan en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades renales, de las obstrucciones de las vías urinarias y de la insuficiencia renal aguda y crónica.

Principios del procedimiento: La urea se hidroliza en presencia de agua y ureasa para producir amoníaco y dióxido de carbono. El amoníaco reacciona con 2-oxoglutarato en presencia de glutamato-deshidrogenasa y NADH. La oxidación del NADH a NAD se determina como reacción de cinética inversa a 340 nm.

4.2.7. Determinación de ALT

La determinación cuantitativa de la actividad de la alanina aminotransferasa en suero y plasma humanos se realiza en el instrumento ADVIA® 2400 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics). Estas mediciones se utilizan principalmente en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades hepáticas y para supervisar el curso del tratamiento para la hepatitis y la cirrosis postnecrótica activa.

Principios del procedimiento: La reacción se inicia por la adición de alfa-cetoglutarato como segundo reactivo. La concentración de NADH se mide por su absorbancia a 340 nm; la velocidad de la disminución de la absorbancia es proporcional a la actividad de la ALT.

4.2.8. Determinación de AST

La determinación cuantitativa de la actividad de la aspartato aminotransferasa en suero y plasma humanos se lleva a cabo en el instrumento ADVIA® 2400 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics). Estas mediciones se utilizan principalmente para determinar la evolución y el pronóstico de pacientes con infarto de miocardio, así como en el diagnóstico y la vigilancia de hepatopatías.

Principios del procedimiento: La concentración de NADH se mide por su absorbancia a 340 nm; la velocidad de la disminución de la absorbancia es proporcional a la actividad de la AST. La reacción se inicia por la adición de alfa-cetoglutarato como segundo reactivo.

4.2.9. Determinación de GGT

La determinación cuantitativa de gamma-glutamyl-transferasa en suero y plasma humanos se realiza en el instrumento ADVIA® 2400 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics). Estas mediciones se utilizan principalmente en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades hepatobiliares y en la evaluación de pacientes que padecen alcoholismo.

Principios del procedimiento: En la reacción con un sustrato sintético (L- γ -glutamyl-3-carboxi-4-nitroanilida), la glicilglicina actúa como aceptor del residuo gamma-glutamyl y se libera 5-amino-2-nitro-benzoato (ANB). El producto liberado presenta un máximo de absorción próximo a 400 nm; la velocidad de formación se mide fotométricamente a 410 nm como ensayo cinético de orden cero.

4.2.10. Determinación de ALP

La determinación cuantitativa de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero y plasma humanos se lleva a cabo en el instrumento ADVIA® 2400 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics). Estas mediciones se utilizan principalmente en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hepatobiliares y óseas.

Principios del procedimiento: En el método de la fosfatasa alcalina (DEA), la muestra se añade a un sustrato de fosfato de p-nitrofenilo (PNPP). El tampón DEA se utiliza para mantener el pH de la reacción entre 9,7 y 9,8. Se añaden iones de magnesio al tampón DEA para activar y estabilizar la enzima. Durante la reacción, la fosfatasa alcalina hidroliza el PNPP para formar p-nitrofenol, que es amarillo en las soluciones alcalinas y que puede medirse fotométricamente a 410 nm. La velocidad de la reacción sigue una cinética de orden cero. Las unidades de actividad pueden calcularse como micromoles de sustrato hidrolizado por minuto en función de la capacidad de absorción molar del p-nitrofenol.

4.2.11. Determinación de Bilirrubina total

La determinación cuantitativa de bilirrubina total en suero y plasma humanos se realiza en el instrumento ADVIA® 2400 Chemistry System. Estas mediciones se utilizan en el diagnóstico y el tratamiento de trastornos hemolíticos, biliares y hepáticos, tales como la hepatitis y la cirrosis.

Principios del procedimiento: Se hace reaccionar la bilirrubina con ácido diazosulfanílico a un pH bajo para producir azobilirrubina. La presencia de cafeína permite la reacción rápida de la bilirrubina, tanto conjugada como no conjugada. La absorbancia del complejo se mide a 545 nm como reacción de punto final.

4.2.12. Determinación de Hierro

La determinación cuantitativa de hierro en suero y plasma humanos se lleva a cabo en el instrumento ADVIA® 2400 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics). Las mediciones se utilizan en el diagnóstico y tratamiento de las anemias ferropénicas y la hemocromatosis.

Principios del procedimiento: El hierro férrico se disocia de su proteína transportadora, la transferrina, en un medio ácido y se reduce simultáneamente a la forma ferrosa. A continuación, el hierro ferroso forma un complejo con el cromógeno ferrocina, un indicador sensible al hierro, y produce un cromóforo coloreado que presenta una absorbancia máxima a 571 nm.

4.2.13. Determinación de Ferritina

La determinación cuantitativa de ferritina en suero y plasma humanos se realiza en el instrumento ADVIA® 2400 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics). La ferritina desempeña un papel importante en la absorción, almacenamiento y la liberación de hierro. Se encuentra a bajas concentraciones en el suero y su cantidad es directamente proporcional a las reservas de hierro del organismo.

La medida de la ferritina en el suero es particularmente útil para distinguir las anemias ferropénicas causadas por bajas reservas de hierro debido a la utilización inadecuada de éste.

Principios de procedimiento: El ensayo de ferritina de Advia Centaur es un inmunoensayo tipo sándwich de 2 puntos que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa, que usa cantidades constantes de 2 anticuerpos anti-ferritina. El primer anticuerpo, presente en el reactivo lumínico, es un anticuerpo policlonal de cabra anti-ferritina marcado con éster de acridinio. El segundo anticuerpo, presente en la fase sólida, es un anticuerpo monoclonal de ratón anti-ferritina unido de forma covalente a partículas paramagnéticas.

4.3. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS EN LA ANALÍTICA DEL TERCER TRIMESTRE PARA LA DETECCIÓN DE DMG

4.3.1. Determinación de Glucosa tras Sobrecarga Oral 50g Glucosa: cribado de diabetes gestacional (Test de O'Sullivan).

El test de O'Sullivan es una prueba de despistaje que consiste en la valoración de la glucosa plasmática venosa 1 hora después de la ingesta oral de 50 gramos de glucosa que se realiza a todas las embarazadas de riesgo moderado entre la semana 24-28 (las de riesgo alto en la 1ª visita obstétrica).

Si las cifras de glucosa en plasma venoso son \geq a 140 mg/dL se considera el test positivo y se debería realizar una SOG₁₀₀ de glucosa para confirmar el diagnóstico de DMG.

Para la determinación cuantitativa de glucosa en suero se utilizó el autoanalizador ADVIA®2400 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics) con el mismo principio de procedimiento anteriormente descrito.

- ✓ *No requiere ayunas.*
- ✓ *Ingestión de una solución de **50 gramos de glucosa**, en un periodo de 5 minutos.*
- ✓ *Tras la sobrecarga, la paciente ha de permanecer 60 minutos sentada y sin fumar.*
- ✓ **Extracción a los 60 minutos.**
- ✓ *Valores normales < **140 mg/dL**.*
- ✓ *Si los valores están entre 140-200 mg/dl se recomienda hacer una prueba de sobrecarga oral de glucosa completa.*

4.3.2. Determinación de Glucosa tras sobrecarga oral 100 g glucosa: diagnóstico de diabetes gestacional.

Cuando el resultado del test de O'Sullivan está alterado se debe completar el estudio con una **prueba de sobrecarga de glucosa larga con 100 g**. Para efectuar la curva de glucemia correctamente se debe tener en cuenta:

- *No se debe restringir la dieta los 3 días previos.*
- *La dieta debe tener un contenido de hidratos de carbono mayor o igual a 150 gramos.*
- *La prueba debe realizarse por la mañana con un ayuno previo de 8-14 horas.*
- *Ingestión de una solución de **100 g glucosa**, en un periodo de 5 minutos.*
- *Tras la sobrecarga, la paciente ha de permanecer 3 horas sentada y sin fumar.*
- **Extracción a los 60, 120 y 180 minutos.**

Los límites de referencia de la curva en sangre venosa son los siguientes (ADA, *Carperter y Coustan*):

- **Ayunas: 95 mg/dl**
- **1 hora: 180 mg/dl**
- **2 horas: 155 mg/dl**
- **3 horas: 140 mg/dl**

Se considera una curva de glucemia patológica cuando existen dos o más valores por encima de los valores referidos. Un valor alterado de la curva obliga a repetirla en 3 semanas, si se repite la alteración se considera que existe una diabetes gestacional.

4.4. DETERMINACIÓN DE DATOS ECOGRÁFICOS EN EL PRIMER TRIMESTRE Y CÁLCULO DEL RIESGO PRENATAL

En mujeres embarazadas, los marcadores bioquímicos, en conjunto con la TN, pueden ser utilizados para realizar una valoración estadística de los riesgos de que alguna anomalía cromosómica fetal esté presente. La combinación de técnicas de ultrasonido y los nuevos marcadores bioquímicos ha incrementado la tasa de detección del 65%, en el segundo trimestre, al 85% en el primer trimestre.

El screening del primer trimestre para aneuploidías fetales utilizando técnicas combinadas comienza con una ecografía realizada en un ecógrafo de alta resolución entre las 10 semanas, 4 días y las 13 semanas, 5 días de gestación. Primero, se mide el CRL para precisar la edad gestacional. Luego, se mide la TN como marcador específico para anomalías cromosómicas. Estos parámetros deben medirse dentro de dos o tres días máximos antes de la toma de muestra sanguínea para determinar los marcadores bioquímicos serológicos, y así obtener valores de pronóstico acertados.

La TN puede medirse por vía transabdominal en el 95% de los casos; en el resto, puede ser necesario realizar una ecografía transvaginal. Los equipos deben ser de

buena calidad y la ecografía debe durar como mínimo 10 minutos. En nuestro estudio se utilizó el equipo Voluson E7 (General Electrics®).

El software PRISCA de Siemens Healthcare Diagnostics, compara el resultado de las hormonas placentarias PAPP-A y β -hCG libre del suero de la paciente con la mediana de su edad gestacional para dar un resultado de MoM para PAPP-A y β -hCG libre y TN. También genera MoM corregidas por múltiples factores como edad gestacional, peso materno, etnia, embarazo gemelar, tabaquismo, diabetes y procedimientos de FIV.

Para el cálculo del riesgo el software PRISCA utiliza:

- **La Edad de la paciente:** Los pacientes de mayor edad tienen un riesgo mayor en comparación con pacientes de menos edad. Gestantes con edad superior o igual a 25 años presentan un riesgo de 1:1250 en comparación con pacientes de 40 años con un riesgo de 1:106. El programa tiene la capacidad de realizar un cálculo de riesgo a partir de la edad.
- **Los Niveles de los Biomarcadores:** El Programa Prisca maneja una serie de medianas poblacionales de cada biomarcador para cada población con una edad gestacional, raza y hábitos determinados. De esta manera se establece una relación entre los niveles de los biomarcadores obtenidos en el Laboratorio y las medianas poblacionales específicas consideradas como normales.
- **Diabetes:** En pacientes con DM se observa una tendencia a disminuir los niveles de los biomarcadores séricos, este hecho es tomado en cuenta por el programa para realizar los cálculos de riesgo real, evitando así un reporte falso de descenso en los niveles de los biomarcadores para pacientes de ese período gestacional, a causa de la patología base en este caso: diabetes mellitus.
- **Hábito de Fumar:** Este hábito tiene incidencia en los niveles de marcadores séricos.

- **Raza o Etnia:** Estudios realizados afirman que en pacientes de raza africana y asiática los niveles de los biomarcadores son mayores que en pacientes de raza hispana y caucásica.
- **Edad Gestacional:** El programa estudia la condición de riesgo en pacientes embarazadas con un intervalo que abarca de las 14 a las 22 semanas de gestación, tomando en cuenta los criterios de normalidad para cada período gestacional en particular.
- **Datos Ecográficos:** Tanto para calcular la edad gestacional como para dar una información diagnóstica, el programa Prisca toma en cuenta estos datos.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Obtenidos todos los casos y controles, se procedió a analizar la incidencia, el tipo de exposición o presencia de determinados factores (variables independientes) y se investigó su asociación con la enfermedad o condición.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL) para Windows. Realizamos la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra con el fin de verificar la distribución de las variables cuantitativas. Las variables que presentaban una distribución normal son expresadas como media \pm desviación estándar, las que no presentaban distribución normal son expresadas como medianas y rango intercuartílico (p_{2,5}-p_{97,5}).

Las variables categóricas son expresadas por valor numérico y porcentajes. Los análisis con test t de Student fueron utilizados para comparar el valor medio de variables continuas distribuidas normalmente entre grupos independientes, mientras que si se comparaban más de dos grupos el test empleado fue el de ANOVA de un factor. Para variables con distribución no normal, se ha utilizado el test de U-Mann Whitney para dos variables y el test de Kruskal-Wallis en el caso de más de dos. Las

diferencias entre variables nominales se han obtenido mediante el test de Chi².

El coeficiente de correlación de Spearman se ha usado para analizar correlaciones bivariadas entre niveles de los marcadores bioquímicos y la presencia de DMG.

El análisis de regresión múltiple se ha realizado para determinar que parámetros contribuían a fórmulas de diagnóstico de DMG.

El nivel de significación estadística asumido en todos los contrastes fue del 5%; $p < 0,05$.

6. ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto de investigación fue presentado y aprobado por el **Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias**, cuyo informe aparece en los anexos del final.

Dicho estudio, al ser retrospectivo, no precisó de consentimiento informado por parte de las gestantes, ya que no se llevó a cabo ninguna intervención.

Se garantizó en todo momento la anonimización de los datos, la confidencialidad y la custodia de los mismos por parte del investigador, sustituyendo la identidad de las gestantes con iniciales, manteniéndose a lo largo de este estudio.

RESULTADOS

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN FINAL DE ESTUDIO

En el periodo de Enero de 2012 a Diciembre del 2012 acudieron a nuestro hospital 2.004 mujeres embarazadas. La muestra final objeto de estudio fue de 1.283 mujeres embarazadas que cumplieron los criterios de inclusión (cribado combinado en el primer trimestre + cribado DMG en segundo trimestre).

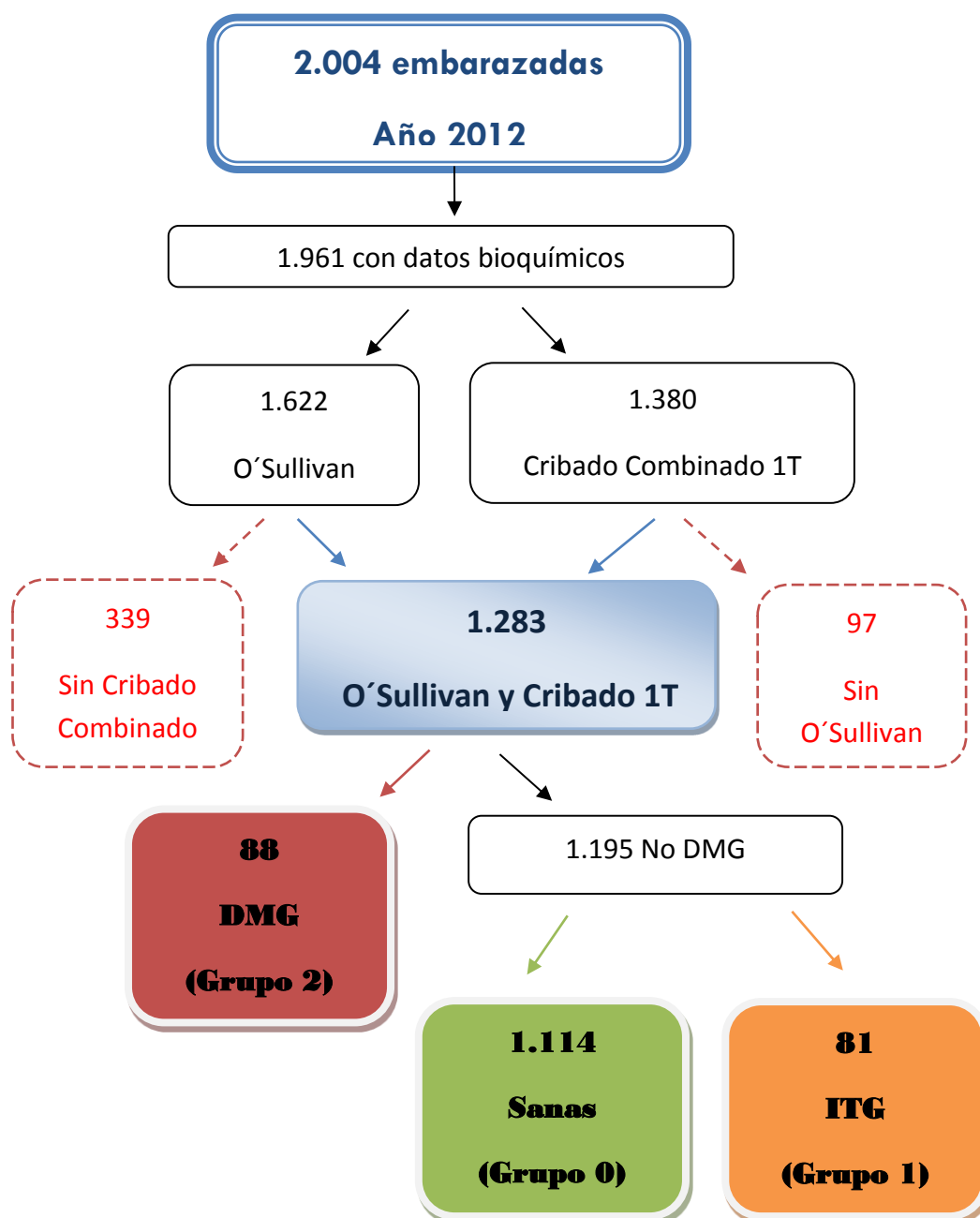


Figura 17. Resumen de la población objeto de estudio en base a pruebas realizadas y criterios de exclusión.

A todas estas gestantes se les realizaron una serie de pruebas analíticas y mediciones ecográficas en el primer trimestre con el objetivo de hacer un buen seguimiento del embarazo y detectar cualquier tipo de anomalía: edad, peso, tabaquismo, tipo de fecundación, raza, semana de gestación en la extracción, longitud CRL, longitud TN, MoM TN, β -hCG, β -hCG MoM, PAPP-A, MoM PAPP-A, glucosa, creatinina, ácido úrico, urea, ALT, AST, GGT, ALP, bilirrubina, hierro y ferritina.

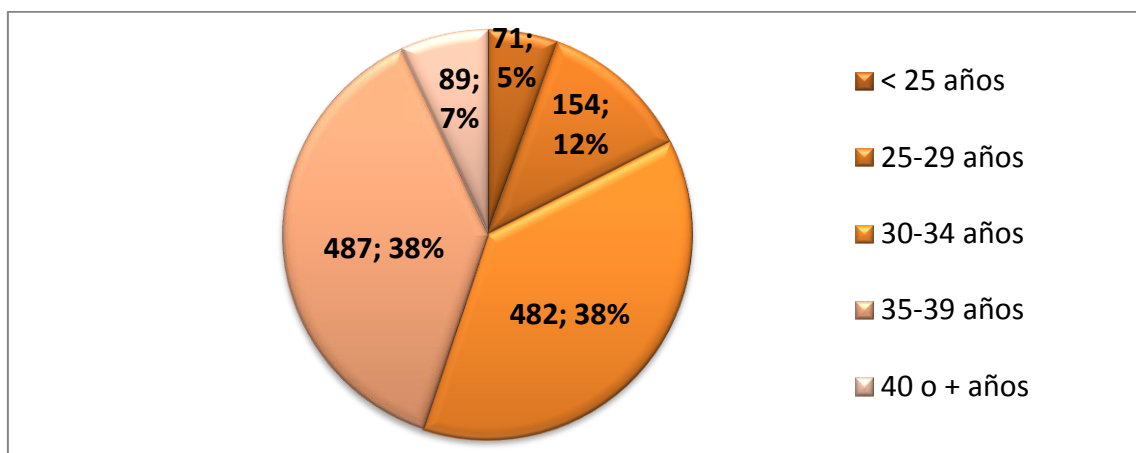
A continuación pasamos a hacer una descripción de las distribuciones de cada una de ellas.

1.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y OBSTÉTRICAS.

➤ EDAD

En la muestra incluida en el estudio la distribución de la edad no se ajustó a una distribución normal. La mediana estimada fue de 34 años, con un rango comprendido entre los 18 y los 48 años.

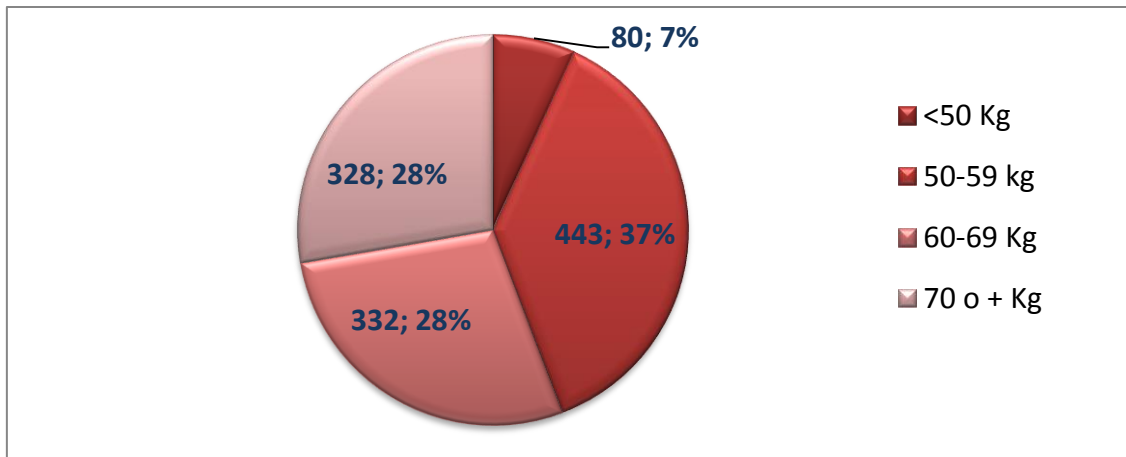
En la Gráfica 1 queda representada la distribución etaria de la muestra en cinco grupos. El rango entre los 35 y 39 años, representa el 37,96% del total.



Gráfica 1. Distribución etaria de la muestra

➤ PESO

En cuanto al peso, al igual que la edad, su distribución no se ajustó a una distribución normal. La mediana estimada fue de 62 kg con un rango entre 39 y 121 kg, y los percentiles p2,5 y p97,5 de 47 y 93,43 Kg respectivamente.



Gráfica 2. Distribución del peso de la muestra.

➤ HÁBITOS TÓXICOS

Al ser una variable cualitativa, reflejamos en la Tabla 11 los porcentajes de las mujeres embarazadas objeto de estudio que eran fumadoras y no fumadoras. El 85% de las gestantes no eran consumidoras de tabaco.

Tabla 11. Representación de hábitos tóxicos

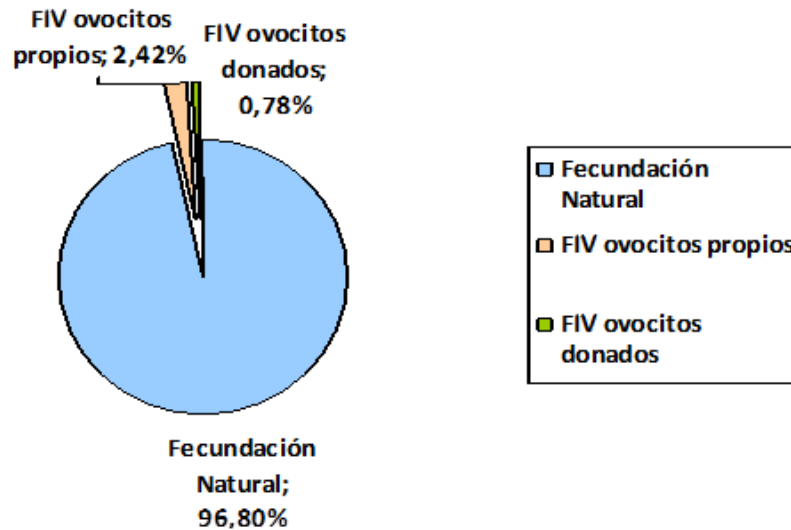
	n	%
Fumadora	1095	15
No Fumadora	188	85

➤ TIPO DE FECUNDACIÓN

Al igual que el tabaco, el tipo de fecundación fue una variable cualitativa. Dentro del tipo de fecundación se pueden dar 2 casos: fecundación natural o

fecundación por técnicas de reproducción asistida. En este último tipo la concepción puede conseguirse utilizando ovocitos propios o de donantes.

El 96,8% (n=1.242) de las pacientes consiguieron el embarazo de forma natural. Se utilizaron las técnicas de fecundación in vitro en 41 gestantes. El 2,42% (n= 31) se llevó a cabo con ovocitos propios y el 0,78% (n= 10) con ovocitos de donantes.



Gráfica 3. Distribución de los tipos de fecundación de la muestra.

➤ RAZA

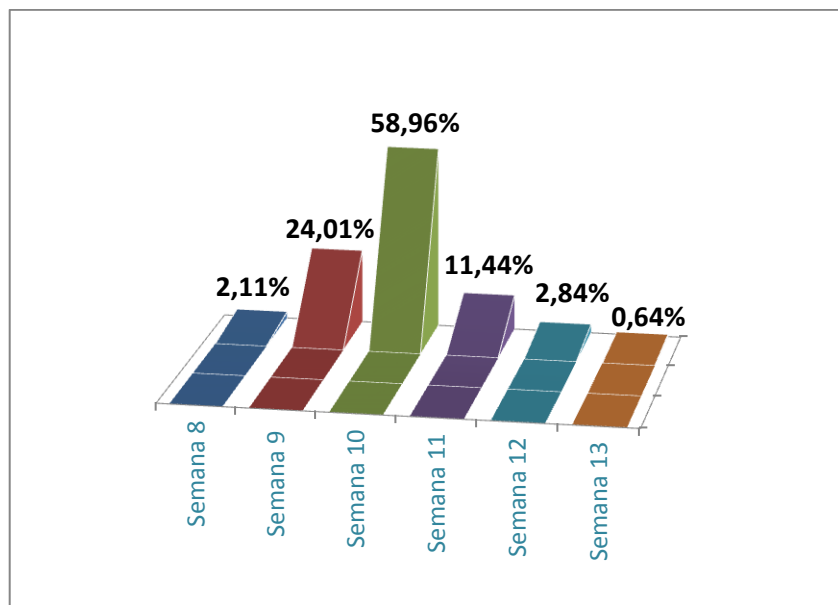
Variable cualitativa en la que se distinguieron 3 grupos: raza caucásica con un 99,143% (n=1.272), raza africana con un 0,623 % (n=8) y raza asiática con un 0,233% (n=3).

Tabla 12. Distribución de la muestra por razas.

RAZA	N	%
Caucásica	1.272	99,143
Africana	8	0,623
Asiática	3	0,233

➤ SEMANA DE GESTACIÓN

El promedio de la semana de gestación en el momento de la extracción sanguínea para el análisis bioquímico del primer trimestre fue de 10 semanas + 3 días, lo que está de acuerdo con el objetivo deseado ya que teóricamente el mejor momento gestacional en el cual se consigue la máxima sensibilidad en la detección de cromosomopatías en el primer trimestre son las 10 semanas de gestación \pm 3 días. Por su parte, el rango observado fue de 8 semanas + 1 día a 13 semanas + 6 días.



Gráfica 4. Semanas de gestación de la muestra objeto de estudio

1.2. ESTABLECIMIENTO DE VALORES DE REFERENCIA EN EL PRIMER TRIMESTRE: ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES BIOQUÍMICAS Y ECOGRÁFICAS.

➤ β -hCG

Su distribución no se ajustó a una distribución normal. La mediana estimada fue de 64,4 mUI/ml con un rango entre 2 y 458 mUI/ml, y valores de 16,55 mUI/ml y 210,48 mUI/ml para los percentiles 2,5 y 97,5.

➤ **β -hCG MoM (fracción β de la gonadotropina coriónica humana ajustada a múltiplos de mediana)**

Al igual que la β -hCG sin ajustar mediante múltiplos de mediana, su distribución no se ajustó a una distribución normal. La mediana estimada fue de 0,99 mUI/ml con un rango entre 0,02 y 7,27 mUI/ml. Los percentiles 2,5 y 97,5 fueron 0,26 mUI/ml y 3,11 mUI/ml, respectivamente.

➤ **PAPP-A**

Variable cuantitativa cuya distribución no se ajustó a una distribución normal. La mediana estimada fue de 1,12 mUI/ml con un rango entre 0,03 y 40,9 mUI/ml, con valores de 0,22 mUI/ml y 5,17 mUI/ml para los percentiles 2,5 y 97,5.

➤ **PAPP-A MoM (proteína plasmática asociada al embarazo ajustada a múltiplos de mediana)**

Al igual que la PAPP-A sin ajustar mediante múltiplos de mediana, su distribución no se ajustó a una distribución normal. La mediana estimada fue de 0,96 mUI/ml con un rango entre 0,05 y 64,25 mUI/ml y para los percentiles 2,5 y 97,5 se obtuvieron 0,29 mUI/ml y 3,11 mUI/ml, respectivamente.

➤ **Glucosa primer trimestre**

Su distribución no se ajustó a una distribución normal. La mediana estimada fue de 80 mg/dl con un rango entre 55 y 110 mg/dl, con p_{2,5} y p_{97,5} de 69 mg/dl y 94 mg/dl respectivamente.

➤ **Creatinina**

Su distribución no se ajustó a una distribución normal. La mediana estimada fue de 0,58 mg/dl con un rango entre 0,37 y 0,95 mg/dl, con p_{2,5} y p_{97,5} de 0,43 mg/dl y 0,76 mg/dl respectivamente.

➤ **Ácido úrico**

Su distribución no se ajustó a una distribución normal. La mediana estimada fue de 3,1 mg/dl con un rango entre 1 y 5,9 mg/dl, con valores de 2 mg/dl y 4,5 mg/dl para los p2,5 y p97,5.

➤ **Urea**

Su distribución no se ajustó a una distribución normal. La mediana estimada fue de 21 mg/dl con un rango entre 3,2 y 40 mg/dl, con p2,5 y p97,5 de 12 mg/dl y 32 mg/dl respectivamente.

➤ **ALT**

Su distribución no se ajustó a una distribución normal. La mediana estimada fue de 15 U/L con un rango entre 5 y 547 U/L, con valores de 8 U/L y 46 U/L para los p2,5 y p97,5.

➤ **AST**

Variable cuantitativa que en la muestra total se ajustó a una distribución normal. La media fue 16,82 U/L (rango: 6-30) con un IC 95% de 16,19 a 17,45 U/L, y la desviación estándar 3,85 U/L.

➤ **GGT**

Su distribución no se ajustó a una distribución normal. La mediana estimada fue de 10 U/L con un rango entre 1 y 107 U/L, con valores de 3 U/L y 38,2 U/L para los p2,5 y p97,5.

➤ **ALP**

Su distribución no se ajustó a una distribución normal. La mediana estimada fue de 49 U/L con un rango entre 1,6 y 119 U/L, con valores de 28 U/L y 93 U/L para los p2,5 y p97,5.

➤ **Bilirrubina**

Su distribución no se ajustó a una distribución normal. La mediana estimada fue de 0,4 mg/dl con un rango entre 0,2 y 1,3 mg/dl, con p2,5 y p97,5 de 0,2 mg/dl y 1,09 mg/dl respectivamente.

➤ **Hierro**

Variable cuantitativa que en la muestra total se ajustó a una distribución normal. La media fue de 99,57 mg/dl (rango: 9-214) con un IC 95% de 97,6 a 101,54 mg/dl, siendo la desviación estándar 34,16 mg/dl.

➤ **Ferritina**

Su distribución no se ajustó a una distribución normal. La mediana estimada fue de 40,8 mg/dl con un rango entre 1,7 y 396,3 mg/dl, y los p2,5 y p97,5 de 7,72 mg/dl y 167,34 mg/dl respectivamente.

➤ **CRL**

Variable cuantitativa que en la muestra se ajustó a una distribución normal, la media fue 64,46 mm (IC 95% de 64,04-64,88) y la desviación estándar 7,45 mm.

➤ **TN**

Su distribución no se ajustó a una distribución normal. La mediana estimada fue de 1,4 mm con un rango entre 0,4 y 4,4 mm y los percentiles de 2,5 y 97,5 fueron de 0,72 mm y 2,2 mm respectivamente.

➤ **TN MoM (translucencia nucal ajustada a múltiplos de mediana)**

Al igual que la TN sin ajustar mediante múltiplos de mediana, su distribución no se ajustó a una distribución normal. La mediana estimada fue de 0,86 mm con un rango entre 0,24 y 2,81 mm, con valores de 0,49 mm y 1,35 mm para los percentiles 2,5 y 97,5.

Tabla 13. Diferentes parámetros en embarazadas según media, desviación estándar y percentiles 2,5 y 97,5.

PARÁMETRO	MEDIA	DS	p 2,5	p 97,5
B-hCG (mUI/ml)	77,86	53,41	16,55	210,48
B-hCG MoM(mUI/ml)	1,18	0,79	0,26	3,11
PAPP-A(mUI/ml)	1,56	2,35	0,22	5,17
PAPP-A MoM(mUI/ml)	1,37	3,43	0,29	3,11
Glucosa 1T(mg/dl)	80,81	6,43	69	94
Creatinina (mg/dl)	0,58	0,08	0,43	0,76
Ác. Úrico (mg/dl)	3,13	0,67	2	4,5
Urea (mg/dl)	21,14	4,98	12	32
ALT (U/L)	17,61	18,26	8	46
AST(U/L)	16,82	3,85	11	25,88
GGT(U/L)	11,89	9,09	3	38,18
ALP(U/L)	52,08	16,27	28	93
BIL(mg/dl)	0,48	0,2	0,2	1,09
Hierro(mg/dl)	99,57	34,16	36	173
Ferritina (mg/dl)	52,33	42,12	7,72	167,33
CRL(mm)	64,46	7,45	49,13	79,4
TN (mm)	1,43	0,4	0,72	2,2
TN MoM (mm)	0,87	0,23	0,49	1,35

Una vez excluidos los valores aberrantes, propusimos los siguientes valores de referencia para marcadores bioquímicos séricos en el primer trimestre gestacional:

Tabla 14. Valores de referencia de los parámetros bioquímicos séricos estudiados en el primer trimestre gestacional.

PARÁMETRO	VALORES DE REFERENCIA EN PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN	UNIDADES
Glucosa	69-94	mg/dl
Creatinina	0,43-0,76	mg/dl
Ácido Úrico	2-4,5	mg/dl
Urea	12-32	mg/dl
ALT	8-46	U/L
AST	9,12-24,5	U/L
GGT	3-38,18	U/L
ALP	28-93	U/L
Bilirrubina	0,2-1,09	mg/dl
Hierro	31,3-167,9	mg/dl
Ferritina	7,72-167,33	mg/dl

2. PREVALENCIA DE DMG EN EL ÁREA V DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS Y ASOCIACIÓN DE LOS MARCADORES DEL PRIMER TRIMESTRE CON DICHA PATOLOGÍA

Según los datos previos se establecieron 3 grupos de estudio:

➤ **Grupo 0: Grupo Control (Gestantes “Sanas”) (n=1.114)**

En este grupo se incluyeron aquellas gestantes que tras realizar la prueba O’Sullivan presentaban una respuesta normal, es decir, un valor de glucosa inferior a 140 mg/dl o bien, tras dar positiva esta prueba de cribado, realizan una curva larga con 100 gramos de glucosa y sale completamente normal (todas las concentraciones de glucosa por debajo de los cutoff establecidos = Basal <95 mg/dl, 1 hora <180 mg/dl, 2 horas <155 mg/dl y 3 horas <140 mg/dl).

➤ **Grupo 1: Intolerantes a la glucosa (n=81)**

En este grupo se incluyeron aquellas gestantes que tras realizar la prueba O’Sullivan dieron un valor igual o superior a 140 mg/dl y al realizar la prueba de sobrecarga de 100 gramos tenían un único valor por encima de los puntos de corte establecidos (ayunas: 95 mg/dl, 1 hora: 180 mg/dl, 2 horas: 155 mg/dl, 3 horas: 140 mg/dl).

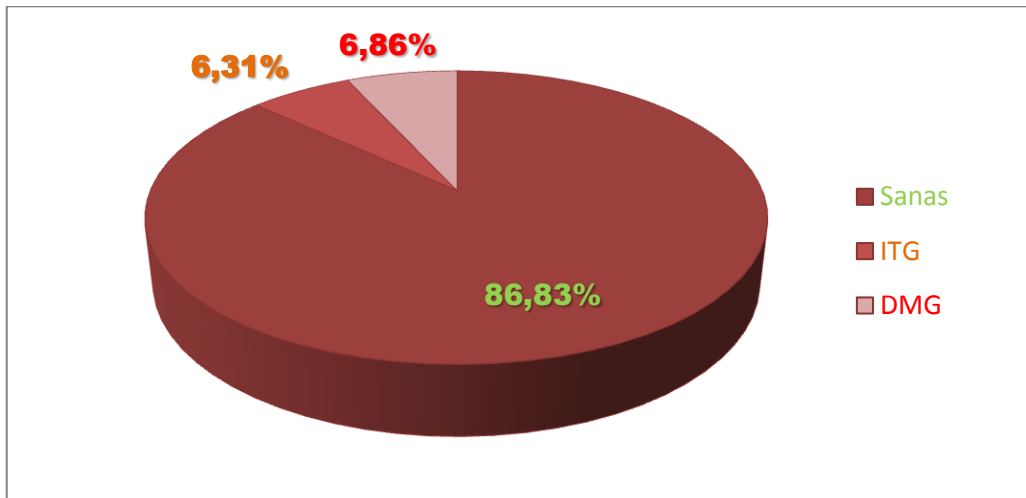
➤ **Grupo 2: Diabetes gestacional (n=88)**

En este grupo se incluyeron aquellas gestantes que tras realizar la prueba O’Sullivan daban un valor igual o superior a 140 mg/dl, y al realizar la prueba de sobrecarga de 100 gramos tenían al menos 2 valores por encima de los establecidos (ayunas: 95 mg/dl, 1 hora: 180 mg/dl, 2 horas: 155 mg/dl, 3 horas: 140 mg/dl).

Resumiendo, hablaremos de Grupo de Intolerantes o Grupo 1 (O’Sullivan + y SOG₁₀₀ con 1 punto por encima cutoff), Grupo con DMG o Grupo 2 (O’Sullivan + y

SOG₁₀₀ con 2 o más puntos por encima cutoff) y Grupo Control o Grupo 0 que serían las gestantes que no presentaron ni DMG ni intolerancia a la glucosa.

Al observar los datos extraídos, el 86,83% (n=1.114) no presentaban ningún tipo de trastorno en el metabolismo de la glucosa, el 6,31% (n=81) de ellas presentaban intolerancia a la glucosa y el 6,86% (n=88) DMG según los criterios de ADA (Carperter y Coustan) (28).



Gráfica 5. Proporción de las gestantes en función de los grupos de estudio.

Tabla 15. Frecuencia de embarazadas en función de los grupos de estudio.

Gestantes SANAS: con resultado negativo en la prueba de O'Sullivan o con OS positivo y SOG ₁₀₀ negativa	Gestantes ITG: un punto por encima del cutoff en SOG ₁₀₀	Gestantes DMG: dos puntos por encima del cutoff en SOG ₁₀₀
Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2
n=1.114	n=81	n=88

Posteriormente se pasó a analizar la asociación entre cada una de estas variables con la aparición de DMG. Dado que la mayoría de estas no presentaban una distribución normal, se utilizó la correlación de Spearman. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 16. Coeficiente de correlación de Spearman (ρ), IC 95% ρ y nivel de significación (p) de los diferentes parámetros estudiados.

<i>Variable</i>	<i>Coeficiente de correlación (ρ)</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Nivel de significación (p)</i>
Edad	0,139	0,085-0,193	<0,0001
Peso	0,052	-0,004-0,107	0,0709
CRL	-0,018	-0,073-0,038	0,5313
TN	-0,005	-0,060-0,051	0,8671
TN MoM	-0,002	-0,058-0,053	0,9310
B-hCG	-0,05	-0,104-0,005	0,0744
B-hCG MoM	-0,035	-0,09-0,019	0,2061
PAPPA	-0,037	-0,092-0,018	0,1851
PAPPA MoM	-0,018	-0,073-0,037	0,5176
Glucosa 1T	0,152	0,098-0,205	<0,0001
Creatinina	-0,026	-0,081-0,029	0,3485
Úrico	0,076	0,021-0,131	0,007
Urea	-0,065	-0,154-0,024	0,1505
ALT	0,075	0,017-0,132	0,0118
AST	-0,055	-0,217-0,109	0,5084
GGT	0,06	-0,009-0,128	0,0879
FAL	0,029	-0,091-0,149	0,6319
BIL	-0,039	-0,159-0,082	0,5284
Hierro	-0,002	-0,059-0,056	0,9528
Ferritina	0,038	-0,033-0,108	0,2916

2.1. ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y OBSTÉTRICAS CON LA DMG

Para cada una de las variables analizadas, la comparación de los tres grupos entre sí se hizo mediante el test de Kruskal-Wallis para ver si existían diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Luego se utilizó un test U-Mann Whitney de datos pareados para ver entre que grupos existían dichas diferencias si las hubiera (es decir grupo 0 y 1, grupo 0 y 2 y grupo 1 y 2), obteniendo los siguientes resultados:

EDAD

```
Data          : Edad
Factor codes  : Grupo
Sample size   : 1283
FACTOR        N      AVG RANK
-----
0             1114   620,76
1              81    712,54
2              88    830,94
-----

Test statistic   H = 29,5583
Corrected for ties Ht = 29,7081
Degrees of Freedom = 2
Significance level P < 0,0001
```

Grupo 0 con Grupo 1: No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0573$).

Grupo 0 con Grupo 2: Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos, obteniendo una $p<0,0001$. La media de edad en el grupo de gestantes sanas fue de 33,13 años, mientras que en el grupo con DMG fue de 35,69 años.

Grupo 1 con Grupo 2: Existieron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos ($p=0,0161$). En el grupo de Intolerantes a la Glucosa, la media de edad fue de 34,15 años, de nuevo significativamente inferior a la del grupo con DMG.

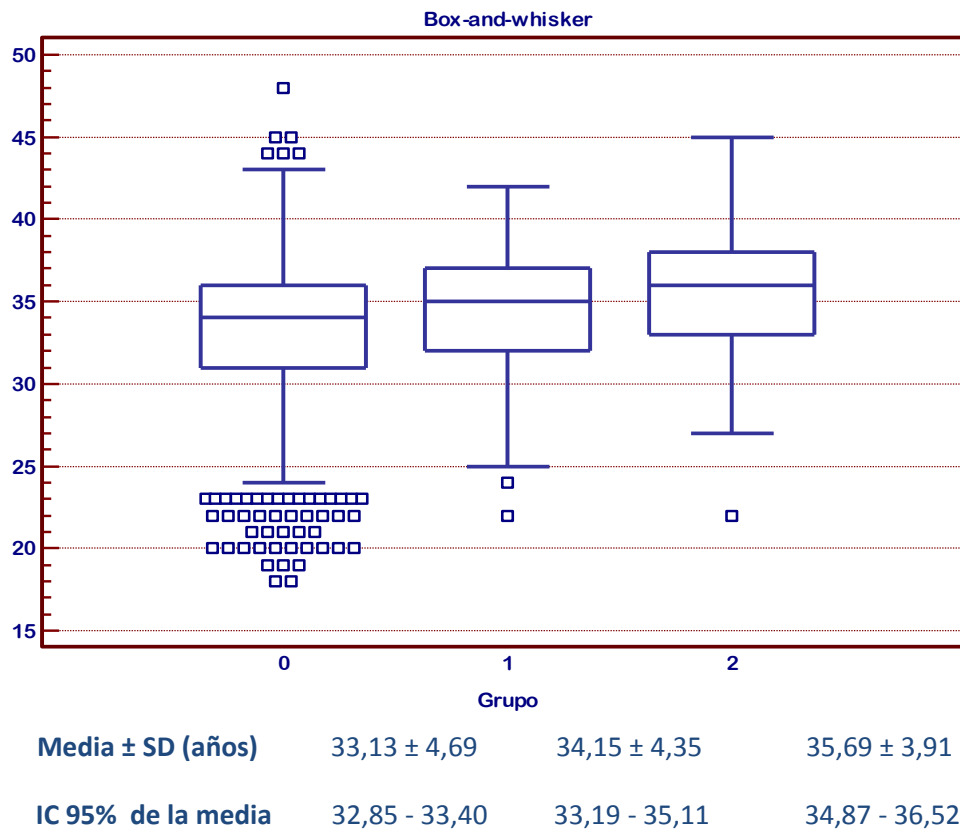


Figura 18. Diagramas de caja (box-plot) para la edad, en los grupos con DMG (2), ITG (1) y controles sanos (0).

Para evidenciar este hecho, calculamos la prevalencia de DMG en cada uno de los grupos etarios descritos en el estudio (Tabla 17).

En pacientes menores de 30 años, observamos que la prevalencia de DMG es más baja de lo normal en nuestro país, siendo 1,39% en mujeres menores de 25 años y de un 1,58% en mujeres de 25 a 29 años. En las gestantes con edad comprendida entre 30-34 años, vemos como se incrementa sustancialmente la prevalencia a un 4,99%. Pero es en los siguientes grupos, el de 35 a 39 años y sobre todo en el grupo de ≥ 40 años, donde observamos un importante incremento, siendo la prevalencia de 9,45% y 14,44% respectivamente.

Tabla 17. Prevalencia de DMG en función de los rangos de edad establecidos.

Rango	n	Prevalencia DMG
< 25 años	72	1,39 % (n=1)
25-29 años	253	1,58 % (n=4)
30-34 años	481	4,99 % (n=24)
35-39 años	487	9,45 % (n=46)
≥ 40 años	90	14,4 % (n=13)

✚ PESO

Data	:	Peso	
Factor codes	:	Grupo	
Sample size	:	1283	
FACTOR		N	AVG RANK
-----		-----	-----
0		1067	602,56
1		74	684,70
2		84	682,49
-----		-----	-----
Test statistic	H =		7,2105
Corrected for ties	Ht =		7,2113
Degrees of Freedom	=		2
Significance level	P =		0,0272

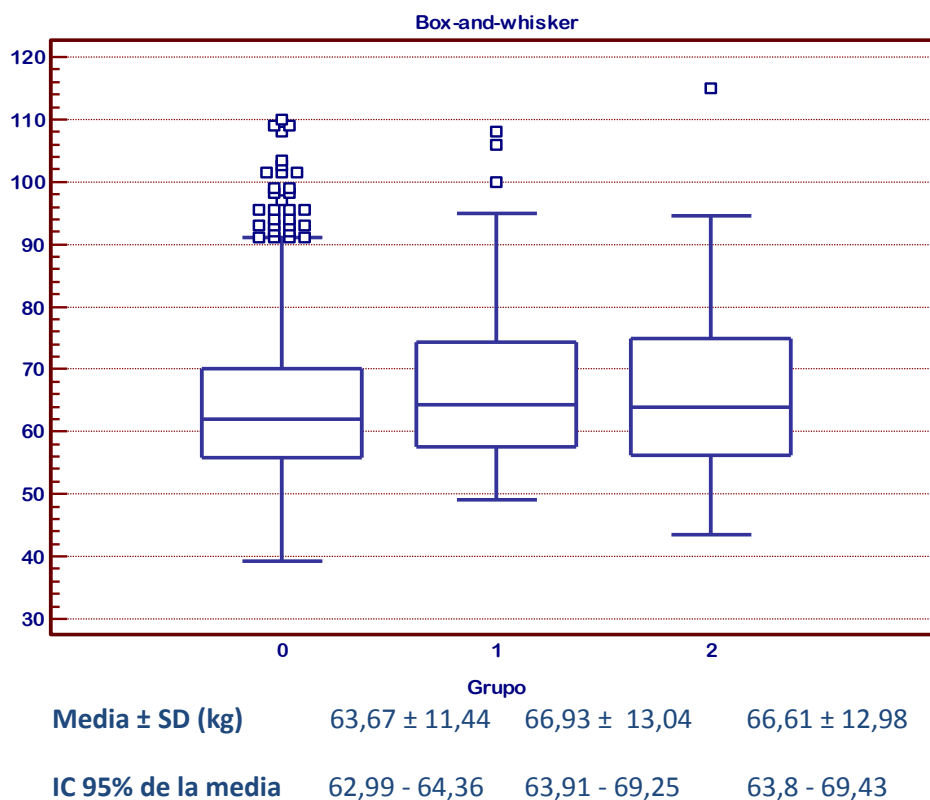


Figura 19. Diagramas de caja (box-plot) para el peso, en los grupos con DMG (2), ITG (1) y controles sanos (0).

Al comparar los 3 grupos entre sí se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de las gestantes “sanas” (Grupo 0) y los demás. La media en Kg de peso de las embarazadas sanas fue de 63,67 kg, mientras que en el grupo de intolerantes fue de 66,93 kg y en el de DMG fue de 66,61 kg.

Grupo 0 con Grupo 1: Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos, obteniendo una $p=0,0191$.

Grupo 0 con Grupo 2: También se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos, obteniendo una $p=0,0249$.

Grupo 1 con Grupo 2: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos, obteniendo una $p=0,8788$.

Para evidenciar este hecho, calculamos la prevalencia de DMG separando las gestantes según cuatro grupos de peso: <50 kg, entre 50 y 59 kg, entre 60 y 69 kg, y mayor o igual a 70 kg de peso.

Tabla 18. Prevalencia de DMG en función del peso.

PESO	n	Prevalencia DMG
<50 Kg	80	5,00 % (n=4)
50 - 59 Kg	443	5,87 % (n=26)
60- 69 Kg	432	5,55 % (n=24)
≥ 70 Kg	328	10,37% (n=34)

En los grupos con pesos comprendidos entre menos de 50 kg y hasta 69 kg, la prevalencia de DMG se encuentra entre 5-6%, pero en el grupo de peso de la gestante ≥ 70 kg la prevalencia se duplica, alcanzando un 10,37%.

✚ TABAQUISMO

En el Grupo 0 encontramos un 13,55% (n= 151) de fumadoras, mientras que en el Grupo 1 el 24,69% (n= 20) y en Grupo 2 el 19,32% (n= 17).

El porcentaje de fumadoras es mayor en los grupos 1 y 2 (ITG y DMG) que en el grupo control (sanas), pero estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Tabla 19. Distribución de hábitos tóxicos en función del grupo de estudio

Codes X		Fuma	
Codes Y		Sa0=0, INT=1, DMG=2	
		Codes X	
Codes Y	0	1	
0	960	155	(86,8%)
1	63	18	(6,3%)
2	73	15	(6,9%)
	(85,4%)	(14,6%)	
Chi-square		4,620	
DF		2	
Significance level		P = 0,0993	
Chi-square test for trend			
Chi-square (trend)		2,255	
DF		1	
Significance level		P = 0,1332	

✚ TIPO DE FECUNDACIÓN

El tipo de fecundación en los 3 grupos se resume en la siguiente tabla:

Tabla 20. Distribución de los tipos de fecundación en los 3 grupos de estudio.

FECUNDACIÓN	GRUPO 0	GRUPO 1	GRUPO 2
Natural	97,22% (n=1.083)	91,36% (n=74)	96,59% (n=85)
FIV- ovocitos propios	2,06% (n=23)	7,41% (n=6)	2,27% (n=2)
FIV- ovocitos donados	0,72% (n=8)	1,23% (n=1)	1,14% (n=1)

En cuanto a los tipos de fecundación, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de las gestantes sanas y los demás grupos (Tabla 21).

Tabla 21. Estadística de los tipos de fecundación en función de los 3 grupos de estudio.

Codes X	FIV			
Codes Y	Sa0=0, INT=1, DMG=2			
	Codes X			
Codes Y	0	1	2	
0	1084	23	8	(86,8%)
1	74	6	1	(6,3%)
2	85	2	1	(6,9%)
	(96,8%)	(2,4%)	(0,8%)	
Chi-square				9,625
DF				4
Significance level				P = 0,0472
Contingency coefficient				0,086

✚ RAZA

De la misma manera, en la clasificación en función de la raza no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos.

Tabla 22. Clasificación de las embarazadas en función de la raza.

RAZA	GRUPO 0	GRUPO 1	GRUPO 2
Caucásica	99,19% (n= 1.105)	98,77% (n= 80)	98,86% (n= 87)
Africana	0,54% (n= 6)	1,23% (n= 1)	1,14% (n= 1)
Asiática	0,27% (n= 3)	0%	0%

✚ SEMANA DE GESTACIÓN

La semana de gestación en el momento de extracción en los 3 grupos fue 10 semanas + 3 días, no observándose diferencias entre grupos.

2.2. ASOCIACIÓN DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS Y ECOGRÁFICOS CON LA DMG

β-hCG

Data	: BHCG	
Factor codes	: Grupo	
Sample size	: 1283	
FACTOR	N	AVG RANK
-----	-----	-----
0	1117	654,26
1	80	534,15
2	86	488,95
-----	-----	-----
Test statistic	H =	22,7278
Corrected for ties	Ht =	22,7279
Degrees of Freedom	=	2
Significance level	P <	0,0001

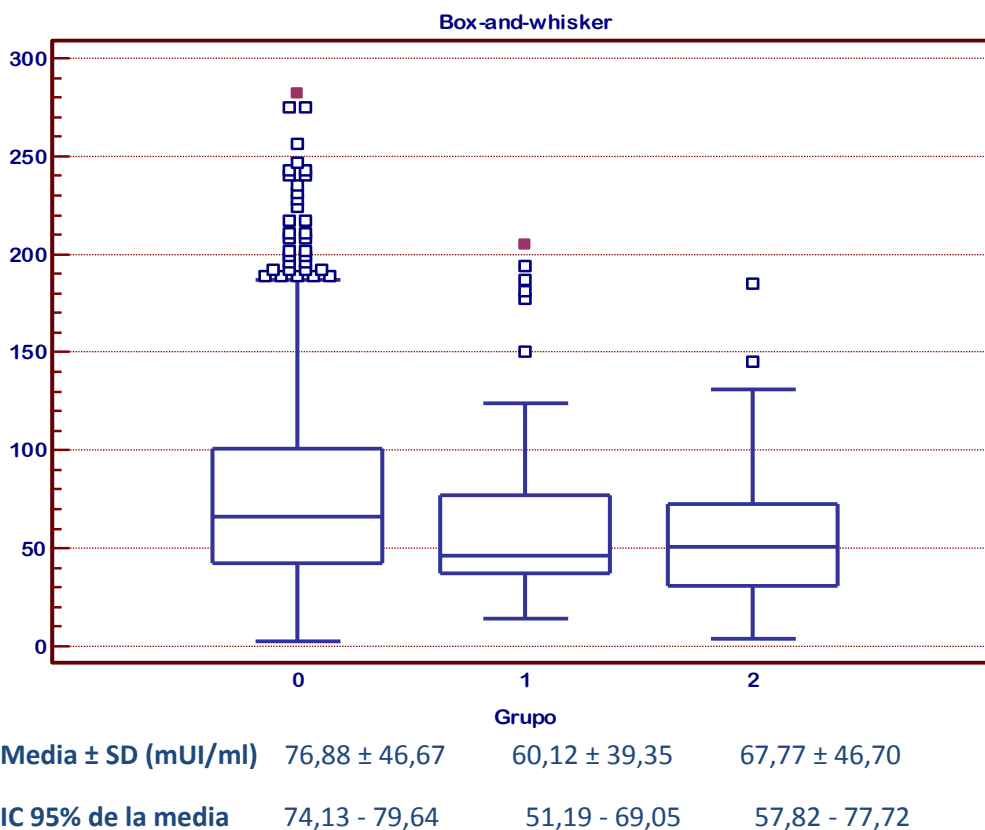


Figura 20. Diagramas de caja (box-plot) para la β-hCG, en los grupos con DMG (2), ITG (1) y controles sanos (0).

Al comparar los 3 grupos entre sí, entre el **Grupo 0 y Grupo 1** y entre el **Grupo 0 y el Grupo 2** se observaron diferencias estadísticamente significativas $p=0,0021$ y

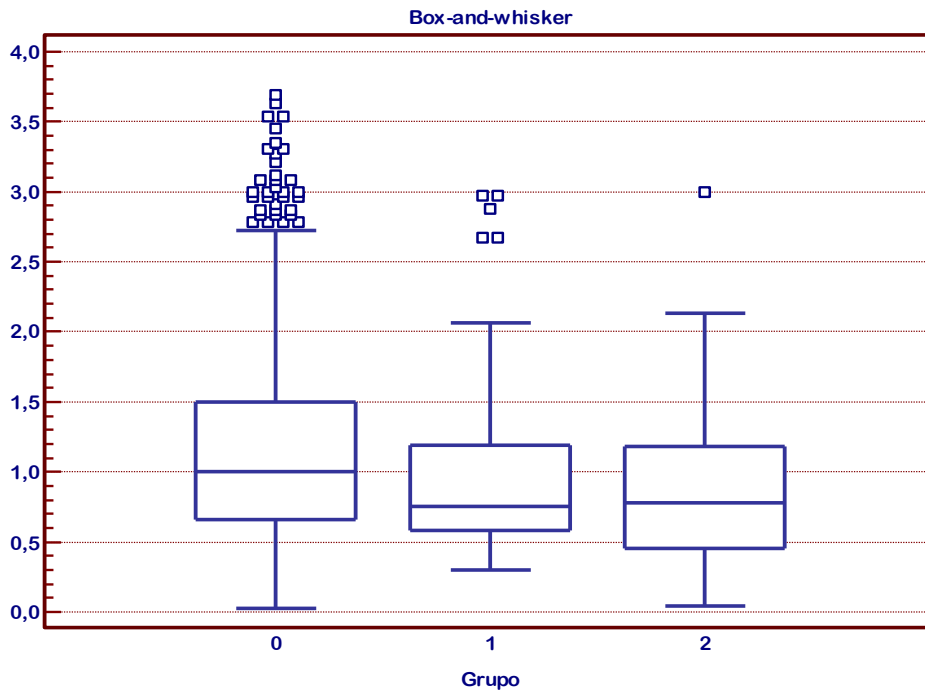
$p=0,0341$, respectivamente. Entre los **Grupo 1 y 2** no se evidenció este hecho ($p=0,2615$).

✚ **β -hCG-MoM**

```

Data          : Beta_MoM
Factor codes  : Grupo
Sample size   : 1283
FACTOR              N      AVG RANK
-----
0                   1117    650,82
1                    80     534,99
2                    86     496,45
-----

Test statistic   H      =    20,3885
Corrected for ties Ht   =    20,3886
Degrees of Freedom =      2
Significance level P < 0,0001
    
```



	0	1	2
Media \pm SD (mUI/ml)	1,15 \pm 0,66	0,96 \pm 0,64	1,06 \pm 0,71
IC 95% de la media	1,11 - 1,19	0,81 - 1,1	0,90 - 1,21

Figura 21. Diagramas de caja (box-plot) para los MoM de la β -hCG en los grupos con DMG (2), ITG (1) y controles sanos (0).

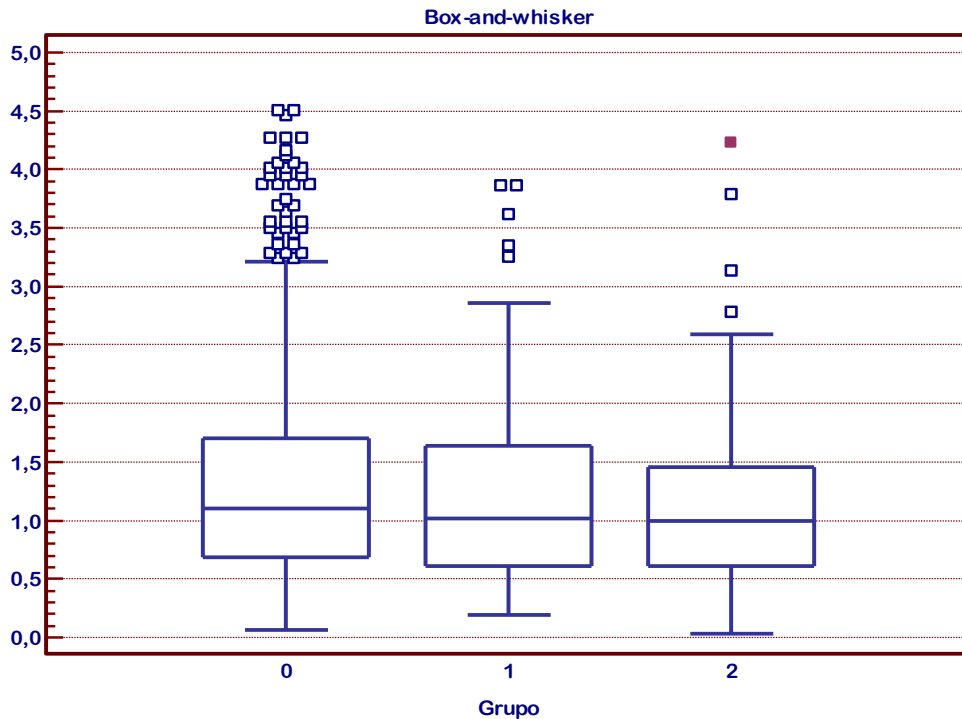
Al igual que la β -hCG, se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el **Grupo 0 con el Grupo 1** ($p=0,0147$), y el **Grupo 0 y el Grupo 2** ($p=0,0488$). Entre los **Grupos 1 y 2** no se observaron diferencias ($p=0,3455$).

PAPP-A

```

Data          : PAPP-A
Factor codes  : Grupo
Sample size   : 1283
FACTOR       N      AVG RANK
-----
0            1116   628,47
1             81    601,91
2             86    574,24
-----

Test statistic      H = 2,1101
Corrected for ties Ht = 2,1102
Degrees of Freedom = 2
Significance level  P = 0,3482
    
```



	0	1	2
Media ± SD (mUI/ml)	1,30 ± 0,85	1,26 ± 0,88	1,16 ± 0,78
IC 95% de la media	1,25 - 1,35	1,07 - 1,45	1,00 - 1,33

Figura 22. Diagramas de caja (box-plot) para la PAPP-A, en los grupos con DMG (2), ITG (1) y controles sanos (0).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones séricas de PAPP-A en el primer trimestre gestacional al comparar los diferentes grupos de gestantes, obteniéndose una $p=0,6999$ para el **Grupo 0 y Grupo 1**, $p=0,1630$ para el **Grupo 0 y Grupo 2** y $p=0,4630$ para el **Grupo 1 con el Grupo 2**.

✚ PAPP-A MoM

Data	:	Pappa_MoM
Factor codes	:	Grupo
Sample size	:	1283
FACTOR	N	AVG RANK
-----	-----	-----
0	1115	631,86
1	80	605,86
2	88	614,65
-----	-----	-----
Test statistic	H	= 0,5302
Corrected for ties	Ht	= 0,5302
Degrees of Freedom		= 2
Significance level	P	= 0,7671

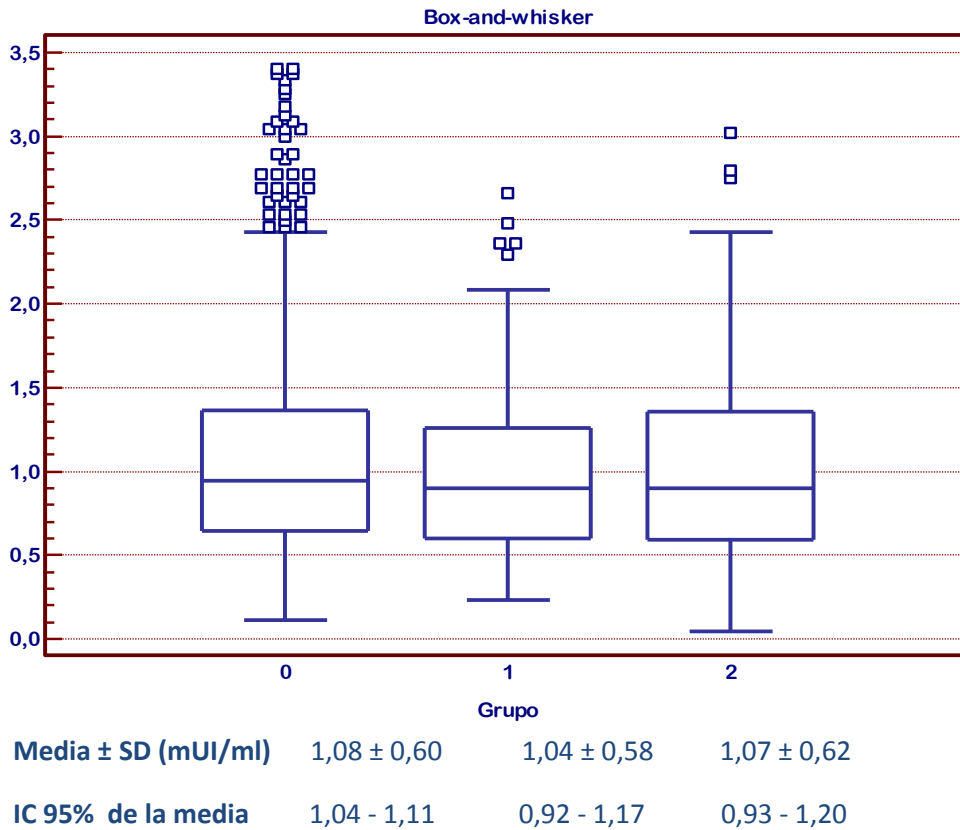


Figura 23. Diagramas de caja (box-plot) para los MoM de la PAPP-A en los grupos con DMG (2), ITG (1) y controles sanos (0).

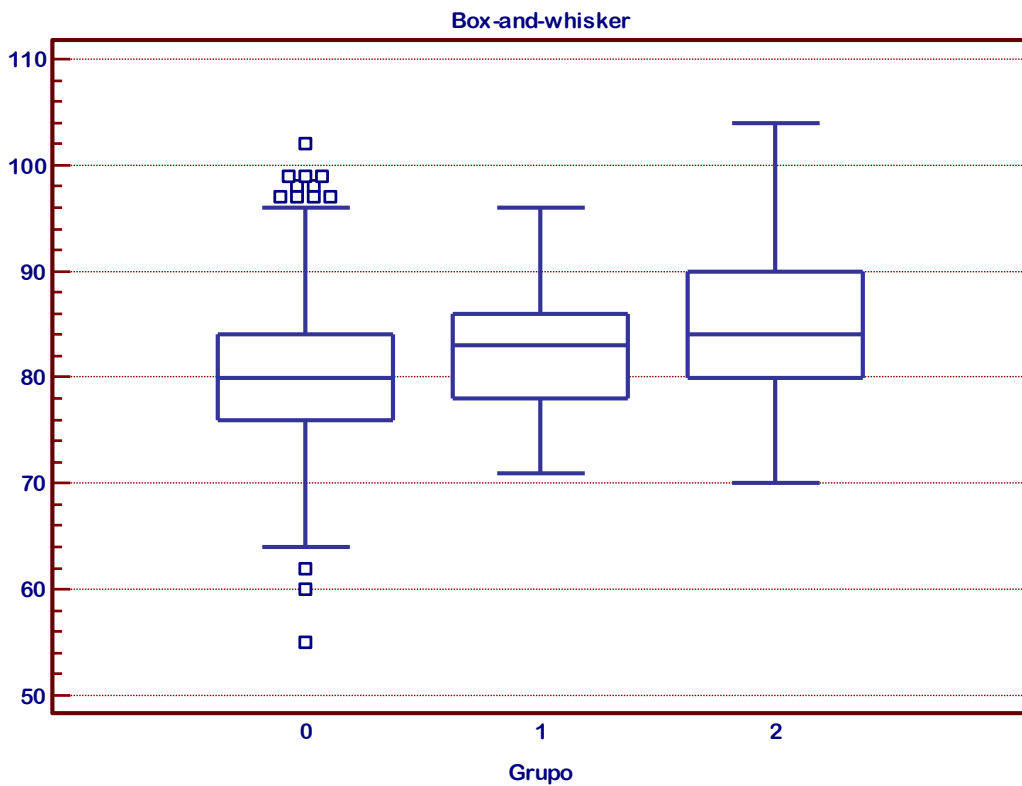
Tampoco se observaron diferencias significativas al comparar los grupos, obteniéndose una $p=0,6303$ para los **Grupos 0 y 1**, $p=0,8665$ para los **Grupos 0 y 2** y $p=0,8118$ para los **Grupos 1 y 2**.

✚ GLUCOSA 1T (primer trimestre)

```

Data          : Gluc_1T
Factor codes  : Grupo
Sample size   : 1283
FACTOR       N      AVG RANK
-----
0            1115   609,39
1             81    732,82
2             87    837,83
-----

Test statistic      H = 37,9813
Corrected for ties Ht = 38,0776
Degrees of Freedom = 2
Significance level  P < 0,0001
    
```



	0	1	2
Media ± SD (mg/dl)	80,33 ± 6,20	82,56 ± 5,83	84,89 ± 7,33
IC 95% de la media	79,96 - 80,70	81,27 - 83,84	83,32 - 86,45

Figura 24. Diagramas de caja (box-plot) para la concentración de glucosa medida en el primer trimestre gestacional en los grupos con DMG (2), ITG (1) y embarazadas sanas (0).

Al comparar los 3 grupos entre sí se observaron diferencias estadísticamente entre ellos.

Grupo 0 con Grupo 1: $p=0,0018$.

Grupo 0 con Grupo 2: $p<0,0001$.

Grupo 1 con Grupo 2: $p=0,0246$.

La media de la glucosa del primer trimestre en las embarazadas que posteriormente desarrollaron ITG fue de 82,6 mg/dl mientras que en las que desarrollaron DMG fue de 84,9 mg/dl, niveles significativamente superiores a los medidos para las gestantes sanas (media: 80,3 mg/dl)

CREATININA

Al comparar los 3 grupos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas obteniendo una $p=0,7713$ entre **Grupo 0 con Grupo 1**, $p=0,2781$ entre **Grupo 0 con Grupo 2** y $p=0,2785$ entre **Grupo 1 con Grupo 2**.

```
Data          : Crea
Factor codes  : Grupo
Sample size   : 1261
FACTOR        N      AVG RANK
-----
0              1093    633,01
1               81     641,93
2               87     595,55
-----

Test statistic      H = 0,9307
Corrected for ties Ht = 0,9322
Degrees of Freedom = 2
Significance level  P = 0,6274
```

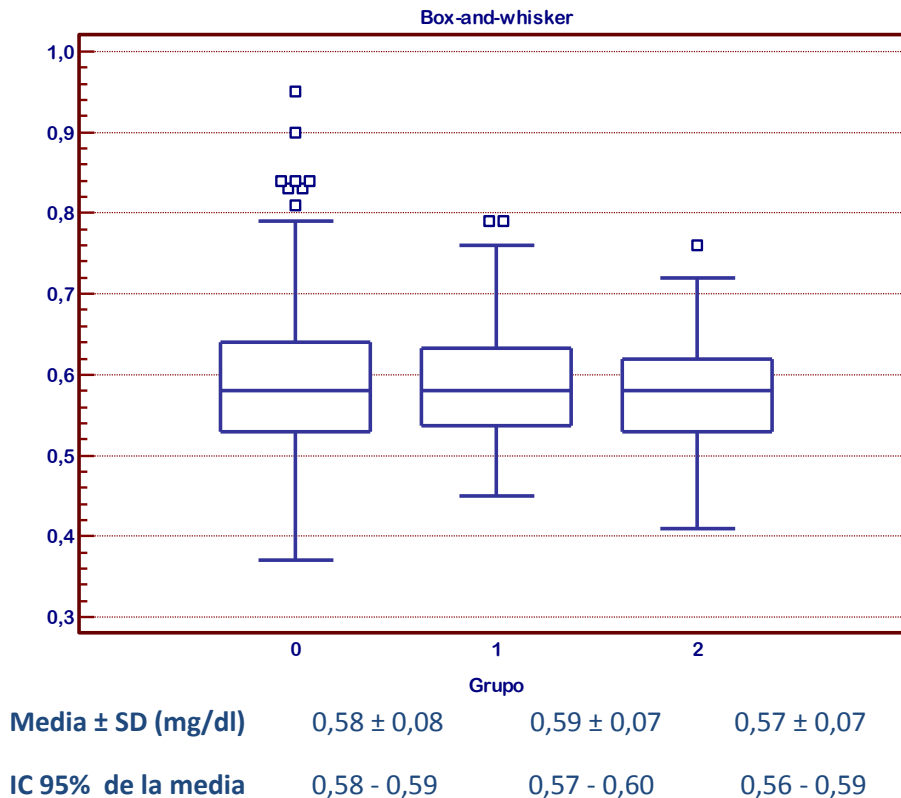


Figura 25. Diagramas de caja (box-plot) para la concentración de creatinina medida en el primer trimestre gestacional en los grupos con DMG (2), ITG (1) y embarazadas sanas (0).

✚ ÁCIDO ÚRICO

```

Data          : Urico
Factor codes  : Grupo
Sample size   : 1254
FACTOR       N      AVG RANK
-----
0            1088    614,73
1             81     691,76
2             85     729,68
-----

Test statistic   H = 10,6698
Corrected for ties Ht = 10,6935
Degrees of Freedom = 2
Significance level P = 0,0048
    
```

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el resto de grupos, obteniendo una $p=0,0349$ entre **Grupo 0 y Grupo 1** y una $p=0,0176$ entre **Grupo 0 con Grupo 2**. Entre **Grupo 1 con Grupo 2** no se observaron diferencias, obteniéndose una $p=0,8737$.

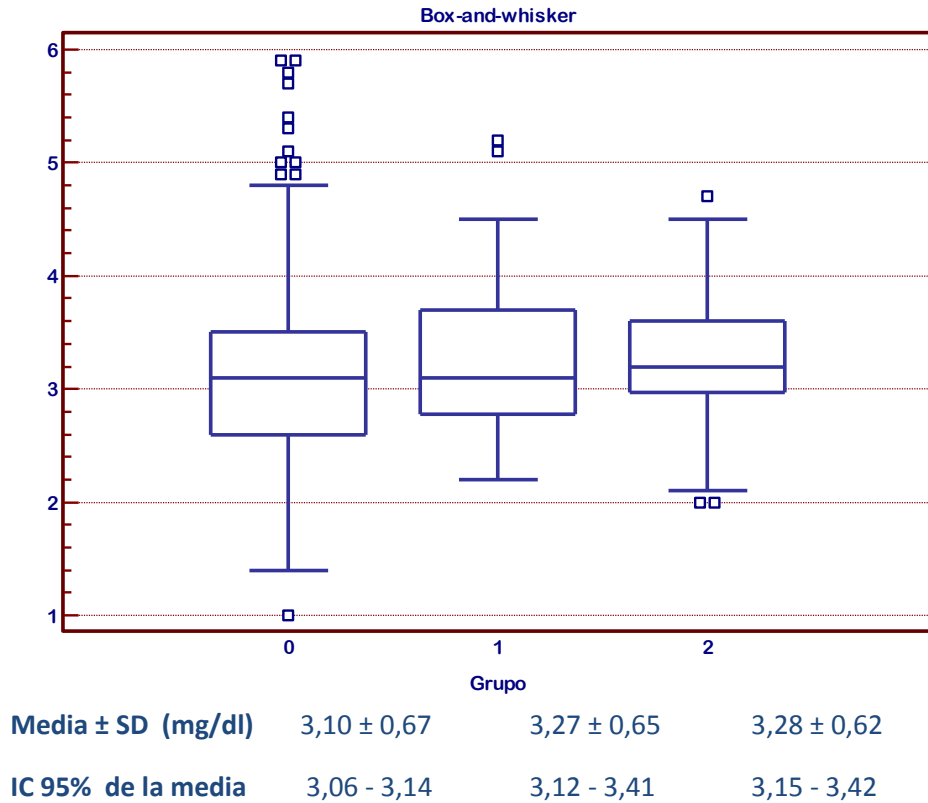


Figura 26. Diagramas de caja (box-plot) para la concentración de ácido úrico medida en el primer trimestre gestacional en los grupos con DMG (2), ITG (1) y embarazadas sanas (0).

UREA

```

Data          : Urea
Factor codes  : Grupo
Sample size   : 484

```

FACTOR	N	AVG RANK
0	430	246,18
1	24	220,85
2	30	207,07

```

-----
Test statistic      H = 2,7981
Corrected for ties Ht = 2,8106
Degrees of Freedom = 2
Significance level  P = 0,2453

```

Si comparamos los 3 grupos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas obteniendo una $p=0,1846$ entre **Grupo 0 con Grupo 1**, $p=0,0696$ entre **Grupo 0 con Grupo 2** y $p=0,8516$ entre **Grupo 1 con Grupo 2**.

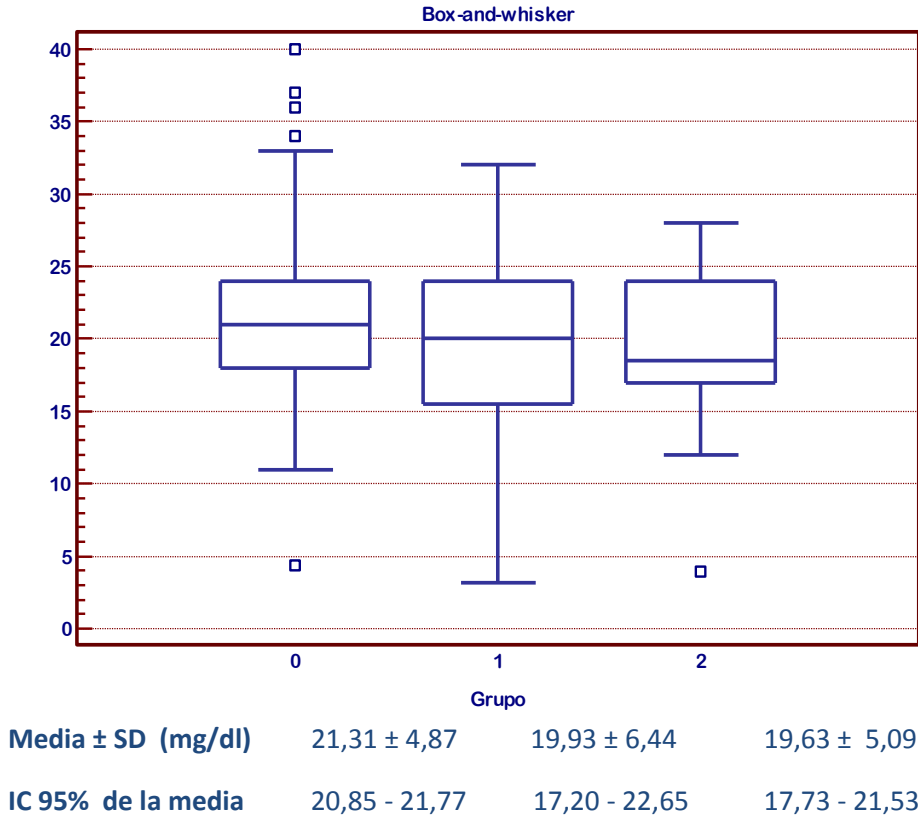


Figura 27. Diagramas de caja (box-plot) para la concentración de urea medida en el primer trimestre gestacional en los grupos con DMG (2), ITG (1) y embarazadas sanas (0).

ALT

```

Data          : ALT
Factor codes  : Grupo
Sample size   : 1096

```

FACTOR	N	AVG RANK
0	942	538,90
1	76	561,78
2	78	651,55

```

-----

Test statistic      H = 9,2682
Corrected for ties Ht = 9,3158
Degrees of Freedom = 2
Significance level  P = 0,0095

```

Sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el **Grupo 0 con Grupo 2** obteniendo una $p=0,0004$, mientras que al comparar el **Grupo 0 con Grupo 1** y el **Grupo 1 con Grupo 2** no se observaron diferencias, obteniendo una $p=0,3002$ y $p=0,1211$ respectivamente.

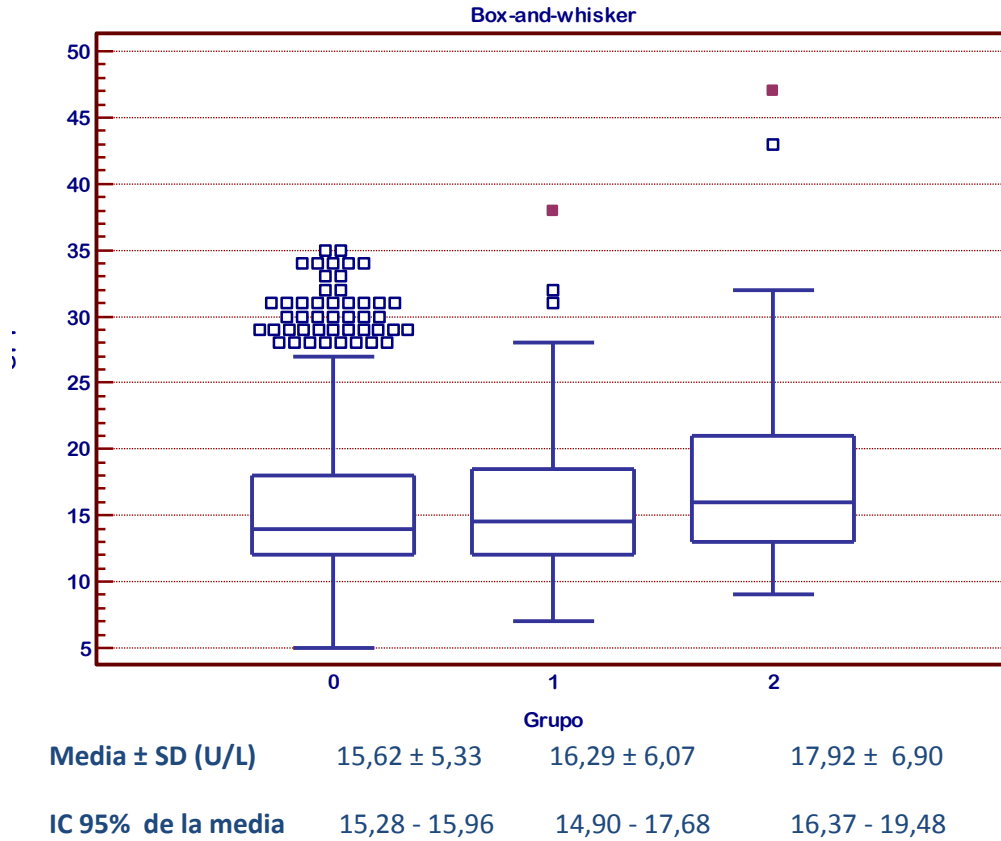


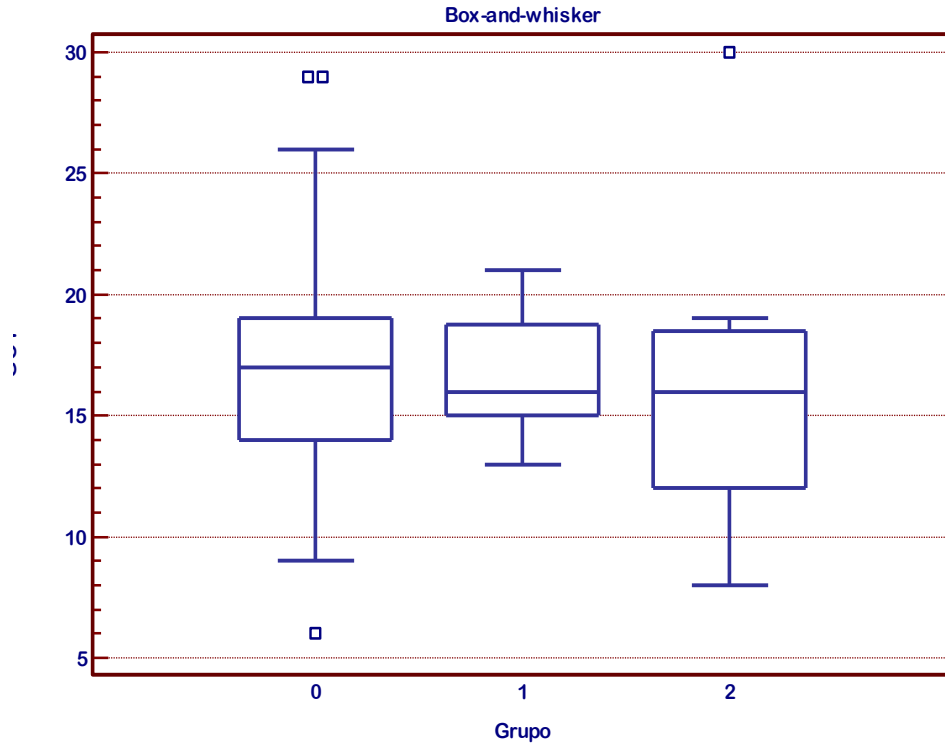
Figura 28. Diagramas de caja (box-plot) para la concentración de ALT (GPT) medida en el primer trimestre gestacional en los grupos con DMG (2), ITG (1) y embarazadas sanas (0).

AST

```

Data          : AST
Factor codes  : Grupo
Sample size   : 145
FACTOR       N      AVG RANK
-----
0            130     73,52
1             7      74,14
2             8      63,56
-----

Test statistic      H = 0,4289
Corrected for ties Ht = 0,4327
Degrees of Freedom = 2
Significance level  P = 0,8054
    
```

Media ± SD (U/L)	16,85 ± 3,72	16,71 ± 2,75	16,38 ± 6,61
IC 95% de la media	16,21 - 17,50	14,17 - 19,26	10,85 - 21,90

Figura 29. Diagramas de caja (box-plot) para la concentración de AST (GOT) medida en el primer trimestre gestacional en los grupos con DMG (2), ITG (1) y embarazadas sanas (0).

Si comparamos los 3 grupos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos descritos: **Grupo 0 con Grupo 1**, $p=0,9224$; **Grupo 0 con Grupo 2**, $p=0,7380$; y entre **Grupo 1 con Grupo 2**, $p=0,9016$).

GGT

```

Data          : GGT
Factor codes  : Grupo
Sample size   : 784

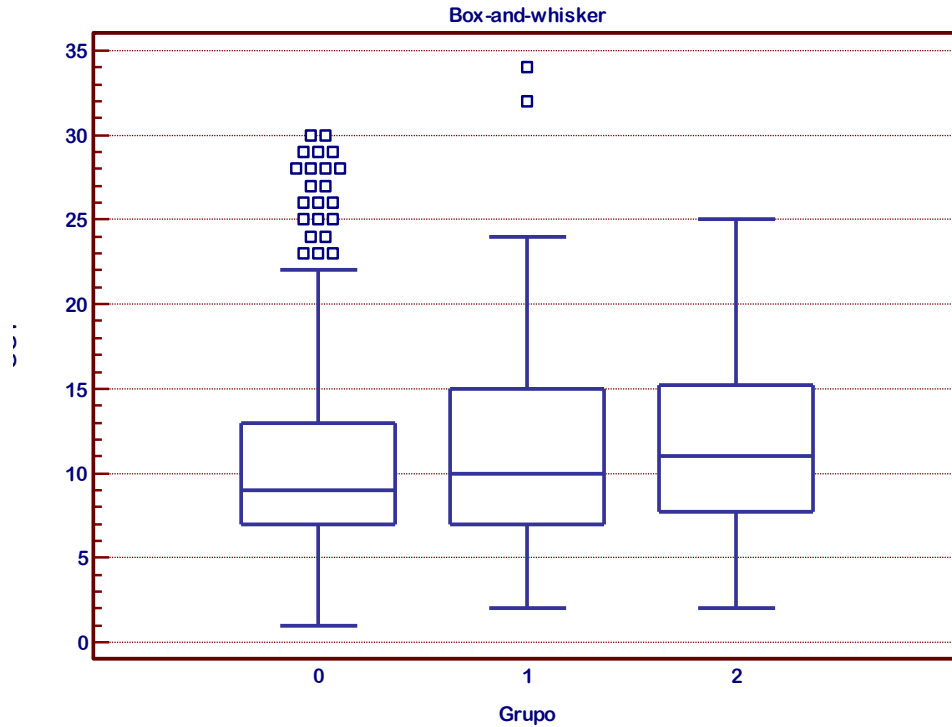
```

FACTOR	N	AVG RANK
0	680	385,46
1	51	416,17
2	53	460,09

```

-----
Test statistic      H = 5,9364
Corrected for ties Ht = 5,9682
Degrees of Freedom = 2
Significance level  P = 0,04916

```



Media ± SD (U/L)	10,40 ± 5,06	11,63 ± 6,78	12,08 ± 5,48
IC 95% de la media	10,02 - 10,78	9,72 - 13,53	10,56 - 13,59

Figura 30. Diagramas de caja (box-plot) para la concentración de GGT medida en el primer trimestre gestacional en los grupos con DMG (2), ITG (1) y embarazadas sanas (0).

Sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el **Grupo 0 con Grupo 2** obteniendo una $p=0,0210$ mientras que al comparar el **Grupo 0 con Grupo 1** y el **Grupo 1 con Grupo 2** no se observaron diferencias ($p=0,1031$ y $p=0,7112$, respectivamente).

ALP

```

Data          : ALP
Factor codes  : Grupo
Sample size   : 265
FACTOR       N      AVG RANK
-----
0            228    131,87
1             14    146,00
2             23    136,28
    
```

```

Test statistic      H = 0,4945
Corrected for ties Ht = 0,4950
Degrees of Freedom = 2
Significance level  P = 0,7808
    
```

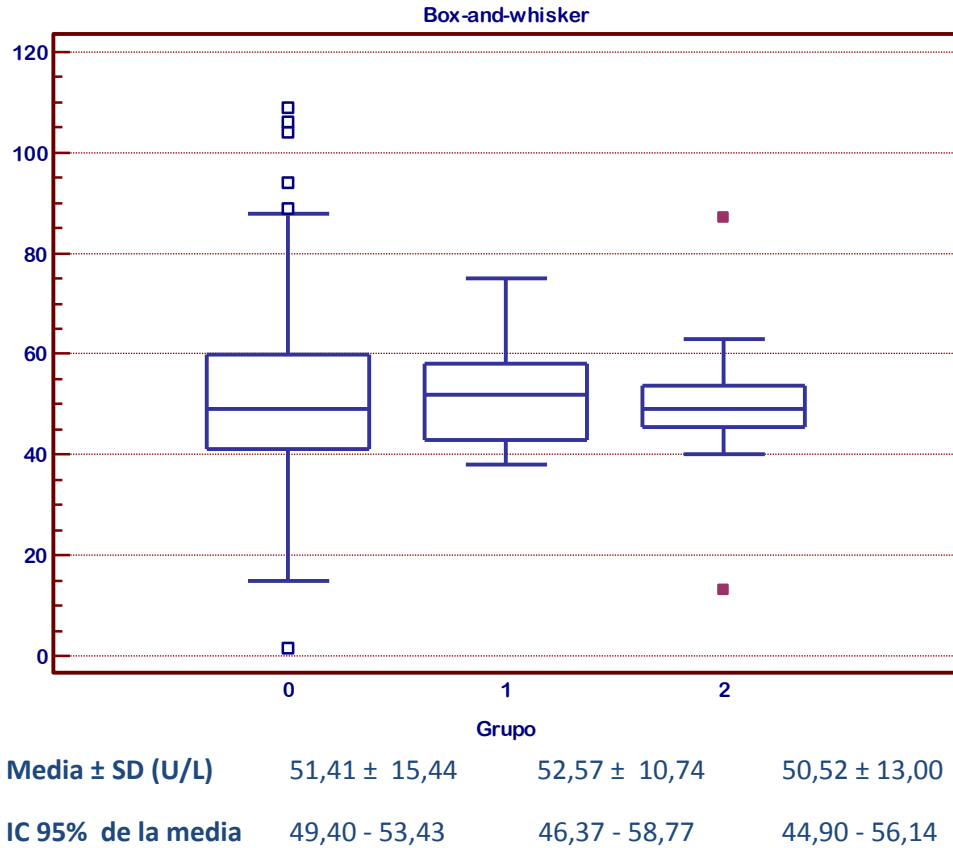


Figura 31. Diagramas de caja (box-plot) para la concentración de ALP medida en el primer trimestre gestacional en los grupos con DMG (2), ITG (1) y embarazadas sanas (0).

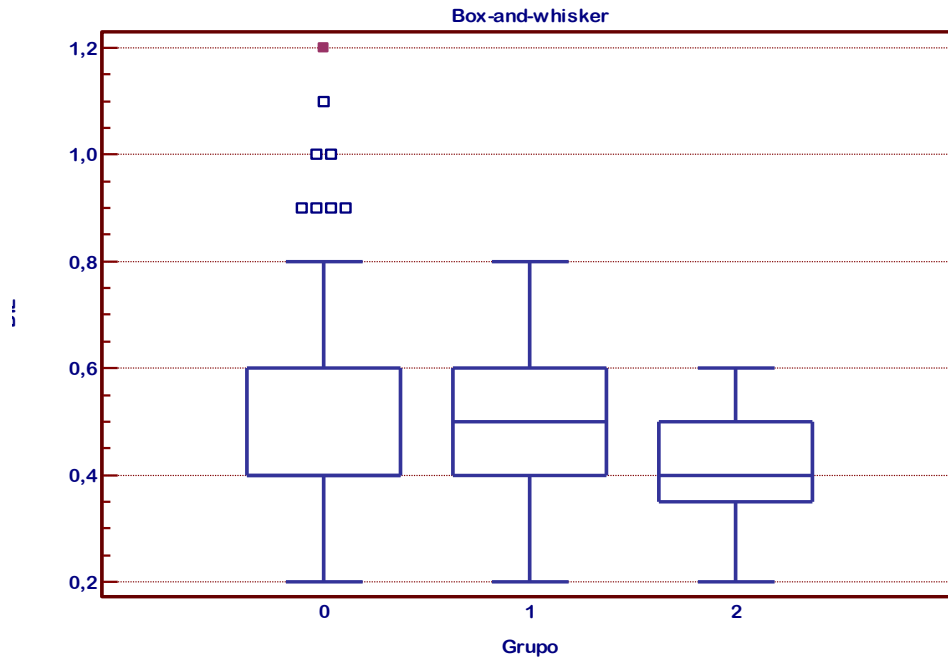
Si comparamos los 3 grupos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas obteniendo una $p=0,7821$ entre **Grupo 0 con Grupo 1**, $p=0,7249$ entre **Grupo 0 con Grupo 2** y $p=0,6235$ entre **Grupo 1 con Grupo 2**.

✚ BILIRRUBINA

```

Data          : BIL
Factor codes  : Grupo
Sample size   : 260
FACTOR        N      AVG RANK
-----
0              222    131,00
1              14     153,07
2              24     112,75
-----

Test statistic   H = 2,6081
Corrected for ties Ht = 2,7298
Degrees of Freedom = 2
Significance level P = 0,2554
    
```



Media ± SD (mg/dl)	0,47 ± 0,17	0,51 ± 0,16	0,42 ± 0,12
IC 95% de la media	0,45 - 0,49	0,41 - 0,60	0,37 - 0,47

Figura 32. Diagramas de caja (box-plot) para la concentración de BIL medida en el primer trimestre gestacional en los grupos con DMG (2), ITG (1) y embarazadas sanas (0).

Tampoco existieron diferencias entre grupos respecto las concentraciones de bilirrubina en el primer trimestre gestacional entre los tres grupos, siendo $p=0,4476$ entre **Grupo 0 con Grupo 1**, $p=0,1548$ entre **Grupo 0 con Grupo 2** y $p=0,0678$ entre **Grupo 1 con Grupo 2**.

✚ HIERRO

```

Data          : Fe
Factor codes  : Grupo
Sample size   : 1157

```

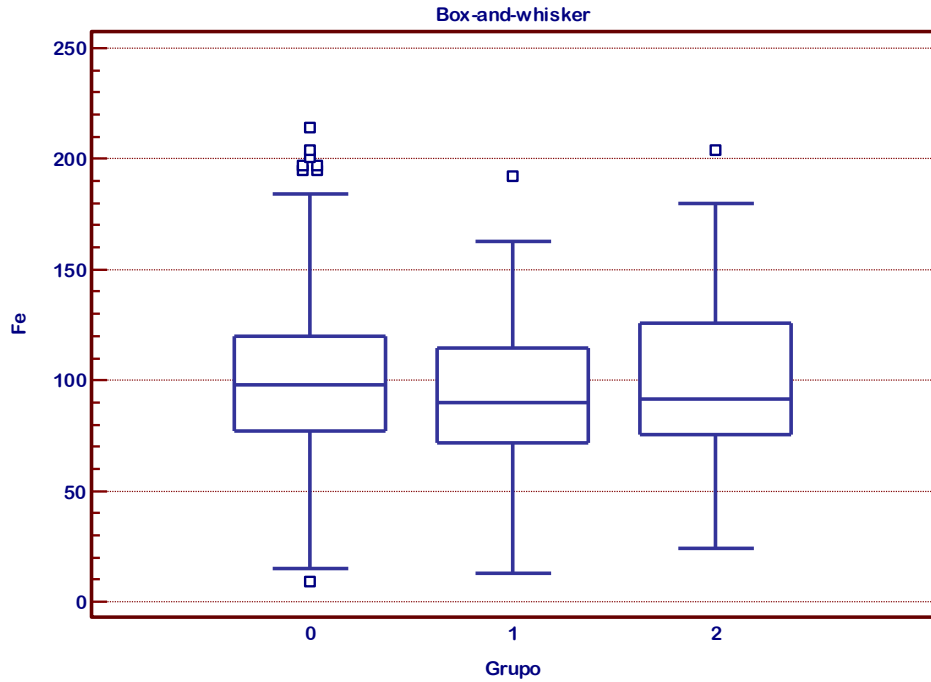
FACTOR	N	AVG RANK
0	1002	583,57
1	75	520,37
2	80	576,74

```

-----

Test statistic      H = 2,5004
Corrected for ties Ht = 2,5006
Degrees of Freedom = 2
Significance level  P = 0,2864

```



Media ± SD (mg/dl)	99,84 ± 33,79	93,73 ± 32,60	101,61 ± 39,67
IC 95% de la media	97,74 - 101,93	86,23 - 101,23	92,78 - 110,44

Figura 33. Diagramas de caja (box-plot) para la concentración de hierro medida en el primer trimestre gestacional en los grupos con DMG (2), ITG (1) y embarazadas sanas (0).

Lo mismo ocurre con las concentraciones séricas de hierro. No existieron diferencias entre los tres grupos (**Grupo 0 con Grupo 1**, $p=0,1803$; **Grupo 0 con Grupo 2**, $p=0,5648$ y **Grupo 1 con Grupo 2**, $p=0,1265$).

✚ FERRITINA

```

Data          : Ferri
Factor codes  : Grupo
Sample size   : 762

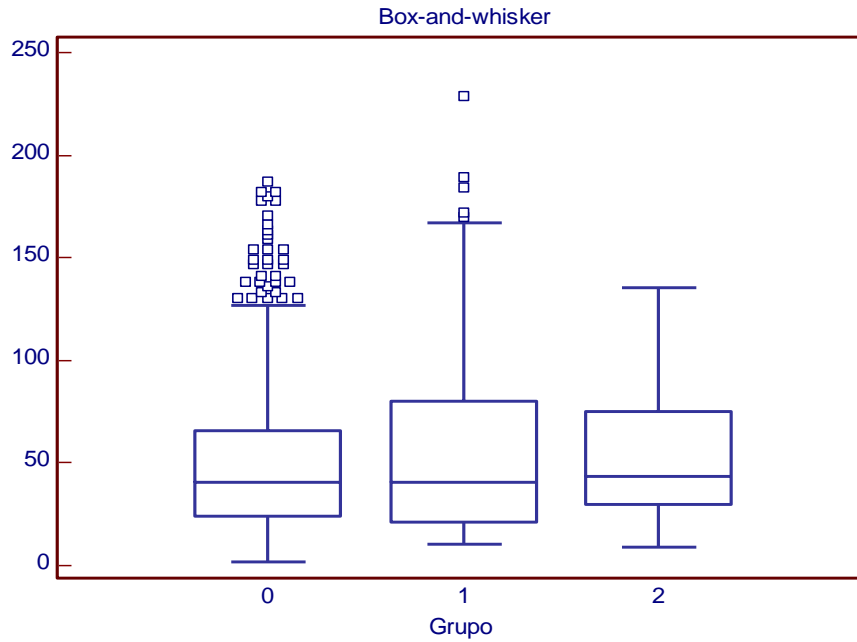
```

FACTOR	N	AVG RANK
0	661	377,84
1	52	394,26
2	49	417,40

```

-----
Test statistic      H = 1,6613
Corrected for ties Ht = 1,6613
Degrees of Freedom = 2
Significance level  P = 0,4358

```



Media ± SD (mg/dl)	49,62 ± 36,28	60,32 ± 54,44	53,20 ± 32,40
IC 95% de la media	46,85 - 52,39	45,16 - 75,47	43,90 - 62,51

Figura 34. Diagramas de caja (box-plot) para la concentración de ferritina medida en el primer trimestre gestacional en los grupos con DMG (2), ITG (1) y embarazadas sanas (0).

Para finalizar los parámetros bioquímicos séricos del primer trimestre que hemos analizado, la ferritina tampoco mostró diferencias entre los tres grupos gestacionales ($p=0,0501$ entre **Grupo 0 con Grupo 1**, $p=0,5016$ entre **Grupo 0 con Grupo 2** y $p=0,4301$ entre **Grupo 1 con Grupo 2**).

Veamos los resultados hallados para el CRL, TN y TN MoM.

✚ CRL: Longitud Cráneo-Caudal

```

Data          : CRL
Factor codes  : Grupo
Sample size   : 1238
FACTOR        N      AVG RANK
-----
0              1077   623,31
1              77     591,95
2              84     595,92
-----

Test statistic      H = 0,9448
Corrected for ties Ht = 0,9448
Degrees of Freedom = 2
Significance level  P = 0,623
    
```

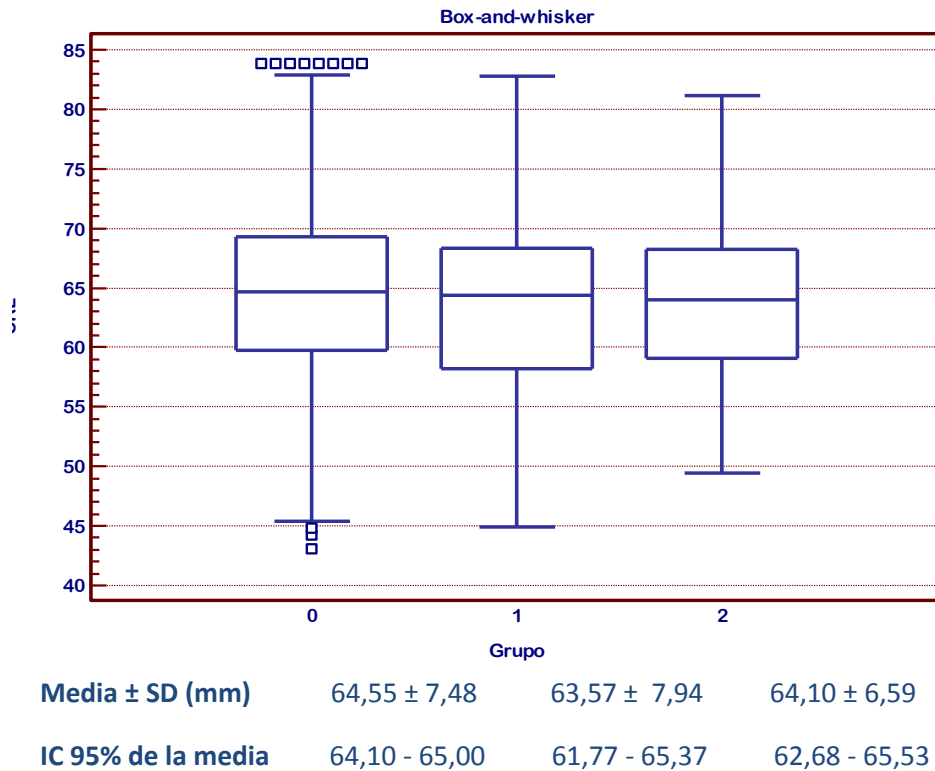


Figura 35. Diagramas de caja (box-plot) para el CRL medido en los grupos con DMG (2), ITG (1) y embarazadas sanas (0).

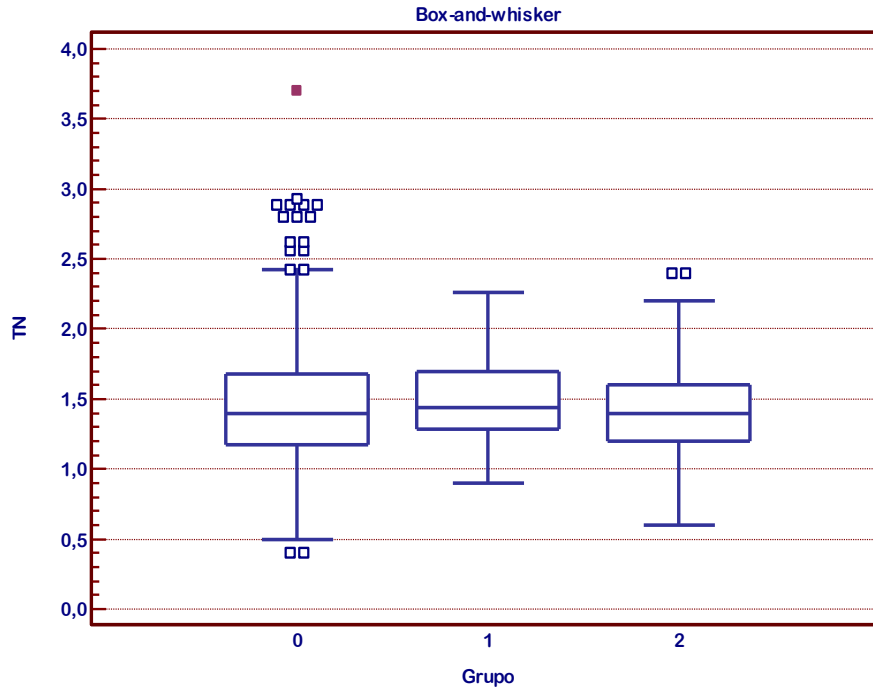
No hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, obteniendo una $p=0,2695$ en la comparación de los grupos **Grupo 0 con Grupo 1**, $p=0,5952$ entre **Grupo 0 con Grupo 2** y $p=0,6430$ entre **Grupo 1 con Grupo 2**.

✚ TN: Translucencia Nucal

Data : TN
 Factor codes : Grupo
 Sample size : 1233

FACTOR	N	AVG RANK
0	1073	613,29
1	76	674,65
2	84	612,24

Test statistic H = 2,1238
 Corrected for ties Ht = 2,1271
 Degrees of Freedom = 2
 Significance level P = 0,3452



Media ± SD (mm)	1,42 ± 0,39	1,48 ± 0,32	1,43 ± 0,36
IC 95% de la media	1,40 - 1,45	1,41 - 1,55	1,35 - 1,50

Figura 36. Diagramas de caja (box-plot) para la TN medido en los grupos con DMG (2), ITG (1) y embarazadas sanas (0).

Lo mismo para la TN, siendo la $p=0,2275$ entre **Grupo 0 con Grupo 1**, $p=0,9785$ entre **Grupo 0 con Grupo 2** y $p=0,3184$ entre **Grupo 1 con Grupo 2**.

✚ TN MoM

```

Data          : TN_MoM
Factor codes  : Grupo
Sample size   : 1232

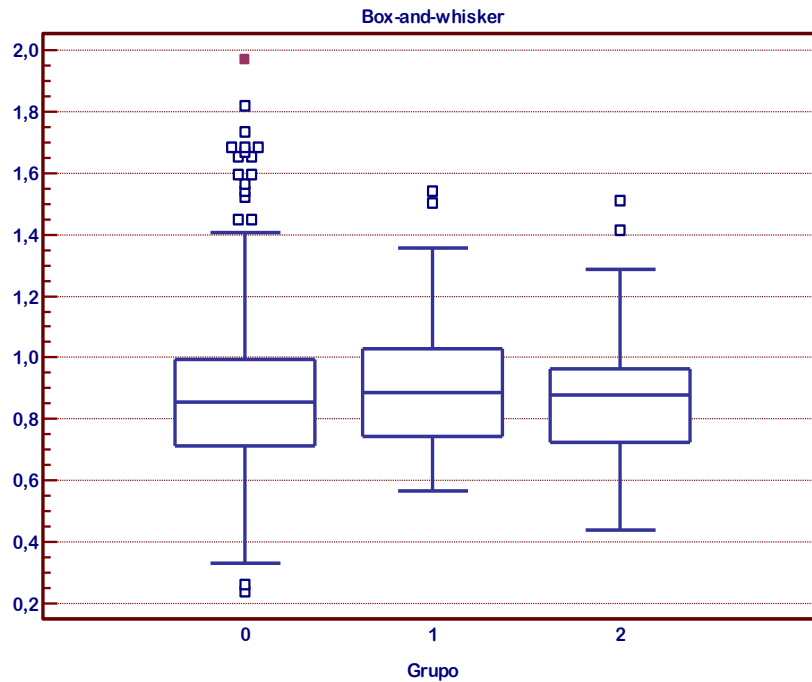
```

FACTOR	N	AVG RANK
0	1072	611,38
1	76	691,17
2	84	614,26

```

-----
Test statistic      H = 3,5727
Corrected for ties Ht = 3,5727
Degrees of Freedom = 2
Significance level  P = 0,1676

```

	0	1	2
Media ± SD (mm)	0,87 ± 0,22	0,91 ± 0,20	0,87 ± 0,20
IC 95% de la media	0,85 - 0,88	0,87 - 0,96	0,82 - 0,91

Figura 37. Diagramas de caja (box-plot) para el TN MoM medida en los grupos con DMG (2), ITG (1) y embarazadas sanas (0).

De igual modo, tampoco vimos diferencias para la TN MoM comparando los tres grupos. Las diferencias obtenidas no mostraban significación, siendo la $p=0,0666$ entre **Grupo 0 y Grupo 1**, $p=0,9313$ entre **Grupo 0 y Grupo 2** y $p=0,1556$ entre **Grupo 1 y Grupo 2**.

De manera que ninguno de los parámetros ecográficos del primer trimestre revisados pareció mostrar relación con el posterior desarrollo de DMG.

En resumen, **entre las gestantes sanas (Grupo 0) y aquellas que desarrollaron DMG (Grupo 2), aparecían diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables del primer trimestre analizadas:**

- × *Edad materna*
- × *Peso*

- × *β-hCG y β-hCG MoM*
- × *Glucosa Basal Primer Trimestre*
- × *Ácido úrico*
- × *ALT*
- × *GGT*

Para todas estas variables mostradas en las que se halló un diferente comportamiento entre el grupo de las gestantes sanas y las que desarrollaban DMG, se calculó mediante un análisis ROC (*receiver operating characteristic curve*) el punto de corte en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta, se evaluó la capacidad discriminativa del test diagnóstico, es decir, su capacidad de diferenciar gestantes sanas *versus* enfermas (DMG) y se comparó la capacidad discriminativa entre ellas.

El punto de corte de una escala continua que determina la sensibilidad y especificidad más alta es aquel que presenta el mayor índice de Youden, calculado según la fórmula (sensibilidad + especificidad - 1). Gráficamente, éste corresponde al punto de la curva ROC más cercano al ángulo superior-izquierdo del gráfico (punto 0,1), es decir, más cercano al punto del gráfico cuya sensibilidad = 100% y especificidad = 100%.

La capacidad discriminativa de un test diagnóstico se refiere a su habilidad para distinguir pacientes sanos *versus* enfermos. Para ello, el parámetro a estimar es el área bajo la curva ROC (AUC, *area under the curve*), medida única e independiente de la prevalencia de la enfermedad en estudio. El AUC refleja qué tan bueno es el test para discriminar pacientes con y sin la enfermedad a lo largo de todo el rango de puntos de corte posibles.

Por su parte, para comparar la capacidad discriminativa de dos o más tests diagnósticos es importante verificar un concepto metodológico de suma importancia: los test a comparar deben ser medidos simultáneamente, aplicados sobre los mismos sujetos y contrastados contra el mismo estándar de oro. Verificados estos requisitos,

para comparar la capacidad discriminativa de dos tests diagnósticos deben compararse sus respectivas AUC, siendo más discriminativo el test con la mayor AUC.

× Edad materna

Tabla 23. Mejor punto de corte para la edad materna (curva ROC).

Area under the ROC curve									0,659
Standard error									0,033
95% Confidence interval									0,632 to 0,685
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV	
>35*	57,95	47,0-68,4	66,39	63,6-69,1	1,72	0,63	11,4	95,4	

El mejor punto de corte obtenido mediante la curva ROC para predecir la DMG fue > 35 años, siendo su sensibilidad y especificidad de 57,95% y 66,39% respectivamente.

× Peso materno

Tabla 24. Mejor punto de corte para el peso materno (curva ROC).

Area under the ROC curve									0,559
Standard error									0,033
95% Confidence interval									0,531 to 0,587
Significance level P (Area=0.5)									0,0780
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV	
>63,4*	57,14	45,9-67,9	56,16	53,2-59,1	1,30	0,76	8,8	94,6	

Respecto al peso materno en el primer trimestre gestacional, un valor > 63,4 kg mostró una sensibilidad de un 57,14% y una especificidad de 56,16% para la predicción de DMG en el tercer trimestre.

× β-hCG

Tabla 25. Mejor punto de corte para β-hCG la (curva ROC).

Area under the ROC curve									0,557
Standard error									0,031
95% Confidence interval									0,529 to 0,584
Significance level P (Area=0.5)									0,0628
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV	
≤32,8*	26,14	17,3-36,6	85,00	82,8-87,0	1,74	0,87	11,4	93,9	

El mejor punto de corte obtenido mediante la curva ROC para predecir la DMG fue $\leq 32,8$ mUI/ml, siendo su sensibilidad y especificidad de 26,14% y 85% respectivamente.

× **β -hCG MoM**

Tabla 26. Mejor punto de corte para la β -hCG MoM (curva ROC).

Area under the ROC curve		0,540						
Standard error		0,031						
95% Confidence interval		0,513 to 0,568						
Significance level P (Area=0.5)		0,1936						
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV
$\leq 0,805^*$	46,59	35,9-57,5	63,37	60,6-66,1	1,27	0,84	8,6	94,1

Por su parte, para los niveles de β -hCG corregidos según los valores promedio para cada semana gestacional (MoM), el cutoff más eficaz en la de la DMG fue $\leq 0,805$ mUI/ml, siendo su sensibilidad y especificidad de 46,59% y 63,37% respectivamente.

× **Glucosa Basal Primer Trimestre**

Tabla 27. Mejor punto de corte para la glucosa basal del primer trimestre (curva ROC).

Area under the ROC curve		0,673						
Standard error		0,033						
95% Confidence interval		0,647 to 0,699						
Significance level P (Area=0.5)		0,0001						
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV
$>83^*$	57,47	46,4 - 68,0	70,31	67,6 - 72,9	1,94	0,60	12,6	95,7

Mediante el uso de la curva ROC se obtuvo como mejor punto de corte para predecir el posterior desarrollo de DMG una concentración de glucosa sérica en el primer trimestre gestacional > 83 mg/dl. La sensibilidad fue de 57,47% y la especificidad de 70,31%.

× **Ácido úrico**

Tabla 28. Mejor punto de corte para el ácido úrico (curva ROC).

Area under the ROC curve		0,587						
Standard error		0,033						
95% Confidence interval		0,560 to 0,615						
Significance level P (Area=0.5)		0,0089						
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV
>2,9*	75,29	64,7-84,0	43,37	40,5-46,3	1,33	0,57	9,0	95,9

Para el urato esta concentración fue > 2,9 mg/dl, siendo su sensibilidad del 75,29% y su especificidad de 43,37%.

× **ALT**

Tabla 29. Mejor punto de corte para la ALT (curva ROC).

Area under the ROC curve		0,585						
Standard error		0,035						
95% Confidence interval		0,555 to 0,614						
Significance level P (Area=0.5)		0,0146						
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV
>13 *	72,15	60,9 - 81,7	40,53	37,6 - 43,6	1,21	0,69	8,3	95,2

Para la transaminasa ALT esta concentración fue > 13 U/L, siendo su sensibilidad del 72,15% y su especificidad de 40,53%.

× **GGT**

Tabla 30. Mejor punto de corte para la GGT (curva ROC).

Area under the ROC curve		0,570						
Standard error		0,042						
95% Confidence interval		0,535 to 0,604						
Significance level P (Area=0.5)		0,0976						
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV
>10 *	58,49	44,1 - 71,9	57,37	53,8 - 60,9	1,37	0,72	9,2	94,9

Y finalmente para la GGT el nivel sérico con mayor capacidad discriminante calculado fue > 10 U/L, siendo su sensibilidad del 58,49% y su especificidad de 57,37%.

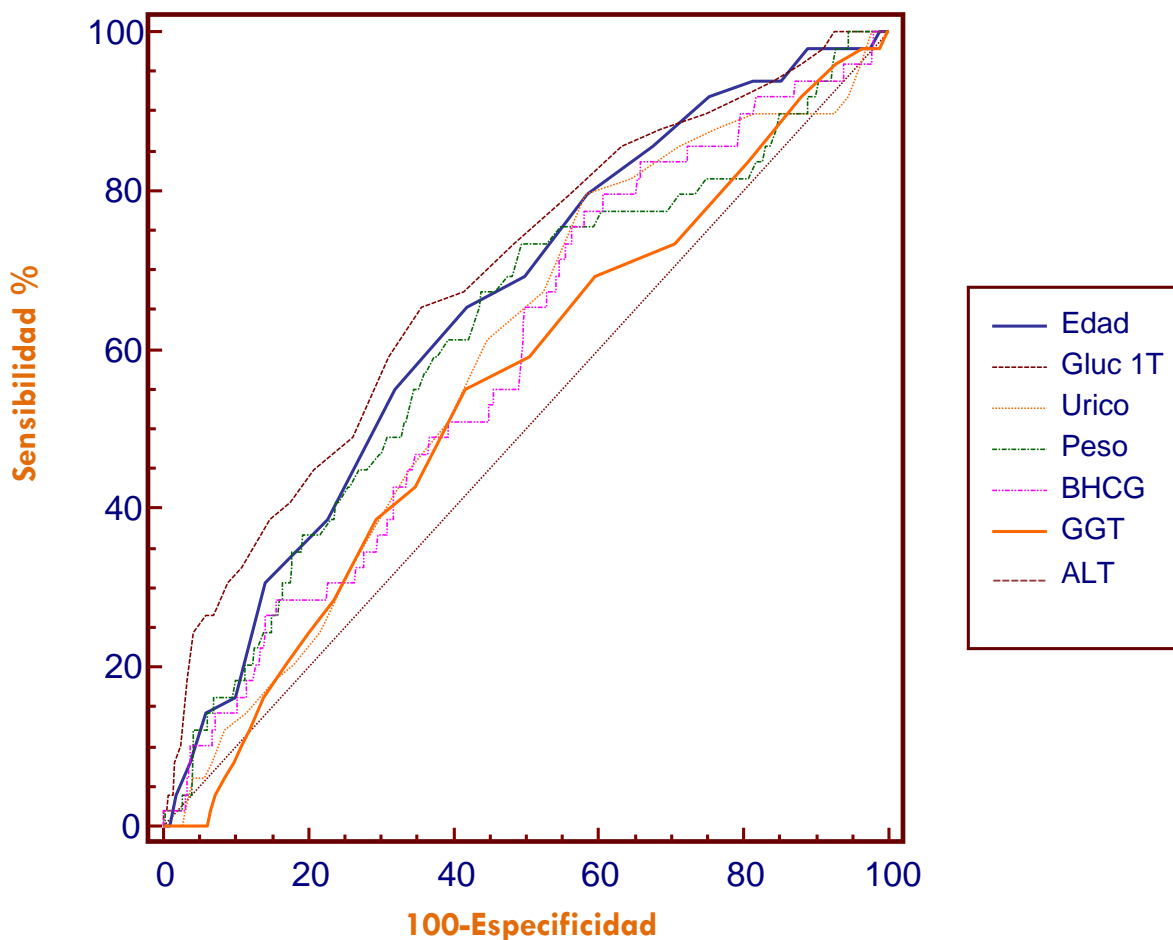


Figura 38. Comparación de las curvas ROC calculadas para las distintas variables (edad materna, glucosa del primer trimestre, ácido úrico, peso materno, β -hCG, GGT y ALT).

Un modelo ideal sería aquel en donde la sensibilidad alcance el valor de 1 y la tasa de falsos negativos sea cero, y por lo tanto la AUC sea 1. Por lo general, se considera que un valor de AUC por encima de 0,7 señala un buen ajuste; un valor de 0,5, por otro lado, indica que la capacidad de predicción del modelo no es mejor que al azar. De todos los anteriores parámetros medidos en el primer trimestre los que resultaron tener mayor AUC fueron la edad materna igual superior a 35 años (con un AUC de 0,659) y los niveles de glucosa iguales o mayores de 83 mg/dl (con un AUC de 0,673).

Como la variable dependiente es dicotómica (DMG) y las variables independientes son cualitativas y cuantitativas, se utilizó el análisis de regresión logística para poder identificar aquellos factores o características significativas que explicaran la DMG. En el

modelo multifactorial de regresión logística se incluyeron todas las variables analizadas que habían mostrado cierta asociación con la DMG en los análisis individuales.

Para dicho análisis, las variables cuantitativas fueron categorizadas. Los puntos de corte para categorizar estas variables fueron **edad** (<25, 25-29, 30-34, 35-39, ≥40 años); **peso** (<50, 50-59, 60-69, ≥70 Kg), **β-hCG** (<32,8, ≥32,8 mUI/ml), **β-hCG MoM** (<0,805, ≥0,805 mUI/ml); **Glucosa 1T** (<83, ≥83 mg/dl); **Ácido úrico** (<2,9, ≥2,9 mg/dl); **ALT** (<14, ≥14 U/l) y **GGT** (<10, ≥10 U/l).

En las variables cualitativas dicotomizadas se codificó como 0 la ausencia del factor de riesgo y como 1 la presencia del factor de riesgo. Las variables eran introducidas y eliminadas en el modelo por el método paso a paso hacia adelante, con significación del índice de Wald de entrada de 0,1 y salida de 0,15. Se comprobaron todas las interacciones posibles entre las variables, observando su significación al introducir las en el modelo; así como el posible efecto confundente de alguna de ellas al ser introducida sobre otras ya presentes. Los OR obtenidos por regresión logística representan el peso de esta variable en la predicción en igualdad de las otras variables, y en epidemiología el OR y el riesgo relativo (RR) se consideran equivalentes si la probabilidad general de la enfermedad es menor del 10%. El RR cuantifica la fuerza de asociación entre la exposición y la enfermedad, y por lo tanto informa de cuantas veces es mayor, o menor, el riesgo de padecer la enfermedad en presencia del factor.

Los factores que en regresión logística fueron significativos en la predicción de diabetes gestacional fueron la **edad materna ≥ de 35 años** con **OR de 1,86 (1,41-2,45)** y las concentraciones de **glucosa en el primer trimestre ≥ de 83 mg/dl** con **OR 2,65 (1,68-4,18)**, las concentraciones de **β-hCG en el primer trimestre < 32,8 mUI/ml** con **OR de 2,08 (1,21-3,57)** y las concentraciones de **ácido úrico en el primer trimestre ≥ 2,9 mg/dl** con **OR 2,53 (1,44-4,47)**. El resto de variables analizadas fueron factores no significativos. El modelo clasificaba correctamente al **93,19%** de todas las gestantes. Analizando la relación de estas variables entre sí, no se encontró ninguna interacción ni que ninguna actuara como confundente sobre la otra. Los resultados se presentan de manera resumida en la Tabla 31.

Tabla 31. Análisis de regresión logística para las variables glucosa primer trimestre, edad, β -hCG y ácido úrico.

Dependent Y	DMG
-------------	-----

Overall Model Fit

Null model -2 Log Likelihood	620,80451
Full model -2 Log Likelihood	558,70239
Chi-square	62,1021
DF	4
Significance level	P < 0,0001

Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
Glu_1T	0,9748	0,2328	0,0000
Edad	0,6209	0,1411	0,0000
BHCG	-0,7329	0,2719	0,0070
Úrico	0,9299	0,2891	0,0013

Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
Glu_1T	2,6507	1,6796 to 4,1833
Edad	1,8606	1,4110 to 2,4536
BHCG	2,0811	1,2212 to 3,5460
Úrico	2,5343	1,4381 to 4,4660

Resto de variables no incluidas en el modelo

3. ADECUACIÓN DEL PUNTO DE CORTE DE GLUCOSA DEL TEST DE SCREENING PARA LA DMG (TEST DE O´SULLIVAN) EN LA POBLACIÓN GESTANTE DEL ÁREA V DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS.

De las 1.283 gestantes que se realizaron el test de O´Sullivan como screening de DMG entre las semanas 24-28 de gestación, 905 (70,54%) tuvieron un resultado negativo mientras que 378 (29,46%) tuvieron un resultado positivo (Tabla 32).

Tabla 32. Frecuencia y porcentaje de los resultados del test de O´Sullivan.

TEST DE O´SULLIVAN (S.O.G 50g)		
<i>RESULTADO</i>	<i>FRECUENCIA</i>	<i>PORCENTAJE</i>
<i>Positivo</i>	<i>378</i>	<i>29,46 %</i>
<i>Negativo</i>	<i>905</i>	<i>70,54 %</i>
<i>TOTAL</i>	<i>1283</i>	<i>100 %</i>

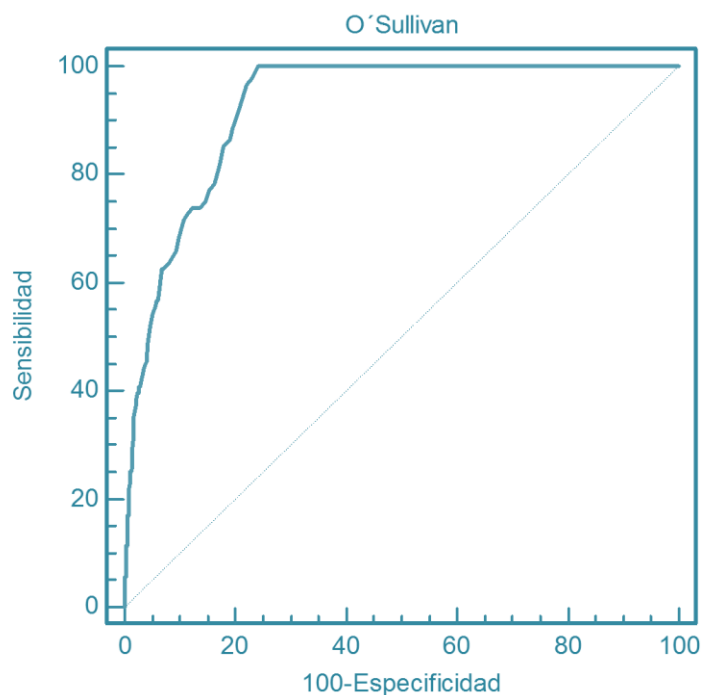
A partir del momento en que el resultado es positivo, las pacientes son consideradas como grupo de riesgo para DMG. El siguiente paso es realizar la sobrecarga oral con 100 gramos de glucosa para confirmar o descartar el diagnóstico de DMG. Si bien 378 casos fueron considerados sospechosos de DMG mediante el test de O´Sullivan, tras la realización de la sobrecarga oral de 100 g de glucosa únicamente se confirmaron 88 casos, 6,86% del total y 23,28% de los casos sugestivos (Tabla 33).

Tabla 33. Frecuencia y porcentaje de los resultados del test de sobrecarga oral de 100 gramos de Glucosa, en gestantes con O'Sullivan positivo.

TEST DE SOBRECARGA ORAL 100g GLUCOSA		
RESULTADO	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
Positivo	88	23,28
Negativo	290	76,72
TOTAL	378	100 %

Según esto, el test de O'Sullivan no llega a clasificar adecuadamente un 76,72% de los casos evaluados. No obstante, existe una correlación entre ambos test. El coeficiente de correlación obtenido fue de $r=0,601$ con una $p<0,0001$.

Con el objetivo de establecer el mejor punto de corte de glucosa tras la SOG₅₀ en el test O'Sullivan y posterior confirmación de DMG mediante la SOG₁₀₀, se realizó una curva ROC en la que enfrentamos las concentraciones de glucosa obtenidas en el test de screening con la presencia o ausencia de DMG posterior confirmada mediante la curva con SOG₁₀₀. El mejor punto de corte en la población de estudio obtenido en este caso fue 139 mg/dl, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 75,8%. Este cutoff es prácticamente el mismo que el actualmente empleado (140 mg/dl), (Figura 39).



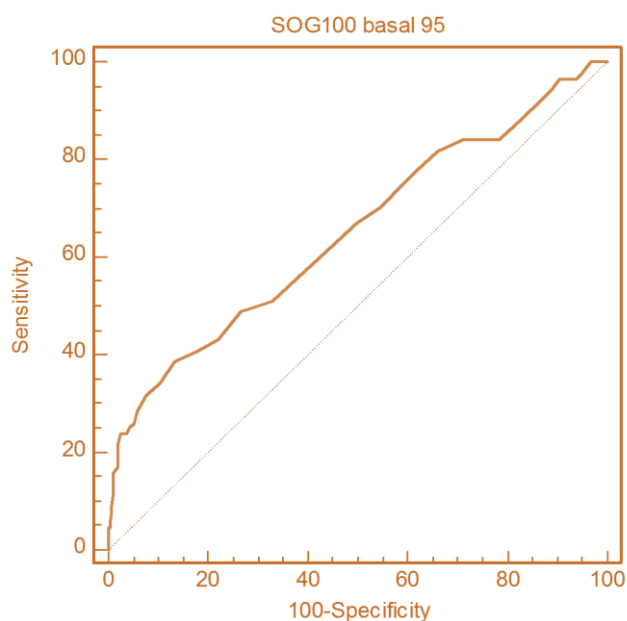
Variable	Glucosa 60 min tras SOG50 (O'Sullivan)							
Classification variable	dmg							
Positive group								
dmg	= 1							
Sample size	88							
Negative group								
dmg	= 0							
Sample size	1194							
Disease prevalence (%)	6,86							
Area under the ROC curve	0,924							
Standard error	0,020							
95% Confidence interval	0,908 to 0,938							
Significance level P (Area=0.5)	0,0001							
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV
>=57	100,00	95,9 - 100,0	0,00	0,0 - 0,3	1,00		6,9	
>139 *	100,00	95,9 - 100,0	75,80	73,3 - 78,2	4,13	0,00	23,3	100,0
>141	97,73	92,0 - 99,7	76,88	74,4 - 79,2	4,23	0,03	23,8	99,8
>142	96,59	90,3 - 99,3	77,89	75,4 - 80,2	4,37	0,04	24,4	99,7
>143	94,32	87,2 - 98,1	78,48	76,0 - 80,8	4,38	0,07	24,4	99,5
>144	92,05	84,3 - 96,7	79,40	77,0 - 81,7	4,47	0,10	24,8	99,3
>145	88,64	80,1 - 94,4	80,40	78,0 - 82,6	4,52	0,14	25,0	99,0
>146	86,36	77,4 - 92,7	80,90	78,6 - 83,1	4,52	0,17	25,0	98,8
>147	85,23	76,1 - 91,9	82,08	79,8 - 84,2	4,76	0,18	26,0	98,7
>148	81,82	72,2 - 89,2	82,75	80,5 - 84,8	4,74	0,22	25,9	98,4
>149	78,41	68,4 - 86,5	83,75	81,5 - 85,8	4,83	0,26	26,2	98,1
>150	77,27	67,1 - 85,5	84,59	82,4 - 86,6	5,01	0,27	27,0	98,1
>151	75,00	64,6 - 83,6	85,34	83,2 - 87,3	5,12	0,29	27,4	97,9
>152	73,86	63,4 - 82,7	86,18	84,1 - 88,1	5,35	0,30	28,3	97,8
>154	73,86	63,4 - 82,7	87,52	85,5 - 89,3	5,92	0,30	30,4	97,8
>155	72,73	62,2 - 81,7	88,44	86,5 - 90,2	6,29	0,31	31,7	97,8
>156	71,59	61,0 - 80,7	89,20	87,3 - 90,9	6,63	0,32	32,8	97,7
>157	68,18	57,4 - 77,7	90,20	88,4 - 91,8	6,96	0,35	33,9	97,5
>158	65,91	55,0 - 75,7	90,62	88,8 - 92,2	7,03	0,38	34,1	97,3
>159	64,77	53,9 - 74,7	91,29	89,5 - 92,8	7,44	0,39	35,4	97,2
>160	63,64	52,7 - 73,6	91,96	90,3 - 93,4	7,91	0,40	36,8	97,2

>161	62,50	51,5 - 72,6	92,88	91,3 - 94,3	8,78	0,40	39,3	97,1
>162	62,50	51,5 - 72,6	93,22	91,6 - 94,6	9,21	0,40	40,4	97,1
>163	56,82	45,8 - 67,3	93,80	92,3 - 95,1	9,17	0,46	40,3	96,7
>164	56,82	45,8 - 67,3	94,05	92,6 - 95,3	9,56	0,46	41,3	96,7
>165	55,68	44,7 - 66,3	94,39	92,9 - 95,6	9,92	0,47	42,2	96,7
>166	54,55	43,6 - 65,2	94,81	93,4 - 96,0	10,50	0,48	43,6	96,6
>167	52,27	41,4 - 63,0	95,14	93,8 - 96,3	10,76	0,50	44,2	96,4
>168	48,86	38,1 - 59,8	95,81	94,5 - 96,9	11,67	0,53	46,2	96,2
>169	45,45	34,8 - 56,4	95,90	94,6 - 96,9	11,08	0,57	44,9	96,0
>170	44,32	33,7 - 55,3	96,31	95,1 - 97,3	12,03	0,58	47,0	95,9
>171	43,18	32,7 - 54,2	96,57	95,4 - 97,5	12,58	0,59	48,1	95,8
>172	40,91	30,5 - 51,9	97,07	95,9 - 97,9	13,96	0,61	50,7	95,7
>173	40,91	30,5 - 51,9	97,24	96,1 - 98,1	14,80	0,61	52,2	95,7
>174	39,77	29,5 - 50,8	97,32	96,2 - 98,2	14,84	0,62	52,2	95,6
>175	39,77	29,5 - 50,8	97,49	96,4 - 98,3	15,83	0,62	53,8	95,6
>176	38,64	28,4 - 49,6	97,82	96,8 - 98,6	17,74	0,63	56,7	95,6
>178	37,50	27,4 - 48,5	97,91	96,9 - 98,6	17,91	0,64	56,9	95,5
>179	36,36	26,4 - 47,3	97,99	97,0 - 98,7	18,09	0,65	57,1	95,4
>180	36,36	26,4 - 47,3	98,07	97,1 - 98,8	18,88	0,65	58,2	95,4
>181	35,23	25,3 - 46,1	98,16	97,2 - 98,8	19,12	0,66	58,5	95,4
>183	31,82	22,3 - 42,6	98,16	97,2 - 98,8	17,27	0,69	56,0	95,1
>184	29,55	20,3 - 40,2	98,41	97,5 - 99,0	18,57	0,72	57,8	95,0
>186	27,27	18,3 - 37,8	98,41	97,5 - 99,0	17,14	0,74	55,8	94,8
>187	27,27	18,3 - 37,8	98,49	97,6 - 99,1	18,09	0,74	57,1	94,8
>188	26,14	17,3 - 36,6	98,58	97,7 - 99,2	18,36	0,75	57,5	94,8
>189	25,00	16,4 - 35,4	98,66	97,8 - 99,2	18,66	0,76	57,9	94,7
>191	25,00	16,4 - 35,4	98,91	98,1 - 99,4	22,96	0,76	62,9	94,7
>192	22,73	14,5 - 32,9	98,99	98,3 - 99,5	22,61	0,78	62,5	94,6
>193	21,59	13,5 - 31,6	99,08	98,4 - 99,5	23,44	0,79	63,3	94,5
>194	19,32	11,7 - 29,1	99,16	98,5 - 99,6	23,07	0,81	63,0	94,3
>195	17,05	9,9 - 26,6	99,16	98,5 - 99,6	20,35	0,84	60,0	94,2
>196	17,05	9,9 - 26,6	99,33	98,7 - 99,7	25,44	0,84	65,2	94,2
>197	15,91	9,0 - 25,3	99,33	98,7 - 99,7	23,74	0,85	63,6	94,1
>199	15,91	9,0 - 25,3	99,41	98,8 - 99,8	27,14	0,85	66,7	94,1
>201	12,50	6,4 - 21,3	99,41	98,8 - 99,8	21,32	0,88	61,1	93,9
>202	11,36	5,6 - 19,9	99,50	98,9 - 99,8	22,61	0,89	62,5	93,8
>203	11,36	5,6 - 19,9	99,58	99,0 - 99,9	27,14	0,89	66,7	93,8
>208	10,23	4,8 - 18,5	99,66	99,1 - 99,9	30,53	0,90	69,2	93,8
>210	10,23	4,8 - 18,5	99,75	99,3 - 99,9	40,70	0,90	75,0	93,8
>215	5,68	1,9 - 12,8	99,75	99,3 - 99,9	22,61	0,95	62,5	93,5
>223	5,68	1,9 - 12,8	99,83	99,4 - 100,0	33,92	0,94	71,4	93,5
>237	2,27	0,3 - 8,0	99,83	99,4 - 100,0	13,57	0,98	50,0	93,3
>239	2,27	0,3 - 8,0	99,92	99,5 - 100,0	27,14	0,98	66,7	93,3
>242	1,14	0,2 - 6,2	99,92	99,5 - 100,0	13,57	0,99	50,0	93,2
>244	0,00	0,0 - 4,1	100,00	99,7 - 100,0		1,00		93,1

Figura 39. Curva ROC para el cálculo de los cutoff más adecuados para el test O'Sullivan.

También nos propusimos confirmar que los valores de corte de glucosa utilizados tras la SOG₁₀₀ según los criterios diagnósticos Carpenter y Coustan (ADA): glucosa basal >95 mg/dl, a la 1 hora >180 mg/dl, 2 horas >155 mg/dl, 3 horas >140 mg/dl, eran los más adecuados en nuestra población objeto de estudio. Para ello realizamos una curva ROC en la que enfrentamos las concentraciones de glucosa obtenidas en la curva de SOG₁₀₀ con la presencia o ausencia de DMG. Utilizando la curva ROC obtuvimos como mejores puntos de corte: para la Glucosa basal 88 mg/dl,

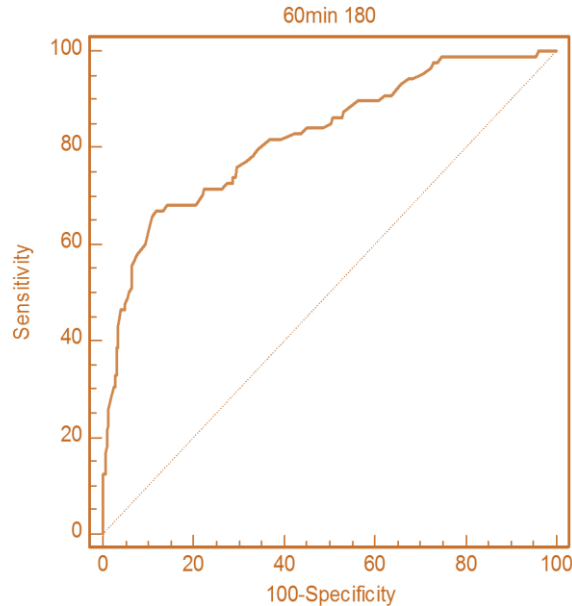
con sensibilidad y especificidad de 38,64% y 86,51% respectivamente; para los valores de glucosa a la hora sería 180 mg/dl cuya sensibilidad fue de 67,05 % y especificidad de 88,24%; para la los valores de glucosa a las 2 horas se obtuvo un valor de 154 mg/dl con una sensibilidad del 93,18% y especificidad del 89,27%; y para los valores de glucosa a las 3 horas fue 134 mg/dl cuya sensibilidad y especificidad fueron 77,27% y 88,58% respectivamente.



Variable		SOG100 basal 95						
Classification variable		dmg						
Positive group								
dmg	= 1							
Sample size	88							
Negative group								
dmg	= 0							
Sample size	289							
Disease prevalence (%)		6,9						
Area under the ROC curve		0,650						
Standard error		0,035						
95% Confidence interval		0,600 to 0,698						
Significance level P (Area=0.5)		0,0001						
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV
>=60	100,00	95,9-100,0	0,00	0,0-1,3	1,00		6,9	
>70	100,00	95,9-100,0	3,11	1,4-5,8	1,03	0,00	7,2	100,0
>71	97,73	92,0-99,7	4,84	2,7-8,0	1,03	0,47	7,1	96,6
>72	96,59	90,3-99,3	6,23	3,7-9,7	1,03	0,55	7,1	96,1
>73	96,59	90,3-99,3	9,34	6,2-13,3	1,07	0,36	7,4	97,3
>74	94,32	87,2-98,1	11,07	7,7-15,3	1,06	0,51	7,3	96,3
>75	88,64	80,1-94,4	16,61	12,5-21,4	1,06	0,68	7,4	95,1
>76	84,09	74,7-91,0	21,45	16,9-26,6	1,07	0,74	7,4	94,8
>77	84,09	74,7-91,0	28,72	23,6-34,3	1,18	0,55	8,1	96,0
>78	81,82	72,2-89,2	33,91	28,5-39,7	1,24	0,54	8,5	96,1
>79	77,27	67,1-85,5	38,75	33,1-44,6	1,26	0,59	8,6	95,8
>80	70,45	59,8-79,7	45,33	39,5-51,3	1,29	0,65	8,8	95,4
>81	67,05	56,2-76,7	50,17	44,3-56,1	1,35	0,66	9,1	95,3

>82	61,36	50,4-71,6	56,06	50,1-61,9	1,40	0,69	9,4	95,1
>83	56,82	45,8-67,3	60,90	55,0-66,6	1,45	0,71	9,8	95,0
>84	51,14	40,2-61,9	67,13	61,4-72,5	1,56	0,73	10,4	94,8
>85	48,86	38,1-59,8	73,36	67,9-78,4	1,83	0,70	12,0	95,1
>86	43,18	32,7-54,2	77,85	72,6-82,5	1,95	0,73	12,7	94,8
>87	40,91	30,5-51,9	82,01	77,1-86,3	2,27	0,72	14,5	94,9
>88 *	38,64	28,4 - 49,6	86,51	82,0 - 90,2	2,86	0,71	17,6	95,0
>89	34,09	24,3-45,0	89,62	85,5-92,9	3,28	0,74	19,7	94,8
>90	31,82	22,3-42,6	92,39	88,7-95,2	4,18	0,74	23,8	94,8
>91	28,41	19,3-39,0	94,12	90,7-96,5	4,83	0,76	26,5	94,6
>92	26,14	17,3-36,6	94,81	91,6-97,1	5,04	0,78	27,3	94,5
>93	25,00	16,4-35,4	95,50	92,4-97,6	5,56	0,79	29,3	94,5
>94	23,86	15,4-34,1	96,19	93,3-98,1	6,27	0,79	31,9	94,4
>95	23,86	15,4-34,1	97,58	95,1-99,0	9,85	0,78	42,4	94,5
>96	21,59	13,5-31,6	97,92	95,5-99,2	10,40	0,80	43,7	94,4
>97	17,05	9,9-26,6	97,92	95,5-99,2	8,21	0,85	38,0	94,0
>98	15,91	9,0-25,3	98,96	97,0-99,8	15,33	0,85	53,4	94,0
>100	11,36	5,6-19,9	98,96	97,0-99,8	10,95	0,90	45,0	93,7
>101	9,09	4,0-17,1	99,31	97,5-99,9	13,14	0,92	49,5	93,6
>103	7,95	3,3-15,7	99,31	97,5-99,9	11,49	0,93	46,2	93,5
>105	5,68	1,9-12,8	99,65	98,1-99,9	16,42	0,95	55,1	93,4
>106	4,55	1,3-11,2	99,65	98,1-99,9	13,14	0,96	49,5	93,3
>107	4,55	1,3-11,2	100,00	98,7-100,0		0,95	100,0	93,3
>130	0,00	0,0-4,1	100,00	98,7-100,0		1,00		93,1

Figura 40. Curva ROC para el cálculo de los cutoff más adecuados en la SOG₁₀₀ para el diagnóstico de la DMG. Punto curva: glucosa basal.



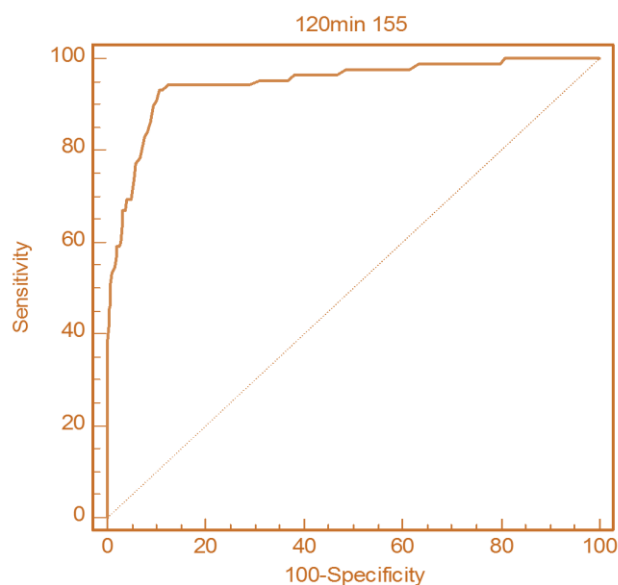
Variable	60min 180
Classification variable	dmg
Positive group	
dmg	= 1
Sample size	88
Negative group	
dmg	= 0
Sample size	289
Disease prevalence (%)	6,9

Tesis Doctoral: Estudio de marcadores bioquímicos del primer trimestre de embarazo en el diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional

Area under the ROC curve									0,823
Standard error									0,029
95% Confidence interval									0,780 to 0,860
Significance level P (Area=0.5)									0,0001
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV	
>=86	100,00	95,9-100,0	0,00	0,0-1,3	1,00		6,9		
>106	100,00	95,9-100,0	3,81	1,9-6,7	1,04	0,00	7,2	100,0	
>107	98,86	93,8-99,8	4,50	2,4-7,6	1,04	0,25	7,2	98,1	
>133	98,86	93,8-99,8	25,26	20,4-30,7	1,32	0,04	9,0	99,7	
>134	97,73	92,0-99,7	25,95	21,0-31,4	1,32	0,09	9,0	99,4	
>135	97,73	92,0-99,7	26,99	22,0-32,5	1,34	0,08	9,1	99,4	
>136	96,59	90,3-99,3	27,68	22,6-33,2	1,34	0,12	9,1	99,1	
>137	95,45	88,8-98,7	29,41	24,2-35,0	1,35	0,15	9,2	98,9	
>138	94,32	87,2-98,1	31,49	26,2-37,2	1,38	0,18	9,3	98,7	
>139	94,32	87,2-98,1	32,53	27,2-38,3	1,40	0,17	9,5	98,7	
>140	93,18	85,7-97,4	34,26	28,8-40,0	1,42	0,20	9,6	98,5	
>141	90,91	82,9-96,0	36,33	30,8-42,2	1,43	0,25	9,6	98,2	
>142	90,91	82,9-96,0	37,72	32,1-43,6	1,46	0,24	9,8	98,2	
>143	89,77	81,5-95,2	39,10	33,4-45,0	1,47	0,26	9,9	98,1	
>146	89,77	81,5-95,2	43,60	37,8-49,5	1,59	0,23	10,6	98,3	
>147	87,50	78,7-93,6	46,71	40,8-52,6	1,64	0,27	10,9	98,0	
>148	86,36	77,4-92,7	47,06	41,2-53,0	1,63	0,29	10,9	97,9	
>149	86,36	77,4-92,7	49,13	43,2-55,1	1,70	0,28	11,3	98,0	
>150	85,23	76,1-91,9	49,48	43,6-55,4	1,69	0,30	11,2	97,8	
>151	84,09	74,7-91,0	51,21	45,3-57,1	1,72	0,31	11,4	97,7	
>153	84,09	74,7-91,0	55,02	49,1-60,8	1,87	0,29	12,3	97,9	
>154	82,95	73,4-90,1	56,06	50,1-61,9	1,89	0,30	12,4	97,8	
>155	82,95	73,4-90,1	57,79	51,9-63,5	1,97	0,29	12,8	97,8	
>156	81,82	72,2-89,2	60,55	54,7-66,2	2,07	0,30	13,4	97,8	
>160	81,82	72,2-89,2	62,98	57,1-68,6	2,21	0,29	14,2	97,9	
>161	79,55	69,6-87,4	65,74	60,0-71,2	2,32	0,31	14,8	97,7	
>162	78,41	68,4-86,5	66,78	61,0-72,2	2,36	0,32	15,0	97,6	
>163	77,27	67,1-85,5	68,17	62,5-73,5	2,43	0,33	15,3	97,6	
>164	76,14	65,9-84,6	70,24	64,6-75,5	2,56	0,34	16,0	97,5	
>165	73,86	63,4-82,7	70,59	65,0-75,8	2,51	0,37	15,8	97,3	
>166	73,86	63,4-82,7	71,28	65,7-76,4	2,57	0,37	16,1	97,3	
>167	72,73	62,2-81,7	71,28	65,7-76,4	2,53	0,38	15,9	97,2	
>168	72,73	62,2-81,7	72,32	66,8-77,4	2,63	0,38	16,4	97,3	
>169	71,59	61,0-80,7	73,70	68,2-78,7	2,72	0,39	16,9	97,2	
>171	71,59	61,0-80,7	77,51	72,3-82,2	3,18	0,37	19,2	97,3	
>172	70,45	59,8-79,7	77,85	72,6-82,5	3,18	0,38	19,2	97,2	
>173	68,18	57,4-77,7	79,24	74,1-83,8	3,28	0,40	19,7	97,1	
>178	68,18	57,4-77,7	85,81	81,2-89,6	4,81	0,37	26,4	97,3	
>179	67,05	56,2-76,7	86,51	82,0-90,2	4,97	0,38	27,1	97,2	
>180 *	67,05	56,2 - 76,7	88,24	83,9 - 91,7	5,70	0,37	29,9	97,3	
>181	65,91	55,0-75,7	88,93	84,7-92,3	5,95	0,38	30,8	97,2	
>182	63,64	52,7-73,6	89,62	85,5-92,9	6,13	0,41	31,4	97,1	
>183	60,23	49,2-70,5	90,66	86,7-93,8	6,45	0,44	32,5	96,8	
>184	57,95	47,0-68,4	92,39	88,7-95,2	7,61	0,46	36,3	96,7	
>185	55,68	44,7-66,3	93,43	89,9-96,0	8,47	0,47	38,7	96,6	
>186	51,14	40,2-61,9	93,43	89,9-96,0	7,78	0,52	36,7	96,2	
>188	50,00	39,1-60,9	94,12	90,7-96,5	8,50	0,53	38,8	96,2	
>189	48,86	38,1-59,8	94,46	91,2-96,8	8,83	0,54	39,7	96,1	
>190	47,73	37,0-58,6	95,16	92,0-97,3	9,85	0,55	42,4	96,1	
>191	46,59	35,9-57,5	95,16	92,0-97,3	9,62	0,56	41,8	96,0	
>194	46,59	35,9-57,5	95,85	92,9-97,8	11,22	0,56	45,6	96,0	
>195	43,18	32,7-54,2	96,54	93,7-98,3	12,48	0,59	48,2	95,8	
>197	38,64	28,4-49,6	96,54	93,7-98,3	11,17	0,64	45,5	95,5	
>199	38,64	28,4-49,6	96,89	94,2-98,6	12,41	0,63	48,1	95,5	
>202	32,95	23,3-43,8	96,89	94,2-98,6	10,58	0,69	44,1	95,1	
>203	32,95	23,3-43,8	97,23	94,6-98,8	11,90	0,69	47,1	95,1	
>204	30,68	21,3-41,4	97,23	94,6-98,8	11,08	0,71	45,3	94,9	
>205	30,68	21,3-41,4	97,58	95,1-99,0	12,67	0,71	48,6	95,0	
>206	28,41	19,3-39,0	97,92	95,5-99,2	13,68	0,73	50,5	94,8	
>207	27,27	18,3-37,8	98,27	96,0-99,4	15,76	0,74	54,1	94,8	

>208	26,14	17,3-36,6	98,62	96,5-99,6	18,88	0,75	58,5	94,7
>210	22,73	14,5-32,9	98,62	96,5-99,6	16,42	0,78	55,1	94,5
>212	21,59	13,5-31,6	98,96	97,0-99,8	20,80	0,79	60,8	94,4
>215	18,18	10,8-27,8	98,96	97,0-99,8	17,52	0,83	56,7	94,2
>217	17,05	9,9-26,6	99,31	97,5-99,9	24,63	0,84	64,8	94,1
>220	12,50	6,4-21,3	99,31	97,5-99,9	18,06	0,88	57,4	93,8
>223	12,50	6,4-21,3	100,00	98,7-100,0		0,88	100,0	93,9
>260	0,00	0,0-4,1	100,00	98,7-100,0		1,00		93,1

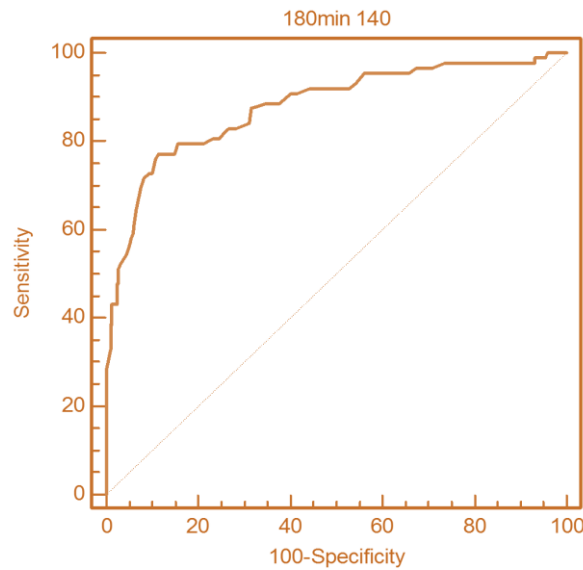
Figura 41. Curva ROC para el cálculo de los cutoff más adecuados en la SOG₁₀₀ para el diagnóstico de la DMG. Punto curva: glucosa 60 minutos.



Variable	120 min 180							
Classification variable	dmg							
Positive group								
Dmg								= 1
Sample size								88
Negative group								
dmg								= 0
Sample size								289
Disease prevalence (%)								6,9
Area under the ROC curve								0,946
Standard error								0,017
95% Confidence interval								0,919 to 0,967
Significance level P (Area=0.5)								0,0001
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV
>=63	100,00	95,9-100,0	0,00	0,0-1,3	1,00		6,9	
>105	100,00	95,9-100,0	19,03	14,7-24,0	1,24	0,00	8,4	100,0
>106	98,86	93,8-99,8	20,07	15,6-25,2	1,24	0,06	8,5	99,6
>120	98,86	93,8-99,8	36,68	31,1-42,5	1,56	0,03	10,4	99,8
>121	97,73	92,0-99,7	38,41	32,8-44,3	1,59	0,06	10,6	99,6
>129	97,73	92,0-99,7	51,21	45,3-57,1	2,00	0,04	13,0	99,7
>130	96,59	90,3-99,3	53,29	47,4-59,2	2,07	0,06	13,4	99,5
>136	96,59	90,3-99,3	61,94	56,1-67,6	2,54	0,06	15,9	99,6
>137	95,45	88,8-98,7	62,98	57,1-68,6	2,58	0,07	16,1	99,5
>140	95,45	88,8-98,7	68,86	63,2-74,2	3,07	0,07	18,6	99,5
>141	94,32	87,2-98,1	70,93	65,3-76,1	3,24	0,08	19,5	99,4
>152	94,32	87,2-98,1	87,54	83,2-91,1	7,57	0,06	36,1	99,5
>153	93,18	85,7-97,4	88,58	84,3-92,0	8,16	0,08	37,9	99,4
>154 *	93,18	85,7 - 97,4	89,27	85,1 - 92,6	8,69	0,08	39,4	99,4

>155	90,91	82,9-96,0	89,97	85,9-93,2	9,06	0,10	40,4	99,3
>156	89,77	81,5-95,2	90,66	86,7-93,8	9,61	0,11	41,8	99,2
>157	86,36	77,4-92,7	91,00	87,1-94,0	9,60	0,15	41,8	98,9
>158	84,09	74,7-91,0	91,70	87,9-94,6	10,13	0,17	43,1	98,7
>159	82,95	73,4-90,1	92,39	88,7-95,2	10,90	0,18	44,9	98,6
>160	78,41	68,4-86,5	93,08	89,5-95,7	11,33	0,23	45,8	98,3
>161	77,27	67,1-85,5	94,12	90,7-96,5	13,14	0,24	49,5	98,2
>162	73,86	63,4-82,7	94,46	91,2-96,8	13,34	0,28	49,9	98,0
>163	69,32	58,6-78,7	95,16	92,0-97,3	14,31	0,32	51,7	97,6
>164	69,32	58,6-78,7	95,85	92,9-97,8	16,69	0,32	55,5	97,7
>166	67,05	56,2-76,7	96,19	93,3-98,1	17,61	0,34	56,8	97,5
>167	67,05	56,2-76,7	96,89	94,2-98,6	21,53	0,34	61,7	97,5
>170	63,64	52,7-73,6	96,89	94,2-98,6	20,43	0,38	60,4	97,3
>171	60,23	49,2-70,5	97,23	94,6-98,8	21,76	0,41	61,9	97,0
>172	59,09	48,1-69,5	97,58	95,1-99,0	24,40	0,42	64,6	97,0
>173	59,09	48,1-69,5	97,92	95,5-99,2	28,46	0,42	68,0	97,0
>175	56,82	45,8-67,3	97,92	95,5-99,2	27,37	0,44	67,1	96,8
>176	54,55	43,6-65,2	98,27	96,0-99,4	31,53	0,46	70,2	96,7
>178	53,41	42,5-64,1	98,96	97,0-99,8	51,45	0,47	79,4	96,6
>181	51,14	40,2-61,9	99,31	97,5-99,9	73,89	0,49	84,7	96,5
>184	46,59	35,9-57,5	99,31	97,5-99,9	67,32	0,54	83,4	96,1
>185	45,45	34,8-56,4	99,65	98,1-99,9	131,36	0,55	90,8	96,1
>186	42,05	31,6-53,0	99,65	98,1-99,9	121,51	0,58	90,1	95,8
>187	38,64	28,4-49,6	100,00	98,7-100,0		0,61	100,0	95,6
>265	0,00	0,0-4,1	100,00	98,7-100,0		1,00		93,1

Figura 42. Curva ROC para el cálculo de los cutoff más adecuados en la SOG₁₀₀ para el diagnóstico de la DMG. Punto curva: glucosa 120 minutos.



Variable	180min 140
Classification variable	Dmg
Positive group	
dmg	= 1
Sample size	88
Negative group	
dmg	= 0
Sample size	289
Disease prevalence (%)	6,9
Area under the ROC curve	0,879
Standard error	0,025

Tesis Doctoral: Estudio de marcadores bioquímicos del primer trimestre de embarazo en el diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional

95% Confidence interval		0,842 to 0,910						
Significance level P (Area=0.5)		0,0001						
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV
>=36	100,00	95,9-100,0	0,00	0,0-1,3	1,00		6,9	
>72	100,00	95,9-100,0	4,15	2,2-7,1	1,04	0,00	7,2	100,0
>74	98,86	93,8-99,8	4,50	2,4-7,6	1,04	0,25	7,2	98,1
>79	98,86	93,8-99,8	6,92	4,3-10,5	1,06	0,16	7,4	98,8
>80	97,73	92,0-99,7	6,92	4,3-10,5	1,05	0,33	7,3	97,6
>99	97,73	92,0-99,7	26,30	21,3-31,8	1,33	0,09	9,0	99,4
>100	96,59	90,3-99,3	29,07	23,9-34,7	1,36	0,12	9,2	99,1
>102	96,59	90,3-99,3	32,53	27,2-38,3	1,43	0,10	9,7	99,2
>103	95,45	88,8-98,7	34,26	28,8-40,0	1,45	0,13	9,8	99,0
>108	95,45	88,8-98,7	43,94	38,1-49,9	1,70	0,10	11,3	99,2
>109	93,18	85,7-97,4	45,67	39,8-51,6	1,72	0,15	11,4	98,9
>110	92,05	84,3-96,7	47,06	41,2-53,0	1,74	0,17	11,5	98,8
>114	92,05	84,3-96,7	55,71	49,8-61,5	2,08	0,14	13,4	98,9
>115	90,91	82,9-96,0	58,48	52,6-64,2	2,19	0,16	14,1	98,9
>116	90,91	82,9-96,0	59,86	54,0-65,6	2,26	0,15	14,5	98,9
>117	88,64	80,1-94,4	62,28	56,4-67,9	2,35	0,18	14,9	98,7
>119	88,64	80,1-94,4	65,40	59,6-70,9	2,56	0,17	16,1	98,7
>120	87,50	78,7-93,6	68,17	62,5-73,5	2,75	0,18	17,0	98,6
>121	87,50	78,7-93,6	68,51	62,8-73,8	2,78	0,18	17,2	98,7
>122	84,09	74,7-91,0	68,86	63,2-74,2	2,70	0,23	16,8	98,3
>123	82,95	73,4-90,1	71,63	66,1-76,8	2,92	0,24	17,9	98,3
>124	82,95	73,4-90,1	73,36	67,9-78,4	3,11	0,23	18,9	98,3
>125	81,82	72,2-89,2	74,39	69,0-79,3	3,20	0,24	19,3	98,2
>126	80,68	70,9-88,3	75,43	70,0-80,3	3,28	0,26	19,7	98,1
>127	80,68	70,9-88,3	76,82	71,5-81,6	3,48	0,25	20,6	98,2
>128	79,55	69,6-87,4	78,89	73,7-83,5	3,77	0,26	22,0	98,1
>131	79,55	69,6-87,4	84,43	79,7-88,4	5,11	0,24	27,6	98,2
>132	77,27	67,1-85,5	85,12	80,5-89,0	5,19	0,27	27,9	98,0
>134 *	77,27	67,1 - 85,5	88,58	84,3 - 92,0	6,77	0,26	33,6	98,1
>135	76,14	65,9-84,6	89,27	85,1-92,6	7,10	0,27	34,6	98,0
>136	72,73	62,2-81,7	89,97	85,9-93,2	7,25	0,30	35,1	97,8
>137	72,73	62,2-81,7	90,66	86,7-93,8	7,78	0,30	36,8	97,8
>138	71,59	61,0-80,7	91,70	87,9-94,6	8,62	0,31	39,2	97,7
>139	69,32	58,6-78,7	92,39	88,7-95,2	9,11	0,33	40,5	97,6
>140	68,18	57,4-77,7	92,73	89,1-95,4	9,38	0,34	41,2	97,5
>141	64,77	53,9-74,7	93,43	89,9-96,0	9,85	0,38	42,4	97,3
>142	61,36	50,4-71,6	93,77	90,3-96,3	9,85	0,41	42,4	97,0
>143	59,09	48,1-69,5	94,12	90,7-96,5	10,05	0,43	42,9	96,9
>144	57,95	47,0-68,4	94,46	91,2-96,8	10,47	0,45	43,9	96,8
>145	56,82	45,8-67,3	94,81	91,6-97,1	10,95	0,46	45,0	96,7
>146	54,55	43,6-65,2	95,50	92,4-97,6	12,13	0,48	47,5	96,6
>147	52,27	41,4-63,0	96,89	94,2-98,6	16,79	0,49	55,6	96,5
>148	51,14	40,2-61,9	97,23	94,6-98,8	18,47	0,50	58,0	96,4
>150	47,73	37,0-58,6	97,23	94,6-98,8	17,24	0,54	56,3	96,1
>151	47,73	37,0-58,6	97,58	95,1-99,0	19,70	0,54	59,5	96,2
>152	43,18	32,7-54,2	97,58	95,1-99,0	17,83	0,58	57,1	95,8
>154	43,18	32,7-54,2	98,62	96,5-99,6	31,20	0,58	70,0	95,9
>156	38,64	28,4-49,6	98,62	96,5-99,6	27,91	0,62	67,6	95,6
>157	38,64	28,4-49,6	98,96	97,0-99,8	37,22	0,62	73,5	95,6
>160	32,95	23,3-43,8	98,96	97,0-99,8	31,75	0,68	70,3	95,2
>162	30,68	21,3-41,4	99,31	97,5-99,9	44,34	0,70	76,8	95,0
>163	29,55	20,3-40,2	99,65	98,1-99,9	85,39	0,71	86,4	95,0
>166	28,41	19,3-39,0	100,00	98,7-100,0		0,72	100,0	94,9
>270	0,00	0,0-4,1	100,00	98,7-100,0		1,00		93,1

Figura 43. Curva ROC para el cálculo de los cutoff más adecuados en la SOG₁₀₀ para el diagnóstico de la DMG. Punto curva: glucosa 180 minutos.

En base a todos estos resultados, y cambiando los puntos de corte establecidos por Carpenter y Constan por los calculados actualmente por nuestro grupo, 32 pacientes más hubiesen sido diagnosticadas de DMG, y 64 más serían intolerantes. Con estos cutoff observamos como la prevalencia de ambas patologías se incrementaría en casi un 3% respectivamente.

Tabla 34. Frecuencia y porcentaje de embarazos con DMG e ITG en función de los puntos de corte establecidos y los nuevos obtenidos en nuestro estudio.

<i>Valores SOG₁₀₀</i>	<i>DMG n (%)</i>	<i>Intolerantes n (%)</i>
Carpenter y Counstan	88 (6,86%)	81 (6,31%)
Nuevos puntos de corte	120 (9,35%)	145 (11,3%)

DISCUSIÓN

Como se ha puesto de manifiesto a lo largo de esta tesis, la DMG constituye un problema de salud de primera magnitud para el que aún no tenemos un método de cribado universalmente empleado ni tampoco precoz.

La comunidad clínica y científica lleva años investigando el manejo de la DMG con el objetivo de llegar a un consenso mediante cambios en los criterios diagnósticos, en el análisis de los riesgos tanto maternos como fetales y en las diferentes aproximaciones en el tratamiento. En una población de alta incidencia de DMG resulta relevante utilizar un método diagnóstico que sea capaz de seleccionar a las pacientes expuestas a esta enfermedad. En la literatura médica de los últimos años, existen diversas propuestas de pruebas diagnósticas, con variaciones en la sobrecarga de glucosa, en los intervalos y número de mediciones post-sobrecarga, y en los niveles de corte a utilizar como normal (NICE, 2008). Todo lo anterior revela que no existe un test que pueda ser considerado óptimo y susceptible de ser utilizado como “estándar de oro”. Sin embargo, las propuestas más aceptadas y evaluadas son: la defendida por la ADA, que está basada en la estrategia propuesta por Carpenter y Coustan, y la propuesta hecha por la OMS, de amplio uso en Europa.

Durante el año natural en el que hemos extraído los datos para esta investigación, acudieron a nuestro hospital 2.004 gestantes, de las cuales 1.283 se incluyeron en el trabajo. Al realizar el estudio descriptivo de las variables sociodemográficas, antropométricas y obstétricas en la muestra, vemos que la edad materna se sitúa en torno a los 34 años (mediana), en concordancia con la tendencia social en nuestro país, desde hace unos años, de retrasar el momento de la maternidad. Los datos relacionados con el peso materno, cuya mediana es 62 Kg, nos informan de que, en general, no trabajamos con población obesa. Además vemos que un 15% de las mujeres embarazadas son fumadoras durante la gestación, a pesar de los riesgos que este hábito conlleva, y que un 3% de los embarazos fueron logrados mediante técnicas de reproducción asistida. Como es evidente la raza caucásica es la mayoritaria en el control obstétrico en nuestro Área Sanitaria (99,1%). La gran mayoría de las pacientes fueron cribadas en la 10ª semana gestacional (10 ± 3 días), lo cual es correcto ya que se aconseja realizar este análisis sanguíneo entre las semanas 10-11.

Durante el embarazo normal ocurren una serie de cambios fisiológicos. Algunos de ellos pueden provocar alteraciones significativas en los valores de distintos parámetros de laboratorio que incluso para una mujer no embarazada se considerarían claramente anormales. A pesar de que estos cambios inducidos por el embarazo son bien conocidos, muy pocos laboratorios ofrecen, rutinariamente, valores normales para las mujeres gestantes. De hecho, muchos laboratorios ni siquiera informan de los valores normales para “mujeres”, y mucho menos para las “mujeres embarazadas”.

La utilización de valores de referencia apropiados durante la gestación tiene una gran importancia en las decisiones de evaluación del riesgo y de seguimiento del embarazo. Los valores de referencia específicos para el método analítico empleado y para la población de estudio deberían ser un requisito fundamental para la interpretación de los datos clínicos y para la implantación de cualquier programa de manejo del riesgo. Gracias a este trabajo hemos podido establecer unos valores de referencia, propios para nuestra población de gestantes, de todas las magnitudes bioquímicas que hemos estudiado. Los resultados que hallamos son similares a los descritos previamente para valores normales (161).

La prevalencia de la DMG hallada en la literatura es muy variable. Ello se debe a distintos factores como los cambios a lo largo de los años en la definición de DMG, las recomendaciones de los test de cribado, los criterios diagnósticos utilizados y la población objeto de estudio de cada trabajo de investigación. Así, están descritas prevalencias que van desde el 1% al 22,3% (162), (163).

En la población caucásica, la prevalencia parece situarse más en torno a un 2-4% (164), (165). En España, la prevalencia de la DMG se encuentra entre el 2,5 y el 7,3% en la población obstétrica general, que representa un 90% de todos los embarazos de riesgo. Así, Gorgojo et al (166) en un estudio de 1.293 mujeres gestantes, observó una prevalencia del 7,3%. Ricart et al (26) analizando la progresión de 2.262 embarazos, describió una prevalencia más elevada, de un 15%. Por su parte, en el estudio de 2.574 mujeres gestantes llevada a cabo por Jimenez-Moleón et al (24), la prevalencia fue del 2,5%. El realizado por el grupo de Chico et al (167), que incluyó

6.248 mujeres, evidenció una prevalencia del 6,75%. Finalmente, en un estudio multicéntrico que incluyó 9.270 embarazadas realizado en 16 hospitales del Sistema Nacional de Salud español de 2002 a 2005, la prevalencia hallada fue del 11,6% según los criterios diagnósticos de Carpenter y Coustan (27). En general, la prevalencia de DMG es consistentemente más baja en países nórdicos (<4%) y más elevada en países del área mediterránea (>6%).

Según los resultados obtenidos en nuestro trabajo y siguiendo los criterios de la ADA (Carpenter y Coustan) (27), la prevalencia de DMG en las gestantes que acuden al Área V del Principado de Asturias es de un 6,9%, lo cual estaría más o menos en el medio del rango descrito en la literatura (14-22) y acorde con los datos obtenidos para la población española. Por su parte, un 6,3% de las gestantes se mostraron como ITG.

El uso de un test de cribado en el primer trimestre que permitiera seleccionar a aquellas gestantes con riesgo “a priori” de desarrollar DMG y así realizarles un seguimiento más exhaustivo durante todo el embarazo, es un reto obstétrico que aún a día de hoy no se ha conseguido y que sin duda alguna, sería extremadamente beneficioso. Dado que la DMG es una patología con numerosas complicaciones tanto para la madre como para el feto, no sólo durante en el embarazo, sino también al término de éste, este logro permitiría disminuir las consecuencias de la enfermedad metabólica en la madre y el feto, así como dirigir los recursos de una forma mucho más precisa, eficiente y racional.

Por todo lo comentado anteriormente, surgió el planteamiento de nuestro trabajo, con el fin de estudiar la alteración precoz de determinados marcadores bioquímicos disponibles en la mayoría de los laboratorios clínicos [glucosa, creatinina, urea, ácido úrico, ALT, AST, GGT, ALP, bilirrubina, hierro, ferritina), hormonas placentarias (PAPP-A y β -hCG), parámetros ecográficos (CRL y TN) y variables antropométricas (peso, raza, tabaquismo y edad materna)] en gestantes que, entre una población general, desarrollaron DMG a lo largo de la gestación.

El objetivo de nuestro trabajo fue estudiar la capacidad predictiva, de forma independiente, de cada uno de los marcadores mencionados anteriormente y la

capacidad predictiva de éstos al asociarlos, con lo que conseguiríamos un cribado combinado para la DMG.

Entre las gestantes sanas y aquellas que desarrollaron DMG, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables bioquímicas analizadas en el primer trimestre: Edad materna, Peso, β -hCG, β -hCG MoM, Glucosa Basal Primer Trimestre, Ácido úrico, ALT y GGT. Ninguno de los parámetros ecográficos del primer trimestre revisados: CRL, TN y TN MoM mostraron relación con el posterior desarrollo de DMG.

Respecto a la edad, existe una tendencia mundial a postergar la maternidad, siendo más marcada en países desarrollados. El aumento de la edad materna en el momento del parto en países desarrollados, influye en la creciente prevalencia de la DMG en estos países con respecto a los países en vías de desarrollo, en los que la edad materna durante la gestación es menor. En países como Chile, la edad materna media sigue siendo baja, aunque tiende a aumentar. El promedio de edad de las pacientes obstétricas primíparas pasó de 25 años en 1972 a 29,6 años en el 2002 (168). En Estado Unidos, la tasa de nacimientos de hijos de mujeres entre 35 y 39 años de edad se incrementó de 47,3 por cada mil nacidos en 2006 a 47,5 por cada mil nacidos en el 2007 y este aumento se ha mantenido en los últimos años. La tasa de nacimientos de hijos de madres primíparas de 40 a 44 años de edad en el 2007 se incrementó en 1% en relación con el año anterior (169).

Nosotros observamos una media de edad en gestantes sanas de 33,13 años mientras que en el grupo con DMG fue de 35,69 años. De la misma manera describimos como a medida que aumentaba la edad materna la prevalencia de esta patología también lo hacía, por ejemplo, en gestantes menores de 25 años la prevalencia fue de 1,39%, en gestantes entre 30 y 34 años fue de 4,99% o en mayores de 40 años de un 14,4%. Es decir, las pacientes con mayor edad habitualmente desarrollan más alteraciones en el metabolismo de la glucosa durante el embarazo que las embarazadas más jóvenes. Según la bibliografía, las tasas de prevalencia no se encuentran estandarizadas por edad, por lo que no se puede determinar el impacto de la edad materna en la prevalencia de la DMG en cada población, pero en base a

nuestros resultados podemos afirmar que la edad materna en el momento del parto es un factor contribuyente para el incremento de las tasas de prevalencia de DMG en una determinada población a lo largo del tiempo.

Describimos que el mejor punto de corte para predecir la DMG fue 35 años, siendo su sensibilidad y especificidad de 57,95% y 66,39% respectivamente.

Diversas publicaciones, al igual que vemos en nuestros resultados, muestran una asociación entre edad materna avanzada (aquella en la que la fecundación se da a partir de los 35 años) y DMG. Está descrito que parece un factor de riesgo de DMG, así como de otro tipo de complicaciones como anomalías cromosómicas fetales o trastornos hipertensivos en el embarazo entre otros (170).

Pasando a valorar el peso materno, es bien sabido que el sobrepeso materno es otro factor de riesgo clásico para el desarrollo de DMG y está ganando importancia en la actualidad debido a la epidemia de obesidad en los países desarrollados. El estudio DRECE (*Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España*), ha mostrado un incremento de la prevalencia de obesidad en nuestro país, no sólo en la población objeto de estudio, sino en la población general (171). En España, los estratos de población más jóvenes son los más afectados por la creciente epidemia de obesidad. Se cree que la pérdida del patrón de dieta mediterránea junto con cambios en los estilos de vida como una vida más sedentaria e incremento del consumo calórico puede explicarlo.

La gran mayoría de las mujeres tiene el primer control prenatal en el primer trimestre. Es en este momento donde se lleva a cabo el estudio de su situación nutricional y donde se implanta un manejo adecuado del incremento de peso. Existen distintos trabajos en los que se han buscado estrategias para disminuir la incidencia de DMG pero han mostrado resultados dispares. La mayor evidencia actual para disminuir el riesgo de desarrollar DMG se ha encontrado en el ejercicio y la pérdida de peso antes del embarazo.

En nuestro estudio, comparando el peso entre las gestantes sanas con las que desarrollaron ITG y las que se diagnosticaron de DMG, podemos afirmar que, en

general, las embarazadas que desarrollan algún tipo de alteración en el metabolismo de la glucosa (ITG o DMG) presentan un mayor peso corporal. Según los resultados obtenidos, observamos como la prevalencia de DMG efectivamente aumenta con el peso, siendo muy llamativo este hecho sobre todo cuando el peso es ≥ 70 Kg donde la prevalencia que calculamos superaba el 10,3%.

Numerosos estudios demostraron un aumento significativo del riesgo de diversas patologías obstétricas como cesáreas y mayor mortalidad perinatal vinculado a un exceso de peso materno entre otros (172-178). Watkins et al (179) también reflejaron un mayor riesgo de fetos con malformaciones congénitas (defectos del cierre del tubo neural y malformaciones cardíacas) en mujeres obesas (180), (181). Estudios como el de Galtier et al (182) afirman que el peso excesivo condiciona una mayor frecuencia de DMG, con una incidencia de 1,8 a 6,5 veces mayor en el sobrepeso que en el normopeso, y de 1,4 a 20 veces superior en caso de obesidad.

La mayoría de estudios que reflejan la influencia del peso en el posterior desarrollo de DMG hablan de índice de masa corporal (IMC), el cual no pudimos calcular debido a la falta de datos en relación a la talla de las gestantes.

Actualmente, en el cribado combinado del primer trimestre para la detección del Síndrome de Down los marcadores bioquímicos que se utilizan son la PAPP-A y la β -hCG. Es conocido que los niveles de la β -hCG y PAPP-A se ven afectados por las características de la gestante y del embarazo como la edad materna, origen racial, peso, tabaquismo, el método de la concepción o la diabetes pre-existente, las cuales se tienen en cuenta en el cálculo de los MoM. Ciertamente, el diagnóstico de DMG no se conoce en el momento de la realización del cribado combinado en el primer trimestre, pero tratamos de investigar si estos marcadores utilizados en la detección de fetos aneuploides también son diferentes en las mujeres que posteriormente desarrollan DMG, y si este fuera el caso, si estos analitos podrían ser utilizados en la predicción futura de esta patología. Respecto a este asunto, existe una variación considerable en la literatura.

Estudios como el del grupo de investigación de Elisabetta Lovati describieron que concentraciones bajas de PAPP-A en suero materno se asociaban fuertemente con el posterior desarrollo de DMG (183). Mediante el estudio del cribado combinado de PAPP-A y β -hCG, comprobaron que los valores de PAPP-A pueden mostrar una mayor tasa de predicción de DMG que un sistema tradicional, mejorando así la detección de DMG en mujeres con alto riesgo. Este hallazgo supondría un avance en el manejo de la DMG, ya que las gestantes con valores más bajos de PAPP-A podrían someterse a un programa precoz para la prevención y el diagnóstico de la DMG. Actualmente, para confirmar estas observaciones, se están realizando varios estudios prospectivos.

En el trabajo publicado por Kulaksizoglu et al, también observaron que los valores de PAPP-A en el primer trimestre eran menores entre las mujeres embarazadas que desarrollaron DMG que los valores del grupo control (184).

Por su parte, Ong et al (185), en un estudio de 5.584 gestantes que realizaron el cribado del primer trimestre, observaron una asociación significativa entre bajos niveles de PAPP-A en suero y el desarrollo de hipertensión en el embarazo, aborto, restricción del crecimiento y DMG. En este estudio, los autores también informaron de una asociación significativa con β -hCG en niveles por debajo del percentil 10.

Pedersen et al concluyeron en su estudio que los bajos niveles de β -hCG libre y PAPP-A entre las semanas de gestación 10 y 14, se asociaban con el posterior desarrollo de complicaciones en el embarazo, entre ellas la DMG (186). Resultados similares son los de Tul et al, que también afirmaban que los niveles de PAPP-A y β -hCG en mujeres con DMG fueron menores en comparación con los controles (187). O los de Gurram et al, donde encontraron una reducción del 12% en los MoM de PAPP-A y de un 18% en los MoM de β -hCG en mujeres con DMG respecto a controles sanas (188).

Finalmente, según Savvidou et al, las concentraciones en el primer trimestre de β -hCG y PAPP-A en los embarazos que terminan desarrollando DMG no presentan diferencias significativas respecto a las concentraciones observadas en embarazos normales (189).

Según reflejamos, no hay resultados unánimes que apoyen de una manera clara si estos marcadores bioquímicos se ven alterados o no por la presencia de una posterior DMG. En nuestro trabajo, la comparación de las concentraciones de PAPP-A en el primer trimestre entre gestantes con posterior desarrollo de DMG o ITG y gestantes sanas no mostró diferencias significativas. Sin embargo este hecho si ocurre con las concentraciones de β -hCG. Las gestantes sanas presentaron concentraciones más altas de β -hCG que las que desarrollaron ITG o DMG. Al igual que en las concentraciones de β -hCG en términos absolutos, las gestantes con ITG o DMG presentaban, en general, niveles de β -hCG MoM menores en comparación con las gestantes que no presentaban ITG o DMG. En base a nuestros resultados, coincidimos con algunos estudios citados anteriormente en cuanto a que parece haber una relación entre las concentraciones bajas de β -hCG y el desarrollo de alteraciones en metabolismo de HC.

El porqué la β -hCG puede estar relacionada con la DMG podría deberse a que las alteraciones placentarias en el área de la superficie vellositaria, la proliferación citotrofoblástica, nudos sincitiales, trombos de fibrina y necrosis fibrinoide con engrosamiento de la membrana basal trofoblástica observadas en las gestantes con DMG pueden provocar cambios en la secreción hormonal por lo que la hormona β -hCG, que promueve la síntesis de esteroides por medio de la inducción del precursor DHEA para la adaptación metabólica de la madre a las necesidades fetales, se vería afectada (190).

En los embarazos con fetos afectados de Síndrome de Down, los niveles séricos de PAPP-A son más bajos y los niveles de β -hCG son más elevados que en fetos sanos. Si las concentraciones de β -hCG son menores en gestantes con DMG respecto a las sanas, se esperaría que la tasas de falsos positivos para el Síndrome de Down en el grupo de gestantes con DMG pudiera ser menor que en el global y que la tasa de falsos negativos estuviera por su parte incrementada. En el caso de embarazos con Trisomía 18, tanto la PAPP-A como la β -hCG disminuyen. Se esperaría entonces que la tasa de falsos positivos para la Trisomía 18 aumentase en el grupo con DMG. Nuestro estudio inicial en el que se basa esta tesis doctoral no fue tan ambicioso como para llegar a

demostrar este hecho, sin embargo contemplamos ampliarlo y sin duda este será un punto clave a desarrollar y ver si esta teoría se cumple.

Observamos en nuestro estudio que las mediciones de la TN fueron similares entre las gestantes sanas y las que presentaron DMG, por lo tanto, este marcador ecográfico no sería útil para la finalidad del estudio. Este resultado coincide con otros trabajos previos (191-193).

Pasando a analizar los resultados de los marcadores bioquímicos séricos generales observamos que, por ejemplo, la media de la glucosa del primer trimestre en las embarazadas se relaciona con el desarrollo de una alteración en el metabolismo de HC posterior, ya que observamos como la media de la glucosa aumenta de sanas (80,3 mg/dl), a intolerantes (82,6 mg/dl) y aún más en DMG (84,9 mg/dl), y que como esta concentración es mayor a mayor gravedad de la alteración.

Demostremos como las gestantes con niveles bajos de glucosa basal medida en el primer trimestre del embarazo tienen un riesgo muy bajo de desarrollar posteriormente DMG. Así una concentración de glucosa en este momento del embarazo < 70 mg/dl tiene un VPN de casi el 99% para el desarrollo de DMG en las posteriores semanas. En nuestro estudio, 43 gestantes tuvieron una glucosa < 70 mg/dl, es decir, un 3,35%, y según nuestros resultados, en ellas podría obviarse la realización de la prueba O'Sullivan con el consiguiente ahorro económico que supondría. El mejor punto de corte para predecir la subsiguiente aparición de DMG sería una glucosa > 83 mg/dl, con una sensibilidad del 57,5% y una especificidad del 70,3%. Sin embargo, la sensibilidad obtenida no llega a alcanzar un valor lo suficientemente alto y dicho valor no puede utilizarse aisladamente como test de cribado. Observamos que valores de glucosa basal > 96 mg/dl son muy específicos de DMG (especificidad 99%) por lo que desde ese momento en el primer trimestre, y en este grupo de pacientes, estaría recomendado hacer a un seguimiento más exhaustivo, incluso iniciar recomendaciones y tratamiento.

En las recomendaciones de la International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups, se valora la posibilidad de usar un valor de glucosa en ayunas ≥ 90 mg/dl en el primer trimestre para ayudar a identificar y tratar, al principio del

embarazo, a mujeres con posibilidad de desarrollar complicaciones, como DMG entre otras, con el fin de prevenirlas.

En gestaciones normales, las concentraciones de ácido úrico séricas disminuyen entre un 25-35% como consecuencia de la expansión de la volemia, del aumento en el flujo sanguíneo renal y en la velocidad de filtración glomerular, y por la acción uricosúrica del estrógeno (194-197). Sin embargo, hacia el final de la gestación, los niveles séricos de ácido úrico aumentan hasta alcanzar valores similares a los de las mujeres no embarazadas (198). Este incremento podría deberse al aumento de la producción fetal, a la disminución de la fracción unida a la albúmina y la disminución de su excreción renal. Aunque los estudios previos de los niveles de ácido úrico en las complicaciones obstétricas se centran principalmente en la preeclampsia, también existen trabajos que relacionan este parámetro analítico con la DMG. En el primer trimestre del embarazo, concentraciones elevadas de urato pueden identificar a las mujeres que están predispuestas al síndrome metabólico con un mayor riesgo de desarrollar DMG (199). Wolak et al también han demostrado que concentraciones elevadas de ácido úrico durante las primeras 20 semanas del embarazo se asocian con mayor riesgo para el desarrollo de DMG y preeclampsia leve (200).

Hemos obtenido resultados similares a los dos trabajos antes citados. En nuestro estudio, también observamos que las concentraciones de ácido úrico en el primer trimestre son más elevadas en gestantes que desarrollan ITG o DMG que en las que no tienen alteraciones en el metabolismo de HC.

Respecto a la ALT, existen pocos estudios que relacionen sus niveles con el posterior desarrollo de DMG. Erdoğan et al evaluaron los valores medios para ALT entre un grupo control y el grupo de DMG, y vieron que los valores eran significativamente mayores en el grupo DMG en comparación con los controles sanos (201). Nosotros también observamos lo mismo, de modo que las embarazadas que posteriormente son diagnosticadas de DMG tienen en el primer trimestre gestacional concentraciones de ALT significativamente más altas que el resto de embarazadas.

Al igual que la ALT, hay pocos trabajos que estudien la posible relación de la GGT con la DMG. Tan et al han descrito que pacientes diagnosticadas con DMG tienen

en el primer trimestre gestacional concentraciones séricas mayores que las gestantes sanas (202). A la misma conclusión llegan en el trabajo de Erdoğan S et al (201). Con el tratamiento de nuestros datos coincidimos con ambos estudios, es decir, las embarazadas que posteriormente son diagnosticadas de DMG tienen en el primer trimestre unos niveles de GGT ligeramente superiores al resto de embarazadas.

Posteriormente pasamos a valorar la asociación de cada variable con la DMG por separado, realizando un estudio multifactorial de regresión logística en el que incluimos todas las variables analizadas que habían mostrado resultados significativos en los análisis univariados. Las siguientes variables fueron categorizadas estableciendo los siguientes puntos de corte: edad (<25, 25-29, 30-34, 35-39, ≥40 años), peso (<50, 50-59, 60-69, ≥70 Kg), β-hCG (<32,8, ≥32,8 mUI/ml), β-hCG MoM (<0,805, ≥0,805 mUI/ml), Glucosa primer trimestre (<83, ≥83 mg/dl), Ácido úrico (<2,9, ≥2,9 mg/dl); ALT (< 14, ≥14 U/l) y GGT (<10, ≥10 U/l). De todas las variables que incluimos tan sólo la edad materna y los niveles de glucosa, β-hCG y ácido úrico en el primer trimestre, resultaron ser de utilidad en la predicción de DMG. Según nuestros resultados una **edad materna ≥ de 35 años**, concentraciones de **glucosa en el primer trimestre ≥ de 83 mg/dl**, concentraciones de **β-hCG en el primer trimestre < 32,8 mUI/ml** y concentraciones de **ácido úrico en el primer trimestre ≥ 2,9 mg/dl**, predicen la aparición semanas posteriores en la gestación de la DMG.

Como ya hemos adelantado previamente en esta discusión es conocido que una edad materna avanzada conlleva numerosas complicaciones materno-fetales. Jacobsson y su grupo observan un incremento significativo en el riesgo de DMG en mujeres de entre 40 y 44 años y, sobre todo en mayores de 45 años (203). Otras investigaciones describen que en gestantes mayores de 35 años, la incidencia de preeclampsia aumenta un 17%, independientemente de la paridad (204). En cuanto al crecimiento fetal, la tasa de los nacidos pequeños para la edad gestacional (menor del percentil 10) es 66% más alta en mujeres mayores de 40 años cuando se compara con mujeres entre 20-24 años (205).

Según nuestro estudio, y coincidiendo con la literatura, vemos como con la edad materna aumenta notablemente la prevalencia de DMG, sobre todo a partir de

los 35 años donde la prevalencia que hemos obtenido en nuestra población llega a un 9,45%. Incluso se incrementa hasta un 14,44% en mayores de 40 años. Según el modelo de regresión logística que hemos realizado, vemos que una edad igual o superior a 35 años incrementa en casi el doble el riesgo de padecer DMG.

El nivel de glucosa bajo, en general, no causa problemas de salud para el bebé. Sin embargo, un episodio ocasional de glucosa alta en la sangre materna puede ocasionar problemas, por lo que es importante tener en cuenta que el primer trimestre es un momento crítico para el desarrollo de la salud del feto.

El estudio de Stangenberg et al sugiere que valores de glucosa en sangre capilar al azar elevados (≥ 117 mg/dl), pueden ser un buen criterio de selección para la realización del cribado de DMG (206). Trabajos como el de Riskin-Mashiah S et al defienden el empleo de la glucosa en el primer trimestre como método de cribado para la DMG, refiriendo que una glucemias basales entre 80-85 mg/dl tienen sensibilidades del 75 a 55% y especificidades de 52 a 75% respectivamente para la predicción de DMG (207).

Mediante la curva ROC, el mejor punto de corte establecido para predecir DMG según la glucosa del primer trimestre en nuestra población fue de 83 mg/dl (sensibilidad del 57,5% y especificidad del 70,3%). Y según nuestro modelo de regresión logística, valores de glucosa en el primer trimestre \geq a 83 mg/dl incrementan en más del doble el riesgo de padecer DMG. En nuestro estudio glucemias basales entre 80-85 mg/dl tienen sensibilidades del 72,4% a 46% y especificidades del 52,2% a 80,6% respectivamente, por lo que nuestros resultados se asemejan a los obtenidos por Riskin-Mashiah S, en el que estudiaron 4.876 mujeres. Sin embargo, aunque nuestros resultados son similares no podemos apoyar la propuesta de este autor respecto al uso de este parámetro aislado como método de cribado para la DMG, ya que entendemos que ningún método de cribado debería de tener una sensibilidad menor a 80% porque se estarían escapando demasiadas gestantes que posteriormente sí desarrollarían esta patología.

Respecto a la β -hCG ya citamos previamente el estudio del año 2000 de Ong et al en el que asociaron niveles bajos de β -hCG en las primeras semanas gestacionales

con el posterior desarrollo de complicaciones como aborto, crecimiento intrauterino retardado, HTIE o DMG (185). Nuestro estudio, al igual que el de Ong et al, refleja un descenso de los niveles de β -hCG en las gestantes con alteraciones en el metabolismo de la glucosa. La concentración sérica de β -hCG en el primer trimestre gestacional que mejor predice el posterior desarrollo de DMG es $< 32,8$ mUI/ml, siendo su sensibilidad de 26,14% y su especificidad del 85%. De hecho, hemos visto que un valor de β -hCG inferior a 32,8 mUI/ml incrementa el doble el riesgo de padecer DMG.

Finalmente, en el estudio de El-Gharib et al establecieron como mejor punto de corte para predecir la posterior DMG un ácido úrico materno ≥ 4 mg/dl en el primer trimestre (208). Otra investigación ha descrito que concentraciones de urato $\geq 3,4$ mg/dl al principio del embarazo parecen tener una buena sensibilidad y especificidad en la identificación de aquellas pacientes que tienen más probabilidades de desarrollar DMG (209). Incluso algún estudio sugiere que los niveles de ácido úrico medidos antes de las 15 semanas de gestación se asocian significativamente con más riesgo de desarrollar DMG que los valores obtenidos entre las 24-28 semanas de gestación (210). Laughon et al observaron en su estudio que niveles de ácido úrico $\geq 3,6$ mg/dl en el primer trimestre de embarazo se asocian con un riesgo tres veces mayor de desarrollar diabetes gestacional (211). Según nuestros resultados, concentraciones de ácido úrico $\geq 2,9$ mg/dl aumentan casi 3 veces el riesgo de desarrollar DMG, por lo que coincidimos con Laughon et al pero con un punto de corte algo inferior.

Sin embargo, para la utilización de estos parámetros bioquímicos estudiados en el primer trimestre como métodos de cribado de la DMG, recomendamos esperar a estudios longitudinales que confirmen la validez definitiva de nuestros hallazgos, reforzando la importancia de los estudios multicausales como base para el diseño y la implementación de estrategias de prevención de la DMG.

Otro de los objetivos que nos marcamos en nuestra investigación fue valorar si los actuales puntos de corte que empleamos en nuestro hospital en las curvas de sobrecarga de glucosa eran los más adecuados para nuestra población y si seguían siendo válidos. De manera que estudiamos cuál era el mejor cutoff de glucosa tras la

SOG₅₀ en el test O'Sullivan y los mejores puntos de corte para los valores de glucosa a la hora, 2 horas y 3 horas tras la SOG₁₀₀.

En un estudio preliminar realizado por nuestro grupo, 117 mujeres embarazadas fueron analizadas con el objetivo de establecer el mejor punto de corte de glucosa tras la SOG₅₀ en el test O'Sullivan y posterior confirmación de DMG con la SOG₁₀₀. Mediante la construcción de una curva ROC en la que se enfrentaban las concentraciones de glucosa tras SOG₅₀ con la presencia o ausencia de DMG posterior confirmada tras la curva con SOG₁₀₀, habíamos visto que una concentración de 149 mg/dl tenía una sensibilidad y especificidad del 100% y 81,1% respectivamente. Por su parte, el mejor punto de corte del test de O'Sullivan para la detección de la DMG resultó ser de 139 mg/dl, con una sensibilidad y especificidad del 100% y 83,5% respectivamente. Según esto, y con esta muestra más pequeña, habíamos concluido en que la elevación del punto de corte actualmente utilizado en el cribado de la DMG (140 mg/dl) a un valor más alto como 149 mg/dl, permitiría que la curva larga de 3h con SOG₁₀₀, que es una prueba incómoda y costosa, podía ser omitida en un número significativo de embarazadas (14,12%), sobre todo para aquellas pacientes sin factores de riesgo adicionales.

Sin embargo, al ampliar el estudio aumentando el tamaño muestral, es decir, pasando de 117 a 1.283 embarazadas vimos que esta afirmación ya no se cumplía. El mejor punto de corte para el test de O'Sullivan obtenido definitivamente en el estudio total de nuestra población, que incluía un número mucho más significativo de gestantes, fue de 139 mg/dl, siendo su sensibilidad de un 100% y su especificidad de un 75,8%. Según la revisión de Hartling L et al (212), la sensibilidad y especificidad del test O'Sullivan según los criterios de Carpenter y Coustan y estableciendo como punto de corte 140 mg/dl varían entre el 79-90% y 80-86% respectivamente. Este punto de corte es prácticamente el mismo que el actualmente empleado de 140 mg/dl, de manera que podemos concluir que para nuestra población de gestantes es válido tal y como se está realizando en la actualidad.

En realidad, estos porcentajes serían así si a todas las gestantes cuya glucosa tras la SOG₅₀ < 140 mg/dl se les hubiera realizado la curva larga con SOG₁₀₀, cosa que

no se realizó. Este es un estudio retrospectivo en el que los datos fueron obtenidos a posteriori sin modificar el manejo habitual de las gestantes en nuestro hospital. Si se presupone que por debajo de este cutoff ninguna gestante habría desarrollado DMG y con la prevalencia que acabamos de describir para nuestra población, el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) calculados serían de un 23,3% y un 100%, respectivamente. Ello sería muy importante ya que con sólo una paciente que no se diagnostique o se realice el diagnóstico tardíamente se puede poner en riesgo 2 vidas.

Análogamente, para la curva larga de SOG₁₀₀ obtuvimos como mejores puntos de corte los siguientes valores: Glucosa basal 88 mg/dl, a la hora 180 mg/dl, a las 2 horas 154 mg/dl y a las 3 horas 134 mg/dl. Utilizando estos nuevos puntos de corte propuestos la prevalencia tanto de ITG como de DMG se incrementaría en casi un 3% respectivamente. Existen varios estudios que también reflejan diferencias en estos puntos de corte en base a la población de estudio, tanto para la curva con SOG₅₀ como para la SOG₁₀₀ (213-215). Habría que valorar los pros y contras de la utilización de estos nuevos puntos de corte. De hecho el GEDE recomienda seguir utilizando en nuestro país el protocolo de la NDDG tras demostrar que bajar los puntos de corte para considerar normales los resultados obtenidos en la curva de glucemia como propuso la ADA no conllevaba ningún beneficio y si mayores inconvenientes para nuestra población (216).

En la población española, se desarrolló un estudio cuyo objetivo fue analizar el impacto potencial que podría tener la adopción de los criterios de la ADA (Carpenter y Coustan) en cuanto a los puntos de corte de SOG₁₀₀ para el diagnóstico de la DMG y los efectos sobre la prevalencia de ésta y la morbilidad perinatal en la población española (27). Dicho estudio prospectivo fue realizado en 16 hospitales de Servicio Nacional de Salud en 2002 y en él se analizaron todas las mujeres con gestaciones únicas y sin un diagnóstico previo de DMG. A éstas se les realizó un test de screening con 50 gramos de glucosa y aquellas con una glucemia en plasma venoso mayor o igual a 140 mg/dl fueron seleccionadas para llevar a cabo un test de sobrecarga oral de glucosa con 100 g. Se definieron cuatro grupos: las que no eran diabéticas para ninguno de los criterios, aquellas con test de screening positivo pero curva negativa, aquellas que eran diabéticas para los criterios de la ADA, pero no para los de NDDG y

aquellas diabéticas para NDDG (las cuales recibieron los cuidados habituales de las gestantes diabéticas). Se analizaron dos variables resultado primarias, macrosomía y cesáreas y varias secundarias: grande para la edad gestacional (GEG), parto pretérmino, hipertensión inducida por el embarazo (HIE), Apgar <5 en minuto 1 y 5, malformaciones fetales y muerte perinatal. En dicho estudio se observó que la adopción de los criterios de CC, supondría un incremento relativo en la prevalencia de la DG del 31,8%. Sin embargo, el riesgo de cesárea o macrosomía en dicho grupo no era significativamente distinto. Así, se concluyó que en la población española la aplicación de los nuevos criterios diagnósticos no mostraban beneficios en términos de incidencia de macrosomía, cesáreas o muerte perinatal. Por tanto, la recomendación actual del Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) fue la de mantener los criterios del National Diabetes Data Group.

Como discusión final simplemente decir que existe una gran controversia entre los expertos sobre cuál es el método de cribado y diagnóstico de DMG más adecuado. La preocupación existente entre los investigadores que trabajan en este tema por simplificar el cribado y el diagnóstico de esta enfermedad queda reflejada por los continuos cambios, las diferentes propuestas de los grupos de trabajo especializados y las diferentes sociedades científicas expuestas en la introducción de esta investigación.

Según nuestro estudio, podemos afirmar que la detección temprana de DMG no es sencilla. Requiere de un diagnóstico oportuno, un control metabólico de la embarazada durante la gestación y la identificación y control de los factores de riesgo asociados. Sin embargo, según nuestros resultados podemos afirmar que los valores de glucosa basal en el primer trimestre, β -hCG y ácido úrico, determinados en la analítica de control que se realiza en el primer trimestre de forma rutinaria, junto con la edad de la gestante, tiene utilidad como valor predictivo en el posterior desarrollo de DMG. Este hallazgo debería ser probado en muestras de mayor tamaño y aplicado a las distintas poblaciones y, si se repite y confirma, tendría importantes implicaciones terapéuticas a la hora de establecer el diagnóstico y tratamiento precoz de la DMG, con el objetivo de prevenir la morbimortalidad asociada.

Somos conscientes de las limitaciones de nuestro estudio. La principal limitación se debe al diseño observacional retrospectivo basado en los registros informáticos de laboratorio y de la historia clínica y, por tanto, con un enfoque pragmático. Por otro lado, la necesidad de excluir 721 gestantes por no disponer de determinaciones de datos bioquímicos, datos de cribado combinado o resultados de test de O'Sullivan ha podido reducir la potencia del estudio y la precisión de las medidas.

Las investigaciones futuras deberían ir encaminadas a la aplicación de estrategias preventivas en la población. Mientras tanto, todas las mujeres con DMG deben involucrarse en conductas de tipo preventivo, como una mayor actividad física, una alimentación sana, y el mantenimiento de un peso corporal normal (217).

CONCLUSIONES

1. De todos los parámetros seleccionados en el estudio como posibles predictores de DMG en el primer trimestre de embarazo, hemos encontrado que hay una influencia de la edad materna y de las concentraciones en el primer trimestre gestacional de glucosa, β -hCG y ácido úrico.
2. La tendencia de retrasar el momento de maternidad conlleva a un mayor número de casos de DMG, y así la prevalencia de la DMG para ≥ 35 años se eleva a un 9,5 %. Demostramos que una edad materna ≥ 35 años aumenta casi en 2 el riesgo de DMG posterior.
3. Valores de glucosa basal en el primer trimestre del embarazo iguales o superiores a 83 mg/dl casi triplican el riesgo de padecer posteriormente DMG.
4. Concentraciones de β -hCG en el primer trimestre inferiores a 32,8 mUI/ml duplican el riesgo de padecer DMG.
5. Valores de ácido úrico en el primer trimestre del embarazo iguales o superiores a 2,9 mg/dl incrementan en más del doble el riesgo de desarrollar DMG posteriormente.
6. La prevalencia de DMG en las gestantes que se atienden en el Área V del Principado de Asturias es del 6,9%.
7. Hemos establecido unos valores de referencia propios en gestantes para diversos marcadores bioquímicos y hormonas placentarias.

8. Confirmamos la adecuación de 139 mg/dl como punto de corte en para el test de O'Sullivan, y describimos que en nuestra población esta prueba tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 75,8% en el diagnóstico de DMG.

9. Los mejores puntos de corte en la SOG₁₀₀ calculados para nuestra población fueron glucosa basal 88 mg/dl, glucosa 1h 180 mg/dl, glucosa 2h 154 mg/dl y glucosa 3h 134 mg/dl.

Según los datos obtenidos, si utilizamos estos valores en vez de los cutoff de la ADA incrementaríamos la detección de ITG y DMG en casi un 3%. Este cambio en los puntos de corte redundaría en un mayor seguimiento, menos complicaciones obstétricas y menor morbi-mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36:11-66.
2. Duncan JM. On puerperal diabetes. *Trans Obstet Soc Lond* 1882; 24: 256-85.
3. Jackson WP. Studies in pre-diabetes. *Br Med J* 1952; 3: 690-6.
4. Carrington ER, Shuman CR, Reardon HS. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1957; 9: 664-9.
5. Metzger BE. The Organizing Committee. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991; 40: 197-201.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 406-16.
7. Metzger BE. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-82.
8. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1165-71.
9. Omori Y, Jovanovic L. Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2592-3.
10. Bartha JL, Martinez Del Fresno P, Comino Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 346-50.
11. Maegawa Y, Sugiyama T, Kusaka H, Mitao M, Toyoda N. Screening tests for gestational diabetes in Japan in the 1st and 2nd trimester of pregnancy. *Diabetes Res ClinPract* 2003; 62: 47-53.
12. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25: 5-20.
13. Shaat N, Groop L. Genetics of gestational diabetes mellitus. *Current Medicinal Chemistry* 2007; 14: 569-83.
14. Abell DA, Beischer NA. Evaluation of the three-hour oral glucose tolerance test in detection of significant hyperglycemia and hypoglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 1973; 24: 874-80.
15. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow R. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 895-900.

16. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 1993; 269: 609-15.
17. Dooley SL, Metzger BE, Cho NH. Gestational diabetes mellitus: influence of race on disease prevalence and perinatal outcomes in a U.S. population. *Diabetes* 1991; 40: 25-9.
18. Sacks DA, Abu-Fadil S, Karten GJ, Forsythe AB, Hackett JR. Screening for gestational diabetes with the one-hour 50 g glucose test. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 89-93.
19. Berkowitz GS, Roman SH, Lapinski RH, Alvarez M. Maternal characteristics, neonatal outcome, and the time of diagnosis of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 976-82.
20. Murphy NJ, Bulkow LR, Schraer CD, Lanier AP. Prevalence of diabetes mellitus in pregnancy among Yup'ik Eskimos, 1987-1988. *Diabetes Care* 1993; 16: 315-7.
21. Nahum GG, Huffaker BJ. Correlation between first- and early third-trimester glucose screening test results. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 709-13.
22. Mestman JH. Outcome of diabetes screening in pregnancy and perinatal morbidity in infants of mothers with mild impairment in glucose tolerance. *Diabetes Care* 1980; 3: 447-52.
23. Benjamin E, Winters D, Mayfield J, Gohdes D. Diabetes in pregnancy in Zuni Indian women: Prevalence and subsequent development of clinical diabetes after gestational diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 1231-5.
24. Jimenez Moleon JJ, Bueno Cavanillas A, Luna Del Castillo JD, Garcia Martin M, Lardelli Claret P, Galvez Vargas R. Prevalence of gestational diabetes mellitus: variations related to screening strategy used. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 831-7.
25. Diez JJ, Grande C, Pallardo LF, de la Morena ML, Ibars MT. Detection of gestational diabetes with the 50-gram glucose test: prevalence and relationship with to factors. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 41-5.
26. Ricart W, Bach C, Fernandez Real JM, Biarnes J, Sabria J. Impact of a selective screening for gestational diabetes in a Spanish population. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 331-3.
27. Ricart W, Lopez J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N et al. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia* 2005; 48: 1135-41.
28. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997; 278: 1078-83.

29. 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: 409.e1-7.
30. Zhang S, Folsom AR, Flack JM, Liu K. Body fat distribution before pregnancy and gestational diabetes: findings from coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *BMJ* 1995; 311: 1139-40.
31. Hillier TA, Pedula KL, Vesco KK, Schmidt MM, Mullen JA, LeBlanc ES et al. Excess gestational weight gain: modifying fetal macrosomia risk associated with maternal glucose. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1007-14.
32. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study: Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto. *QJM* 2001; 94: 347-56.
33. Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Radesky JS, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of physical activity and inactivity before and during pregnancy with glucose tolerance. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1200-7.
34. Hunt KJ, Schuller KL. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34: 173-99.
35. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 525-38.
36. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2: B9-13.
37. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes?. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 576.e1-6.
38. Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC, Papadimas I. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *FertilSteril* 2009; 92: 667-77.
39. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *FertilSteril* 2002; 77: 520-5.
40. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo. *Av Diabetol* 2006;22:73-87.

41. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 869-73.
42. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 146-56.
43. Metzger BE, Coustan DM. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998; 21: B161-7.
44. Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Maternal carbohydrate metabolism and its relationship to fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1464-70.
45. Wood SL, Sauve R, Ross S, Brant R, Love EJ. Prediabetes and perinatal mortality. *Diabetes Care* 2000; 23: 1752-4.
46. Kuhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991; 40 (Suppl 2): 18-24.
47. Giorlandino C. L'accrescimento Fetale: Basi Razionali e Dati Biometrici. CIC Edizioni Internazionali, Roma 1992.
48. Ryan EA. Hormones and insulin resistance during pregnancy. *Lancet* 2003; 362: 1777-8.
49. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Preston L, Qiao L, Friedman JE. Down regulated IRS-1 and PPAR-g in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: 522-33.
50. Sugden MC, Greenwood GK, Smith N, Holness MJ. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activation during pregnancy attenuates glucose-stimulated insulin hypersecretion in vivo by increasing insulin sensitivity, without impairing pregnancy-induced increases in beta-cell glucose sensing and responsiveness. *Endocrinology* 2003; 144: 146-53.
51. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE et al. TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002; 51: 2207-13.
52. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
53. Winzer C, Wagner O, Festa A, Schneider B, Roden M, Bancher-Todesca D et al. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 1721-7.

54. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T, Catalano P. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1807-14.
55. Puavilai G, Dorbny EC, Domont LA, Baumann G. Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 247-53.
56. Damm P, Handberg A, Kuhl C, Beck-Nielsen H, Mølsted-Pedersen L. Insulin receptor binding and tyrosine kinase in skeletal muscle from normal pregnant women and women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 251-9.
57. White MF, Shoelson SE, Keutmann H, Kahn CR. A cascade of tyrosine autophosphorylation in the β -subunit activates the insulin receptor. *J Biol Chem* 1988; 263: 2969-80.
58. Wilden PA, Siddel K, Haring H, Backer JM, White MF, Kahn CR. The role of insulin receptor kinase domain autophosphorylation in receptor-mediated activities. Analysis with insulin and anti-receptor antibodies. *J Biol Chem* 1992; 267: 13719-27.
59. White MF, Kahn CR. The insulin signaling system. *J Biol Chem* 1994; 269: 1-4.
60. Caro JF, Sinha MK, Raju SM, Ittoop O, Pories WJ, Flickinger EG et al. Insulin receptor kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without non-insulin dependent diabetes. *J Clin Invest* 1987; 79: 1330-7.
61. Nolan JJ, Freidenberg G, Henry R, Reichart D, Olefsky JM. Role of human skeletal muscle insulin receptor kinase in the in vivo insulin resistance of non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 471-7.
62. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ruyter I, Smith S, Youngren J et al. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes* 2000; 49: 603-10.
63. Ryan EA, Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985; 34: 380-9.
64. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.
65. Dang K, Homko C, Reece EA. Factors associated with fetal macrosomia in offspring of gestational diabetic women. *J Matern Fetal Med* 2000; 9: 114-7.
66. Coustan DR, Imarah J. Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 836-42.

67. Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG. Diabetes in women: adolescence, pregnancy, and menopause, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
68. Pettitt DJ, Bennett PH, Saad MF, Charles MA, Nelson RG, Knowler WC. Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women: long-term effects on offspring. *Diabetes* 1991; 40: 126-30.
69. Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104: S25-6.
70. Dabalkea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2007; 30: S169-74.
71. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477-86.
72. ACOG Practice Bulletin No.22: Fetal Macrosomia. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington DC 2000.
73. O'Sullivan JB. Subsequent morbidity among gestational diabetic women. Sutherland HW and Stowers JM, eds. *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*. New York: Churchill Livingstone; 1984. p 174-80.
74. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 751-6.
75. Coustan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS, Carr SR. Gestational diabetes: predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 113-44.
76. 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.
77. Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatol* 1985; 2: 7-9.
78. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-85.
79. Namak S, Lord RW Jr, Zolotor AJ, Kramer R. Clinical inquiries: which women should we screen for gestational diabetes mellitus?. *J FamPract.* 2010; 59: 467-8.
80. Rodríguez Bújez A, Román A, Baraguer C, Agüera J, Cabeza P, Calvo A. Diabetes gestacional: aplicación de distintos métodos de cribado. *Ginecología y Obstetricia Clínica* 2005; 6: 83-8.

81. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1591-6.
82. Davey RX, Hamblin PS. Selective versus universal screening for gestational diabetes mellitus: an evaluation of predictive risk factors. *Med J Aust* 2001; 174: 118-21.
83. Jensen DM, Mølsted-Pedersen L, Beck-Nielsen H, Westergaard JG, Ovesen P, Damm P. Screening for gestational diabetes mellitus by a model based on risk indicators: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1383-8.
84. Hieronimus S, Le Meaux JP. Relevance of gestational diabetes mellitus screening and comparison of selective with universal strategies. *Diabetes Metabolism* 2010; 36: 575-86.
85. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 380-92.
86. Whitelaw BC, Gayle C. Gestational diabetes. *Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine* 2011; 21: 41-6.
87. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 557-61.
88. Griffi ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge Jy colaboradores. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med* 2000; 17: 26-32.
89. Idris N, Hatikah C, Murizah M, Rushdan M. Universal versus selective screening for detection of gestational diabetes mellitus in a malaysian population. *Malays Fam Physician* 2009; 4: 83-7.
90. Lavin JP, Barden TP, Miodovnik M. Clinical experience with a screening program for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 491-4.
91. Dacus JV, Muram D, Moore WH Jr, Phipps P. Prenatal glucose screening. *J Reprod Med* 1991, 36: 279-82.
92. O'Sullivan JB. Diabetes Mellitus after GDM. *Diabetes* 1991; 40: 131-5.
93. O'Sullivan JB, Kantor N. Variability of blood sugar levels with an automated method. *Public Health Rep* 1963; 78:1023-9.
94. Mager M, Farese G. What is "true" blood glucose? A comparison of three procedures. *Am J Clin Pathol* 1965; 44: 104-8.
95. Burrin JM, Alberti KG. What is blood glucose: Can it be measured? *Diabet Med* 1990; 7: 199-206.

96. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768-73.
97. Corcoy R, Lumbreras B, Bartha J, Ricart W. Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son válidos en nuestro medio?. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57: 277-80.
98. Paglia MJ, Coustan DR. Gestational diabetes: evolving diagnostic criteria. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23: 72-5.
99. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2010. *Diabetes Care* 2010; 33: S11- 61.
100. 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.
101. Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 336: 714-7.
102. Karagiannis T, Bekiari E, Manolopoulos K, Paletas K, Tsapas A. Gestational diabetes mellitus: why screen and how to diagnose. *Hippokratia* 2010; 14: 151-4.
103. Leary J, Pettitt DJ, Jovanovic L. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 673-85.
104. Basevi V, Di Mario S, Morciano C, Nonino F, Magrini N. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34:e53.
105. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of diabetes mellitus during pregnancy. ACOG Technical Bulletin #92, 1986. Washington, DC.
106. American Diabetes Association: Position statement-gestational diabetes. *Diabetes Care* 1986; 9: 430-31.
107. Landon MB. The NICHD maternal and fetal medicine unit (MFMU) network gestational diabetes mellitus trial: can we use the results as the basis for changing current screening approaches?. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 210-3.
108. 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.
109. Langer O, Miodovnik M, Reece EA, Rosenn BM. Summary statement of the DPSG-NA organizing committee. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 239.
110. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c1395.

111. 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: S251-60.
112. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Nutritional management of the obese gestational diabetic pregnant woman. *J Am Coll Nutr* 1992; 11: 246-50.
113. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Dietary manipulation as a primary treatment strategy for pregnancies complicated by diabetes. *J Am Coll Nutr* 1990; 9: 320-5.
114. Peterson CM, Jovanovic-Peterson L. Percentage of carbohydrate and glycemic response to breakfast, lunch, and dinner in women with gestational diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 172-4.
115. Jovanovic L. American Diabetes Association's Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: summary and discussion. Therapeutic interventions. *Diabetes Care* 1998; 21: B131-7.
116. Buchanan TA, Kjos SL, Schafer U, Peters RK, Xiang A, Byrne J et al. Utility of fetal measurements in the management of gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* 1998; 21: B99-106.
117. Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, Faden D, Mion E, Taricco E et al. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab* 2004; 30: 237-44.
118. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134-8.
119. Gilbert CJ, Koren G. Safety of metformin use during the first trimester. *Can Fam Physician* 2005; 51: 1070-3.
120. Arteaga J. Diabetes gestacional. Parra M, Müller E, Editores. *Obstetricia integral siglo XXI*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2009. p. 163-175.
121. Kim C. Managing women with gestational diabetes mellitus in the postnatal period. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 20-25.
122. Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 435: postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1419-21.
123. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 223-36.
124. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L. Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. *J Biol Chem* 1993; 268: 12243-6.

125. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3149-53.
126. Qin QP, Kokkala S, Lund J, Tamm N, Voipio-Pulkki LM, Pettersson K. Molecular distinction of circulating pregnancy-associated plasma protein A in myocardial infarction and pregnancy. *Clin Chem* 2005; 51: 75-83.
127. Folkersen J, Grudzinskas JG, Hindersson P, Teisner B, Westergaard JG. Pregnancy-associated plasma protein-A: circulating levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 910-4.
128. Boldt HB, Conover CA. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): a local regulator of IGF bioavailability through cleavage of IGFBPs. *Growth Horm IGF Res* 2007; 17: 10-8.
129. Hourvitz A, Widger AE, Filho FL, Chang RJ, Adashi EY, Erickson GF. Pregnancy-associated Plasma Protein-A Gene Expression in Human ovaries is restricted to healthy follicles and corporalutea. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4916-20.
130. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341: 461-7.
131. Brizot ML, Hyett JA, Mckie AT, Bersinger NA, Farzaneh F, Nicolaidis KH. Gene expression of human pregnancy-associated plasma protein-A in placenta from trisomic pregnancies. *Placenta* 1996; 17: 33-6.
132. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1762-7.
133. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaidis KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 23-33.
134. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early-pregnancy origins of low birth weight. *Nature* 2002; 417: 916.
135. Zakiyanov O, Kalousová M, Kratochvilová M, Kríha V, Zima T, Tesar V. Determinants of circulating matrix metalloproteinase-2 and pregnancy-associated plasma protein-A in patients with chronic kidney disease. *Clin Lab* 2012; 58: 471-80.
136. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein A as a Marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1022-9.

137. Von Haehling S, Doehner W, Jankowska EA, Ponikowski P, Stellos K, Puntmann VO et al. Value of serum pregnancy-associated plasma protein A for predicting cardiovascular events among patients presenting with cardiac chest pain. *CMAJ* 2013; 18: E295-303.
138. Lund J, Qin QP, Ilva T, Pettersson K, Voipio-Pulkki LM, Porela P et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation* 2003; 108: 1924-6.
139. Mjelva OR, Brügger-Andersen T, Pönitz V, Grundt H, Kontny F, Staines H et al. Long-term prognostic utility of PAPP-A and calprotectin in suspected acute coronary syndrome. *Scand Cardiovasc J* 2013; 47: 88-97.
140. Zhang Z, Dai H, Yu Y, Yang J, Chen J, Wu L. Elevated pregnancy-associated plasma protein A predicts myocardial dysfunction and death in severe sepsis. *Ann Clin Biochem* 2014; 51: 22-9.
141. Dvorkin MA, Cardinali DP, Lermoli RH. Best& Taylor Bases fisiológicas de la práctica médica. 14 ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2010
142. Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 8.
143. Laphorn AJ, Harris DC, Littlejohn A, Lustbader JW, Canfield RE, Machin KJ et al. Crystal structure of human chorionic gonadotropin. *Nature* 1994; 369: 455-61.
144. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010; 8: 102.
145. Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 769-84.
146. Fernández Suárez A, Martínez Peinado A, Gaspar MJ, Filella X, Molina R, Ballesta AM. Comisión de Marcadores biológicos del Cáncer. Marcadores tumorales serológicos. *Química Clínica* 2007; 26: 77-85.
147. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem*. 2008; 54: e11-79.
148. Lamb E, Newman DJ, Price CP. Kidney function tests. Burtis CA Ashwood ER Bruns DE eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics* 4th ed. 2006:p. 797-835. Elsevier Saunders St. Louis (MO).
149. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006; 113: 369-78.

150. Kypros H, Nicolaides Orlando Falcón. La ecografía de las 11-13 +6 semanas. Fetal Medicine Foundation: Londres; 2004.
151. Souka A, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancies in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 9-17.
152. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 313-21.
153. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304: 867-9.
154. Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 391-400.
155. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RJM, Nicolaides KH. Increase nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 242-6.
156. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 1665-7.
157. Sattar N, Wannamethee SG, Forouhi NG. Novel biochemical risk factors for type 2 diabetes: pathogenic insights or prediction possibilities?. *Diabetologia* 2008; 51: 926-40.
158. Enquobahrie DA, Williams MA, Qiu C, Luthy DA. Early pregnancy lipid concentrations and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70: 134-42.
159. Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 407-11.
160. Wolf M, Sandler L, Hsu K, Vossen-Smirnakis K, Ecker JL, Thadhani R. First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 819-24.
161. Queenan JT, Hobbins JC, Spong CY. Appendix B: Laboratory Values in Normal Pregnancy. Cunningham FG, eds. *Protocols for High-Risk Pregnancies: An Evidence-Based Approach, Fifth Edition*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. p 587-95.
162. Weijers RN, Bekedam DJ, Oosting H. The prevalence of type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus in an inner city multi-ethnic population. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 693-9.

163. Murgia C, Berria R, Minerba L, Mallocci B, Daniele C, Zedda P et al. Gestational diabetes mellitus in Sardinia: results from an early, universal screening procedure. *Diabetes Care* 2006; 29: 1713-14.
164. Ferrara A, Hedderon MM, Quesenberry CP, Selby JV. Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care* 2002; 25: 1625-30.
165. Silva JK, Kaholokula JK, Ratner R, Mau M. Ethnic differences in perinatal outcome of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29: 2058-63.
166. Gorgojo Martínez JJ, Almodóvar Ruiz F, López Hernández E, Donnay Candyl S. Incidencia de la diabetes mellitus gestacional según distintos criterios diagnósticos en la zona suroeste de Madrid. Influencia del diagnóstico sobre los parámetros materno-fetales. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 136-41.
167. Chico A, Lopez-Rodo V, Rodriguez-Vaca D, Novials A. Features and outcome of pregnancies complicated by impaired glucose tolerance and gestational diabetes diagnosed using different criteria in a Spanish population. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68: 141-46.
168. Nazer H J, Cifuentes O L, Aguila R A, Ureta L P, Bello P MP et al. Edad materna y malformaciones congénitas. Un registro de 35 años 1970-2005. *Rev Med Chil* 2007; 135: 1463-9.
169. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data from 2007. National Center for Health Statistics. *Natl Vital Stat Rep* 2009; 57: 1-23.
170. Goday A, Serrano-Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 306-15.
171. Rubio MA, Gómez de la Cámara A, Del Campo J, Jurado C, de Dios J, Gómez-Gerique JA et al. Prevalencia de obesidad en España tras 14 años de seguimiento de la cohorte DRECE. *Endocr Nutr* 2006; 53: 86.
172. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1175-82.
173. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto. QJM* 2001; 94: 347-56.
174. Castro LC, Avina RL. Maternal obesity and pregnancy outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 601-6.
175. Catalano PM. Obesity and pregnancy the propagation of a viscous cycle? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3505-6.

176. Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: S1242-8.
177. Kieffer EC. Maternal obesity and glucose intolerance during pregnancy among Mexican-Americans. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14: 14-9.
178. Crane SS, Wojtowycz MA, Dye TD, Aubry RH, Artal R. Association between pre-pregnancy obesity and the risk of cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 213-6.
179. Watkins ML, Botto LD. Maternal prepregnancy weight and congenital heart defects in offspring. *Epidemiology* 2001; 12: 439-46.
180. Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Rothman KJ, Milunsky A. A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. *Epidemiology* 2000; 11: 689-94.
181. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003; 111: 1152-8.
182. Galtier F, Raingeard I, Renard E, Boulot P, Bringer J. Optimizing the outcome of pregnancy in obese women: from pregestational to long-term management. *Diabetes Metab* 2008; 34: 19-25.
183. Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, Laneri M, Quarleri L, Scudeller L et al. Gestational diabetes mellitus: including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100: 340-7.
184. Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Kebapcilar AG, Torun AN, Ozcimen E, Turkoglu S. Can first-trimester screening program detect women at high risk for gestational diabetes mellitus?. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29: 137-40.
185. Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free b human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000; 107: 1265-70.
186. Pedersen JF, Sorensen S, Ruge S. Human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein A in first trimester and subsequent fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 505-8.
187. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn* 2003; 23: 990-6.
188. Gurram P, Benn P, Grady J, Prabulos AM and Campbell W. First Trimester Aneuploidy Screening Markers in Women with Pre-Gestational Diabetes Mellitus. *J. Clin. Med.* 2014; 3: 480-90.

189. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaidis KH. First trimester maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG* 2012; 119: 410-6.
190. Serlin DC, Lash RW. Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 2009; 80: 57-62.
191. Spencer K, Cicero S, Atzei A, Otigbah C, Nicolaidis KH. The influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn*. 2005; 25: 927-9.
192. Spencer K, Cowans NJ, Spencer CE, Achillea N. A re-evaluation of the influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn*. 2010; 30: 937-40.
193. Madsen HN, Ekelund CK, Tørring N, Ovesen PG, Friis-Hansen L, Ringholm L et al. Impact of type 1 diabetes and glycemic control on fetal aneuploidy biochemical markers. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012; 91: 57-61.
194. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *BMJ* 1973; 1: 449-51.
195. Boyle JA, Campbell S, Duncan AM, Greig WR, Buchanan WW. Serum uric acid levels in normal pregnancy with observations on the renal excretion of urate in pregnancy. *J Clin Pathol* 1966; 19: 501-3.
196. Carter J, Child A. Serum uric acid levels in normal pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1989; 29: 313-4.
197. Nwagha UI, Ejezie FE, Iyare EE. Evaluation of serum uric acid levels in normal pregnant Nigerian women. *Niger J Clin Pract* 2009; 12: 83-6.
198. Dunlop W, Davison JM. The effect of normal pregnancy upon the renal handling of uric acid. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 13-21.
199. Borges RL, Ribeiro AB, Zanella MT, Batista MC. Uric acid as a factor in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 113-9.
200. Wolak T, Sergienko R, Wiznitzer A, Paran E, Sheiner E. High uric acid level during the first 20 weeks of pregnancy is associated with higher risk for gestational diabetes mellitus and mild preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012; 31: 307-15.
201. Erdoğan S, Ozdemir O, Doğan HO, Sezer S, Atalay CR, Meriç F et al. Liver enzymes, mean platelet volume, and red cell distribution width in gestational diabetes. *Turk J Med Sci* 2014; 44: 121-5.

202. Tan PC, Aziz AZ, Ismail IS, Omar SZ. Gamma-glutamyltransferase, alanine transaminase and aspartate transaminase levels and the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2012; 45: 1192-6.
203. Jacobsson B, Ladfords L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 727-33.
204. Usta IM, Nassar AH. Advanced maternal age. Part I: obstetric complications. *Am J Perinatol* 2008; 25: 521-34.
205. Joseph KS, Allen AC, Dodds L, Turner LA, Scott H, Liston R. The perinatal effects of delayed childbearing. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1410-8.
206. Stangenberg M, Persson B, Nordlander E. Random capillary blood glucose and conventional selection criteria for glucose tolerance testing during pregnancy. *Diabetes Res* 1985; 2: 29-33.
207. Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslender R. First trimester fasting hyperglycemia as a predictor for the development of gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 152: 163-7.
208. Mohamed EL-Gharib, Amal Elsayed Mahfouz, Morad A Morad, Manal Abdelraouf Faraha. Prediction of Gestational Diabetes by Measuring First Trimester Maternal Serum Uric Acid Concentration. *Journal of Basic and Clinical Reproductive Sciences* 2013; 2:27.
209. Aparna Kappaganthu, Jyoti Sachan, G. Shailaja. Hyperuricemia in Early Pregnancy A Marker for Gestational Diabetes Mellitus. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* 2014; 13: 51-4.
210. Rasika C, Samal S, Ghose S. Association of Elevated first Trimester Serum Uric Acid Levels with Development of GDM. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8: OC 01-5.
211. Laughon SK, Catov J, Provins T, Roberts JM, Gandley RE. Elevated first-trimester uric acid concentrations are associated with the development of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 402.e1-5.
212. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Aktary WM, et al. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2012; 210: 1-327.
213. Punthumapol C, Tekasakul P. 50 grams glucose challenge test for screening of gestational diabetes mellitus in each trimester in potential diabetic pregnancy. *J Med Assoc Thai* 2008; 91: 787-93.
214. Vitoratos N, Salamalekis E, Bettas P, Kalabokis D, Chrisikopoulos A. Which is the threshold glucose value for further investigation in pregnancy? *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24: 171-3.

215. De Aguiar LG, De Matos HJ, Gomes MB. Could fasting plasma glucose be used for screening high risk outpatients for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24: 954-5.
216. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2001: gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24: S77-9.
217. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 415-9.

ANEXOS



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

GERENCIA ÁREA SANITARIA V

Visto el proyecto de investigación presentada por Dña. Ana Fernández Leivas, Farmacéutica Residente de 3º año de la especialidad de Análisis Clínicos del Hospital de Cabueñes, como Investigadora Principal del proyecto "PREDICCIÓN BIOQUÍMICA DE LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL Y COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS EN EL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO".

El proyecto utilizará datos clínicos y analíticos de este hospital del año 2012 garantizando en todo momento la confidencialidad y la custodia de los mismos, habiendo sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias con fecha 15 de marzo de 2013.

Por todo ello, se AUTORIZA la realización del proyecto.

Gijón a 19 de marzo de 2013.

DIRECTOR DE ASISTENCIA SANITARIA
Y SALUD PÚBLICA DEL ÁREA SANITARIA V

Fdo.: Dr. José Ramón Arduro González

PRESIDENTE COMISIÓN INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DE CABUEÑES

Fdo.: Dr. Manuel Javier Vallina-Victorero Vázquez



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Comité Ético de Investigación Clínica
Regional del Principado de Asturias
C/ Celestino Villamil s/n
33006.-Oviedo
Tfno: 985.10.79.27/985.10.80.28
Fax: 985.10.87.11
e-mail: ceicr_asturias@hca.es

Área Sanitaria

Oviedo, 15 de Marzo de 2013

El Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación nº 39/2013, titulado: "PREDICCIÓN BIOQUÍMICA DE LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL Y COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS EN EL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO". Investigadora Principal D^a. Ana Fernández Leivas, Farmacéutica Residente de 3º año del Hospital de Cabueñes. Tesis Doctoral.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: Eduardo Arnáez Moral
Secretario del Comité Ético de Investigación
Clínica Regional del Principado de Asturias

Tesis Doctoral: Estudio de marcadores bioquímicos del primer trimestre en el diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional.