

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**EVALUACIÓN DEL INDICE OBTENIDO DEL COCIENTE
FRUCTOSAMINA/PROTEÍNAS TOTALES Y GLUCEMIA PARA EL
TAMIZAJE Y/O DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL**

Informe de Tesis

Presentado por

LAURA ELISA BARRAGÁN OROZCO

Previo a optar al título de

QUÍMICA BIÓLOGA

Guatemala, abril de 2005

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

JUNTA DIRECTIVA

DECANO	M. Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán
SECRETARIA	Licda. Jannette Sandoval Madrid de Cardona
VOCAL I	Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo
VOCAL II	Licda. Liliana Vides de Urizar
VOCAL III	Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez
VOCAL IV	Br. Roberto José Garnica Marroquín
VOCAL V	Br. Rodrigo José Vargas Rosales

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia y a la Escuela de Química Biológica, por ser la casa de estudios donde adquirí los conocimientos que marcaran mi futuro profesional.

A mis asesoras: Licda. Alba Marina Valdés de García y Licda. María del Carmen García de Rodríguez, por dirigir y guiar este trabajo, con sus consejos.

Al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, a su personal y autoridades, por permitir la realización del presente trabajo en las instalaciones del Hospital de Gineco Obstetricia. A médicos ginecólogos y médicos residentes de ginecología de la consulta externa que colaboraron en la captación de pacientes incluidas en este estudio y al personal del Laboratorio Clínico en especial a Maritza García.

A las pacientes que participaron en este estudio por su disponibilidad y confianza.

Al Centro de Diagnóstico Tecni Scan, por permitir la utilización de las instalaciones de Laboratorio Clínico para el procesamiento de las muestras, en especial: Licda. María Teresa Meneses y Licda. Katherine Alvarado.

Al Laboratorio Clínico Popular, en especial a Licda. Rosa María de Menéndez y Licda. María Isabel de Muñoz por sus enseñanzas, consejos, paciencia y apoyo.

A mis revisoras: Licda. Rosario Hernández y Licda. Amanda Gálvez por sus acertadas contribuciones y consejos durante la revisión de esta tesis.

Al Lic. Milton Baldizón por su valiosa colaboración.

Y a todas las personas que hicieron posible la realización de este trabajo.

ACTO QUE DEDICO

Dedico este acto de graduación a DIOS como muestra de gratitud y agradecimiento, por ayudarme a alcanzar con su sabiduría esta y cada una de las metas que me he propuesto en la vida. Principalmente por haberme dado a mi madre quien sacrifico y dio lo mejor de si para brindarme las mejores oportunidades para forjar mi futuro. Agradezco a Dios por poner en mi camino a las personas indicadas en los momentos adecuados:

A mis abuelitos: Reynaldo (QEPD) y María Elisa quienes son mis segundos padres.

A mis tíos: Reynaldo y Francisco quienes me apoyaron moral y económicamente.

A mis tías: Julia, Tuty y Grace

A mis primas y primos a quienes considero mis hermanos especialmente: Marcela, Vivi, María Mercedes, Lolita y Marcos.

A Luis por estar conmigo incondicionalmente superando la barrera de la distancia, quien me ha dado su amor, y además ha sido mi compañero, amigo y hermano.

A mis amigas de siempre: Anna Violeta, Beatriz y Rosa.

A mis compañeras y amigas en especial: Alejandra, Marta, Carolina, Mary, Lilian y Lesbia.

A las personas que me abrieron las puertas de su hogar: Liseth de Rosales, Susana Argueta, familia Velásquez Orozco y en especial a la familia Grajeda Moreno.

INDICE

	Página
I. Resumen.....	03
II. Introducción.....	05
III. Antecedentes.....	07
A. Conceptos básicos.....	07
1. Carbohidratos.....	07
2. Glucosa.....	07
3. Insulina.....	08
a) Efecto de la insulina en el metabolismo de los carbohidratos.....	08
b) Control de la secreción de insulina.....	09
B. Diabetes Mellitus.....	10
1. Fisiopatología.....	10
a) Pérdida de glucosa por la orina.....	10
b) Efecto deshidratante de las cifras altas de glucosa sanguínea.....	10
c) Acidosis y coma en la diabetes.....	11
2. Clasificación de la OMS de la diabetes mellitus y otras intolerancias a la glucosa.....	12
C. Diabetes gestacional.....	14
1. Etiopatogenia.....	15
2. Frecuencia.....	15
3. Factores de riesgo.....	16
4. Diagnóstico.....	16
a) Prueba de rastreo o tamizaje o Test de O'Sullivan.....	16
b) Curva de tolerancia oral a la glucosa.....	17
c) Fructosamina.....	18
i. Principio de la medición de fructosamina.....	20
d) Coeficiente fructosamina/proteínas totales y glucemia del test O'Sullivan como tamizaje y/o diagnóstico de diabetes gestacional.....	20

5. Clasificación.....	22
6. Pronóstico.....	22
a) Efecto de la diabetes mellitus en la madre y el feto.....	22
i. Efecto sobre el feto.....	22
ii. Efecto sobre la madre.....	24
7. Tratamiento.....	25
a) Manejo prenatal de la diabética gestacional.....	25
i. Prescripción del plan de alimentación.....	25
ii. Insulinoterapia.....	26
D. Estudios realizados.....	27
IV. Justificación.....	29
V. Objetivos.....	30
VI. Hipótesis.....	31
VII. Materiales y Métodos.....	32
VIII. Resultados.....	41
IX. Discusión de resultados.....	45
X. Conclusiones.....	50
XI. Recomendaciones.....	51
XII. Referencias.....	52
XIII. Anexos.....	55

I. RESUMEN

La Diabetes Mellitus Gestacional (GDM) se diagnóstica convencionalmente por dos métodos que emplean sobrecargas de glucosa por vía oral. Siendo una de éstas, la prueba de tamizaje o Test de O'Sullivan (TS), que consiste en la determinación de glucemia pasada una hora de la administración de una sobrecarga de 50 gr. de glucosa por vía oral, si ésta resulta positiva se realiza la curva de tolerancia a la glucosa (OGTT) siendo éste el estándar de oro para el diagnóstico de GDM, y consiste en la administración de 100 gramos de glucosa por vía oral, con mediciones de glucemia basal, luego a la 1ª, 2ª y 3ª horas (1-3).

El objetivo de este estudio fue evaluar el índice **I** obtenido del cociente fructosamina/proteínas totales y glucemia, como una nueva alternativa para mejorar el tamizaje y/o diagnóstico de GDM, ya que el TS, que es utilizado convencionalmente como prueba de tamizaje, ha mostrado valores bajos de sensibilidad y especificidad en diversos estudios. El índice **I** se determina de forma semejante al TS, con la variante de que pasada una hora de la administración de 50 gramos de glucosa, se determinan los valores de glucemia, niveles séricos de fructosamina y proteínas totales. Los valores séricos determinados se introducen a la siguiente fórmula $I = \frac{\text{fructosamina (umol/L) 1ª hora}}{\text{proteínas totales (g/dl) 1ª hora}} \times \frac{\text{glucemia (mg/dl) 1ª hora}}{100}$ con lo que se determina el valor del índice **I** (1).

Se estudiaron 53 mujeres embarazadas con edad gestacional de 24 a 28 semanas, que asistían a las clínicas de control prenatal normal, mediano y alto riesgo de la consulta externa del Hospital de Gineco Obstetricia del IGGS, a quienes se les realizaron las siguientes pruebas: el índice **I**, el TS y la OGTT. Con los resultados obtenidos se determinó la concordancia entre las pruebas de tamizaje (índice **I** y TS) con los resultados obtenidos con la OGTT, utilizando el índice de concordancia kappa. Se confirmó que existe buena concordancia entre el índice **I** y la OGTT ya que el índice kappa fue de 0.65, el índice **I** cuenta con una sensibilidad máxima del 100%, así como una especificidad de 96.08%. La sensibilidad y especificidad del índice **I** encontrados en este estudio concuerdan con los datos reportados en estudios realizados por Perea y cols. (1).

En este estudio el índice **I** y el TS no fueron estadísticamente diferentes ya que obtuvieron exactamente las mismas características diagnósticas (índice de concordancia kappa, sensibilidad y especificidad) por lo que teniendo en cuenta el factor costo/beneficio, el TS supera al índice **I**, ya que el TS presenta los mismos beneficios a un menor costo. Tanto el índice **I** como el TS, son pruebas que representan menores inconvenientes para las pacientes, que la OGTT. Los resultados obtenidos con el TS no concuerdan con los obtenidos en otros estudios similares con poblaciones mayores, donde el TS ha mostrado porcentajes de sensibilidad y especificidad mas bajos que las obtenidas en este estudio (1).

Se encontró un 3.77% (2 pacientes positivas / 53 pacientes estudiadas) de población diabética, en el grupo de pacientes estudiadas, lo que concuerda con las estadísticas mundiales que muestran que la GDM se presenta en un 0.15% y un 4.95% de las mujeres embarazadas (1).

II. INTRODUCCION

La diabetes mellitus gestacional (GDM) es una de las alteraciones metabólicas más frecuentes que aparecen en el embarazo. Ocurre entre en un 0.15% y un 4.95% de las gestantes según estadísticas mundiales; sin embargo en Guatemala no se tiene una estadística establecida aún. La GDM se define como una intolerancia a los carbohidratos de severidad diversa que ocurre, o se detecta por primera vez en el embarazo actual, desapareciendo en el postparto en la mayoría de veces. Su diagnóstico es importante por las repercusiones diabéticas, ya que en algunos casos después del parto las mujeres pueden padecer diabetes mellitus. A diferencia de la diabetes de tipo 1, la diabetes gestacional no es causada por la carencia de insulina, sino por los efectos bloqueadores sobre la insulina producida por hormonas como estrógeno, cortisol y el lactógeno de la placenta humana, una condición referida como resistencia a la insulina (1).

Los bebés de las madres con diabetes gestacional son vulnerables a varios desequilibrios químicos, como los niveles séricos disminuidos de calcio y magnesio, pero en general, los dos problemas mayores con la diabetes gestacional son: la macrosomía y la hipoglucemia (1- 3).

En 1973 O'Sullivan propone un test de tamizaje, que consiste en administrar 50 gramos de glucosa por vía oral y la determinación de la glucemia pasada una hora. La 2ª y la 3ª International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus realizadas en 1985 y 1991 respectivamente, indican y recomiendan que dicho test debe realizarse entre las 24 y 28 semanas de gestación para descartar la diabetes mellitus gestacional y si este positivo se debe realizar la prueba de tolerancia a la glucosa (**OGTT**) (por sus siglas en ingles *Oral Glucose Tolerance Test*), considerado como estándar de oro para el diagnóstico definitivo de diabetes mellitus gestacional (1).

En los años 1999 y 2000 en Andalucía España, Perea y cols. realizaron un estudio para mejorar el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional, el cual tuvo como resultado el

hallazgo de un índice obtenido del cociente fructosamina proteínas totales y glucemia del test de O'Sullivan para el tamizaje y/o diagnóstico de diabetes gestacional (índice **I**) con valor de **49.0** que es considerado como punto de corte para diferenciar a la población afectada con diabetes mellitus gestacional. Un índice **I** mayor o igual a 49.0 indica la necesidad de realización de la curva de tolerancia de la glucosa, y un índice **I** menor de 49.0, indica la ausencia de diabetes mellitus gestacional. El índice **I** se calcula en base a las siguientes determinaciones séricas, glucemia, fructosamina y proteínas totales, las mediciones se realizan 1 hora después de haber ingerido una sobrecarga de glucosa de 50 gramos: $I = \frac{\text{fructosamina (umol/L)} \times \text{1ª hora}}{\text{proteínas totales (g/dl)} \times \text{1ª hora}} \times \frac{\text{glucemia (mg/dl)} \times \text{1ª hora}}{100}$ (1).

En el presente estudio se evaluó el índice **I** obtenido del cociente fructosamina, proteínas totales y glucemia para el tamizaje y/o diagnóstico de diabetes gestacional, comparando la concordancia de éste con la curva de tolerancia a la glucosa, para que la prueba pudiera ser implementada y utilizada en el futuro en nuestro país, ya que representa un proceso con muy pocos inconvenientes para la paciente, así también se evaluó la concordancia entre el test de O'Sullivan y la curva de tolerancia a la glucosa, buscando mejorar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de diabetes gestacional.

III. ANTECEDENTES

A. CONCEPTOS BASICOS:

1. Carbohidratos

Son moléculas formadas por carbono, hidrógeno y oxígeno, derivados aldehídicos o cetónicos de alcoholes superiores polivalentes. Su fórmula general es $C_nH_{2n}O_n$ o $(CH_2O)_n$ de donde deriva su nombre. En función al número de moléculas que los conforman los carbohidratos se clasifican en: monosacáridos (moléculas simples, una sola unidad de polihidroxialdehído o cétona), disacáridos (dos moléculas de monosacáridos), oligosacaridos (cadenas cortas formadas de tres a seis moléculas de monosacáridos), polisacáridos (más de veinte unidades de monosacaridos). Los monosacáridos son sólidos incoloros y cristalinos solubles en agua e insolubles en disolventes polares, la mayoría tienen sabor dulce (4-6).

La función principal de los carbohidratos en el metabolismo es servir como combustible que se utilice como fuente de energía para las actividades vitales. En este papel, los carbohidratos son utilizados por las células principalmente en forma de glucosa. Los tres monosacáridos principales que resultan de los procesos digestivos son glucosa, fructosa y galactosa. Tanto la fructosa como la galactosa son convertidos fácilmente en glucosa por el hígado (4-6).

2. Glucosa

Es un monosacárido simple, uno de los carbohidratos mas importantes. Esta presente en la naturaleza en forma de D-glucosa la cual recibe el nombre de dextrosa. Su fórmula es $C_6H_{12}O_6$ (4-6).

La glucosa es el carbohidrato principal que circula en sangre de mamíferos y sirve a los tejidos como el principal combustible metabólico (4).

Es un azúcar sencillo que se encuentra en ciertos alimentos, y constituye una fuente fundamental de energía presente en los líquidos corporales de mamíferos. Cuando se

ingiere o es producida por la hidrólisis digestiva de los disacáridos y los almidones, pasa a la sangre, procedente del intestino. El exceso de glucosa en la circulación normalmente se polimeriza y se almacena en el hígado y los músculos en forma de glucógeno, que a su vez es hidrolizado para producir glucosa que se libera a medida que va necesitándose (5).

3. Insulina

La insulina es una pequeña hormona proteica, con un peso molecular de 5808 Daltons en el caso de la especie humana. Esta compuesta por dos cadenas de aminoácidos, conectadas entre sí por enlaces disulfúricos. Cuando se separan ambas cadenas de aminoácidos, desaparece la actividad funcional de la molécula de insulina (7).

La insulina es secretada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas, cuando se secreta esta hormona hacia la sangre, circula casi por completo en forma libre; tiene una semidesintegración plasmática del orden de seis minutos, de modo que desaparece de la circulación en un plazo de 10 a 15 minutos. Esta rápida eliminación del plasma es importante porque es fundamental poder activar e inactivar rápidamente el sistema regulador constituido por esta hormona (7).

En 1922 Baring y Best aislaron la insulina por primera vez del páncreas, lo que cambió significativamente el pronóstico de los pacientes diabéticos graves que, de estar destinados a morir en un breve intervalo de tiempo, pasaron a vivir de manera casi normal. (7).

a) Efecto de la insulina en el metabolismo de los carbohidratos: Cuando la glucosa llega a la sangre desde el intestino, tras una comida rica en glúcidos, el aumento de glucosa en sangre provoca un aumento en la secreción de insulina y una disminución en la secreción de glucagón. La insulina estimula la captación inmediata, almacenamiento y uso de glucosa por casi todos los tejidos del organismo, en especial hígado, músculos y tejido adiposo (6, 7).

Además, la insulina, estimula el mecanismo de formación de glucógeno (polisacárido de reserva más importante en los animales), el cual es un polímero formado por subunidades de glucosa, especialmente abundante en el hígado donde llega a representar el 7% de su peso; también se encuentra en el músculo esquelético. Debido a la captación acelerada de la glucosa sanguínea, la concentración de glucosa en sangre disminuye hasta niveles normales, provocando una disminución en la tasa de liberación de insulina por el páncreas. Así pues, hay una estrecha relación retroactiva entre la velocidad de secreción de insulina y la concentración de glucosa en sangre, que mantiene la concentración de glucosa sanguínea casi constante a pesar de grandes fluctuaciones en la dieta (6).

La insulina también estimula el almacenamiento del exceso de combustibles en forma de grasa. Activa la síntesis de ácidos grasos en el hígado, los cuales son exportados como triglicéridos en las lipoproteínas plasmáticas (VLDL) al tejido adiposo. La insulina estimula la síntesis de triglicéridos en los adipocitos, usando los ácidos grasos que se liberan de los triglicéridos de las VLDL. Éstos provienen en definitiva, del exceso de glucosa circulante captado por el hígado. En resumen, el efecto de la insulina consiste en potenciar la transformación del exceso de glucosa en sangre en dos formas de almacenamiento energético: glucógeno (en hígado y músculo) y triglicéridos (en tejido adiposo) (6).

b) Control de la secreción de insulina: En un principio, se pensaba que la secreción de insulina era regulada casi exclusivamente por la glucemia. Sin embargo, a medida que se ha aprendido más sobre las funciones de esta hormona en el metabolismo de proteínas y grasas, se ha descubierto que los aminoácidos glucogénicos de la sangre y los lípidos tienen misiones importantes en el control de la secreción (7).

B. DIABETES MELLITUS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como *diabetes mellitus* a “un estado crónico de hiperglucemia, que puede derivar de múltiples factores (ambientales y genéticos) que, a menudo, actúan conjuntamente. La hiperglucemia puede ser la consecuencia de la falta de secreción de insulina o de la presencia de factores que se oponen a su acción”. Dichos factores pueden ser puestos en evidencia por tres condiciones orgánicas desencadenantes: la obesidad, el estrés y el embarazo (2).

1. Fisiopatología

Casi todo el trastorno patológico de la diabetes sacarina se puede atribuir a uno de los tres principales efectos de la falta de insulina.

- 1) Disminución de la utilización de glucosa por la células corporales, lo que provoca un aumento de la concentración sanguínea de glucosa de hasta 300 a 1200 mg/dl.
- 2) Notable incremento de la movilización de grasas desde las áreas de almacenamiento, para ser utilizadas como fuente de energía, lo que causa un metabolismo graso anormalmente aumentado y depósito de lípidos en las paredes vasculares con producción de aterosclerosis.
- 3) Agotamiento de las proteínas en los tejidos del cuerpo (7).

Además, se producen varios problemas fisiopatológicos especiales que no son tan manifiestos:

a) Pérdida de glucosa por la orina: Cuando la cantidad de glucosa que entra en los túbulos renales supera un determinado nivel, parte de ella no puede ser reabsorbida, eliminándose por la orina. Esto sucede normalmente cuando la concentración sanguínea de glucosa supera los 180 mg/dl, que es el llamado umbral sanguíneo para la aparición de glucosuria. Por lo que cada día pueden perderse varios cientos de gramos por la orina (7).

b) Efecto deshidratante de las cifras altas de glucosa sanguínea: Un efecto importante de la hiperglucemia es la deshidratación de las células, ya que la glucosa no

atraviesa con facilidad las membranas celulares, aumentando la presión osmótica extracelular y produciendo la salida osmótica de agua desde el interior de las células. Además del efecto deshidratante directo del exceso de glucosa, la pérdida por la orina condiciona una diuresis osmótica que dificulta la adecuada reabsorción tubular de agua. Por tanto, el efecto global es la pérdida del líquido extracelular, que a su vez causa deshidratación compensadora de los líquidos intracelulares. Así pues, uno de los aspectos importantes de la diabetes es la tendencia a la deshidratación, tanto extracelular como intracelular, fenómenos que pueden contribuir al desarrollo de shock circulatorio (7).

c) Acidosis y coma en la diabetes: En la diabetes hay un cambio del metabolismo de los carbohidratos por el de las grasas, habiendo una disminución en el metabolismo de los carbohidratos con el consecuente aumento del metabolismo de las grasas. Cuando el organismo depende casi por completo de las grasas para su energía, la concentración de cuerpos cetónicos (ácidos acetoacético y β -hidroxibutírico), en los líquidos orgánicos puede aumentar. Es evidente que esta situación puede ser causa de acidosis. Otro efecto que, en general, es todavía más importante en el desarrollo de la acidosis que el aumento directo de los radicales ácidos en los líquidos corporales, es la disminución de la concentración de sodio. Esta disminución en la concentración de sodio se presenta por el mecanismo siguiente: los cuerpos cetónicos tienen un umbral de excreción renal muy bajo, por tanto, cuando aumenta la cantidad de cuerpos cetónicos en la diabetes, pueden excretarse diariamente por la orina hasta 100 a 200 gramos de estos. Como éstos son ácidos fuertes, es muy baja la cantidad de ellos que puede eliminarse en forma ácida; provocando que su excreción sea combinada con sodio proveniente del líquido extracelular. Como resultado, suele disminuir la concentración de sodio en el líquido extracelular, con sustitución por cantidades mayores de iones hidrógeno, lo que contribuye de forma considerable a la acidosis (7).

Es evidente que todas las reacciones que ocurren en la acidosis metabólica acompañan a la acidosis diabética. Entre ellas destacan una respiración rápida y profunda llamada de Kussmaul, que causa eliminación excesiva de anhídrido carbónico, y una disminución considerable del bicarbonato de los líquidos extracelulares. Aunque estos efectos extremos

sólo ocurren en los casos más graves de diabetes no controlada, cuando aparecen pueden causar coma acidótico y muerte en el transcurso de horas, si el pH de la sangre cae por debajo de 7.0 (7).

Los primeros síntomas de diabetes son poliuria (eliminación excesiva de orina), polidipsia (ingestión excesiva de agua), polifagia (ingestión exagerada de alimentos), pérdida de peso y astenia (falta de energía). La poliuria se debe al efecto diurético osmótico de la glucosa en los túbulos renales. A su vez, la polidipsia es causada por la deshidratación provocada por la poliuria. La mala utilización de glucosa y proteínas por el organismo provoca pérdida de peso y tendencia a la polifagia. La astenia parece deberse también sobre todo a la pérdida de proteínas del organismo (7).

2. Clasificación de la OMS de la diabetes mellitus y otras intolerancias a la glucosa

a. Clases clínicas

- 1. Diabetes mellitus:** Se le conoce también como: diabetes clínica, diabetes manifiesta, diabetes franca. Comprende a aquellas personas que presentan glucemia elevada en ayunas, en más de una ocasión, con valores en sangre venosa mayores de 120 mg/dL o valores aumentados en dos momentos de la prueba de sobre carga oral. Puede presentarse además poliuria, polidipsia y polifagia. Además pueden presentar obesidad (2).

Existen dos tipos de diabetes mellitus:

- **Tipo I o insulino dependiente:** Son aquellos casos que requieren insulina para normalizar y mantener el estado metabólico y nutricional (2).

- **Tipo II o no insulino dependiente:** Comprende aquellos pacientes que pueden ser controlados metabólicamente y nutricionalmente con dieta y sin insulina. Pueden o no requerir hipoglicemiantes orales (2).
2. **Otras intolerancias a la glucosa:** Son aquellas que presentan glucemia en ayunas aumentada o curva de tolerancia a la glucosa anormal en relación a endocrinopatías, enfermedades pancreáticas, anomalías insulares o de los receptores de insulina. También esta condición puede ser inducida por drogas (2).
 3. **Tolerancia a la glucosa disminuida:** Es conocida también como diabetes subclínica o diabetes química. La padecen las personas en las cuales uno de los valores de la curva de tolerancia a la glucosa está aumentado (2).
 4. **Diabetes gestacional:** Será descrita mas adelante.

b. Clases con riesgo estadístico

1. **Con anormalidad previa en el metabolismo hidrocarbonado:** Son personas con pruebas normales de sobrecarga glucídica, que han tenido en alguna ocasión glucosa plasmática aumentada en ayunas o curva de tolerancia a la glucosa aumentada, aparecida en forma espontánea o por acción de un estímulo tal como: infarto al miocardio, infección y embarazo (2).
2. **Con anormalidad potencial en el metabolismo hidrocarbonado:** Es conocida también como prediabetes. Corresponde al periodo que ocurre antes de que tenga lugar el desequilibrio hidrocarbonado. Se trata de pacientes con carga genética diabética o antecedentes maternofetales,

que podrían en el futuro transformarse en diabéticas, pero que en el momento actual no presentan ninguna alteración del metabolismo glúcido (2).

C. DIABETES GESTACIONAL

La diabetes mellitus gestacional (GDM) se define como la intolerancia a los carbohidratos de gravedad variable, que comienza, o se identifica por primera vez, durante el embarazo. Esta definición es aplicable aun si la alteración estaba presente antes de la gestación o si persiste después del embarazo y es independiente de la necesidad de insulina para tratamiento de la paciente. Es indudable que algunas mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional ya antes tenían diabetes manifiesta no diagnosticada (2,3,8).

1. Etiopatogenia

Las modificaciones endocrinas del embarazo actúan sobre el sistema glucorregulador, integrado, además del páncreas, por las suprarrenales y la hipófisis. La corteza adrenal responde al impacto del estrés gravítico con hipercorticalismo y elevación de la glucogénesis (la que es compensada cuando el páncreas está sano). Hay aumento de los glucocorticoides y del cortisol libre activo (2).

El hiperpituitarismo, evidenciado por el aumento de la secreción de ACTH (hormona adrenocorticotrópica) y de la hormona somatotrófica, tiene influencia manifiesta en la hiperglucemia y también en el umbral renal disminuyéndolo, favoreciendo así la glucosuria (2).

Durante en embarazo, aparece asimismo la hPL (hormona lactogénica placentaria), cuya concentración en plasma sigue una curva similar a la de la insulina y cuya acción antiinsulínica es muchísimo mayor que la de la hormona somatotrófica hipofisaria. Actúan

también como antagonistas de la insulina los esteroides placentarios (estrógenos y progesterona) (2).

Finalmente, se considera que otro factor que podría estar implicado en la enfermedad es que la placenta puede degradar la insulina por proteólisis mediante un mecanismo enzimático denominado “*sistema insulinasa*” que obliga a un aumento en la producción de insulina para mantener los niveles (2).

La actividad hormonal antiinsulínica durante el embarazo da como resultado sobreproducción de insulina, lo que genera una sobrecarga sobre el sistema insular, que a largo plazo puede acarrear un *hipoinsulinismo evolutivo* en caso de que el sistema β se torne insuficiente (2).

El dismetabolismo glucídico se traslada a otros metabolismos, como el protéico y el graso. El dismetabolismo proteico se manifiesta por un descenso de la albúmina y un aumento de las globulinas, y el dismetabolismo graso por un aumento de la lipólisis y de los ácidos grasos (triglicéridos), que son antagonistas periféricos de la insulina (2).

2. Frecuencia

Aproximadamente el 4% de los embarazos en Estados Unidos se complican con diabetes, de los cuales el 90% son con diabetes gestacional y un 3% con resistencia a la insulina o diabetes tipo II. La incidencia de resistencia a la insulina ha aumentado marcadamente en los Estados Unidos probablemente debido al aumento de la obesidad en la población. La prevalencia de diabetes gestacional (GDM) se relaciona con la raza y cultura de la paciente: solamente 1-5 de las pacientes blancas del medio oeste de Estados Unidos desarrollan GDM, mientras que los nativos americanos tienen tasas tan altas como 15%. En los hispanos, afroamericanos y la población asiática la incidencia es de 5-8% (9).

3. Factores de Riesgo

Aún cuando cualquier mujer puede desarrollar diabetes gestacional durante el embarazo, algunos de los factores que pueden aumentar su riesgo son los siguientes:

- Obesidad.
- Antecedentes de diabetes en la familia.
- Haber dado a luz anteriormente a un bebé de gran tamaño un bebé muerto o un bebé con defectos congénitos.
- Tener mucho líquido amniótico (polihidramnios).
- Edad, las mujeres mayores de 25 años de edad tienen un riesgo más grande de desarrollar diabetes gestacional que las mujeres más jóvenes (1,10).

4. Diagnóstico

Se recomienda investigar la presencia de diabetes gestacional en toda la población de embarazadas, cualquiera que sea su edad y la presencia o no de factores de riesgo. Sin embargo, cuando la prevalencia de la enfermedad es baja y existe dificultad para estudiar a toda la población, se considera aceptable realizar la detección solamente en aquellas embarazadas portadoras de factores de riesgo, las que representan el tercio total de las gestantes (2).

Se han descrito diversas pruebas para el tamizaje y/o diagnóstico de GDM, destacando las siguientes:

a) **Prueba de rastreo o tamizaje o Test de O'Sullivan:** En 1973 O'Sullivan propone un test de tamizaje, que debe realizarse de forma rutinaria en el rastreo de la enfermedad, según recomienda la segunda y la tercera International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus realizadas en 1985 y 1991 respectivamente, e indican que dicho test debe realizarse entre las 24 y 28 semanas de gestación. El test de O'Sullivan

(TS) consiste en administrar una solución de 50 g de glucosa en 250 mL de agua, por vía oral y la determinación de la glucemia pasada una hora, sin considerar el momento del día o de la última comida. Un valor de 140 mg/dL o más, identificará alrededor del 80% de todas las mujeres con diabetes gestacional. Esta prueba ha reportado una sensibilidad del 78.3% y una especificidad del 83% . En la actualidad se recomienda aplicar la prueba en forma selectiva, para mejora el costo – beneficio. Sin embargo, dado que la población tiene de por sí un factor de riesgo, se recomienda llevar a cabo el tamizaje en todas las embarazadas, cuando se cuente con los recursos necesarios para su realización. Esta prueba se usa sobre todo en programas de detección colectiva de diabetes en la población general de embarazadas (1-3, 11).

b) Curva de tolerancia oral a la glucosa: OGGT (por sus siglas en *Oral Glucose Tolerance Test*). Cuando la glicemia de tamizaje resulta mayor a 140 mg/dL, se realiza la curva de tolerancia a la glucosa, considerado como estándar de oro para el diagnóstico definitivo de la diabetes mellitus gestacional. Para evaluar los resultados de esta prueba, deberá tenerse en cuenta que en la gestante los valores son más bajos que fuera del embarazo. Desde el punto de vista metabólico, el embarazo normal, especialmente a partir de la semana 22, se comporta como un “estado de inanición acelerada” con tendencia a la hipoglicemia en ayunas. Además, en condiciones de ayuno el hiperinsulinismo (originado por la acción hormonal placentaria antiinsulínica) produce una disminución relativa de la glucemia (1-3, 11).

La OGTT consiste en administrar 100 gramos de glucosa por vía oral y la determinación de glucemia basal, a la primera, segunda y tercera horas, diagnosticándose diabetes gestacional cuando cumpla con dos o más de los siguientes criterios:

- Glicemia basal mayor de 105 mg/dL
- Glicemia de la primera hora mayor de 190 mg/dL
- Glicemia de la segunda hora mayor 165 mg/dL
- Glicemia de la tercera hora 145 mg/dL

Si solo cumple con uno de los criterios la prueba se considerara negativa para GDM (1,3,11).

La prueba deberá efectuarse de acuerdo con la metodología propuesta por el Plan Latino Americano de Diabetes en 1976:

- La paciente que va a ser sometida a la prueba debe seguir un régimen libre, durante tres días, que incluya hidratos de carbono (300 g por día). Suspensión previa de toda medicación. Durante la prueba deberá permanecer en reposo y sin fumar.
- Ayuno de 10 a 14 horas antes de la primera extracción.
- Luego de la extracción de sangre en ayunas y de la determinación de la glucemia, se administrará una solución compuesta por 100 gramos de glucosa anhidra disuelta en 500 mL de agua fría o té. Esta proporción de 20% debe cumplirse siempre, porque si la solución es más concentrada puede producir el cierre pilórico, con el consiguiente retraso horario en la absorción yeyunal de la glucosa, lo cual altera los resultados (2).

c) Determinación de la concentración Fructosamina: En la diabetes mellitus además de realizar determinaciones de glucemia, está indicada la medición del grado de glicosilación no enzimática de diversas proteínas séricas, ya que en la diabetes mellitus se produce un incremento de la unión de azúcares a proteínas a través de un mecanismo no enzimático, lo que permite conocer el estado metabólico de la diabetes. Existen dos pruebas por medio de las cuales es posible medir la glicosilación de las proteínas: la fructosamina y la hemoglobina glicosilada (Hb-A1) (2, 13).

La unión de un azúcar con una fracción de hemoglobina se conoce como hemoglobina glicosilada, y permite monitorear retrospectivamente el estado de glicémico durante períodos de tiempo de aproximadamente 120 días (14).

La glucosilación no enzimática de proteínas séricas (predominantemente albúmina), forma fructosamina sérica. Johnson en 1982 propuso un método para detectar estas proteínas séricas glicosiladas, comúnmente llamadas fructosaminas. El método refleja el nivel medio de glicemia a corto plazo y tiene la ventaja de ser simple, rápido, barato, preciso y factible de automatizar (12-14).

La determinación de la fructosamina se basa en la medición de estas glicoproteínas de vida media corta (1-2 semanas). Dado que las proteínas glicosiladas sufren un catabolismo idéntico a las no glicosiladas (vida media de 17 días para albúmina y unos 30 días para el resto) indicarán el control glucémico anterior en 2 o 3 semanas a la realización de la prueba. Esta prueba deberá utilizarse para control y seguimiento de individuos diabéticos y no como un diagnóstico (12,14-16).

La valoración de la hemoglobina glicosilada (Hb-A1) y de la fructosamina brinda la “memoria” de los perfiles de glucémicos. Durante 8 a 10 semanas antes de la determinación de la Hb-A1 y durante 2 semanas de la fructosamina (2).

La fructosamina sigue más estrechamente las modificaciones de la glucemia, comparado con la Hb-A1, disminuyendo su valor más rápidamente que ésta, en el curso de la compensación. En general existe un alto grado de correlación entre ambas, pero al surgir una descompensación metabólica cercana al momento de la determinación, que no permite que la Hb-A1 se modifique, un valor adecuado de fructosamina indicará un ajuste satisfactorio. La Hb-A1 al representar la concentración media de glucosa de las 8 a 10 últimas semanas, abarca un período de tiempo demasiado amplio para demostrar la alteración hidrocarbonada en el embarazo (1,2,15).

En estudios realizados para detección de diabetes gestacional, la prueba de fructosamina ha tenido alta efectividad en la predicción de casos patológicos (2).

i. Principio de la medición de fructosamina: Uno de los métodos colorimétricos desarrollados para medir las proteínas séricas glicosiladas está basado en el poder reductor del grupo cetoamino formado por la unión covalente de proteína-azúcar. La actividad reductora total del suero se mide siguiendo la reducción de nitroazul de tetrazoilo que da lugar a un cromógeno en solución alcalina, a una longitud de onda de 530-552nm (14).

El compuesto proteína – azúcar subsiste durante la vida de la sustancia proteica y sólo desaparece con su degradación. La cantidad del compuesto depende de las concentraciones de los dos compuestos participantes en la reacción (15).

La medición se debe realizar en suero. Su valor se considera normal de 185-285 μ moles/l expresada como albúmina glicada y 1.9-2.9 mmol/L expresada como desoximorfolinofructosa (DMF). Los valores de referencia de la fructosamina dependen de la concentración de albúmina (13,14,16-18).

d) Cociente fructosamina/proteínas totales y glucemia del test de O'Sullivan como tamizaje y/o diagnóstico de diabetes gestacional: En los años 1999 y 2000 en Andalucía España, Perea y cols, realizaron un estudio para mejorar el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional. El estudio se dividió en dos fases.

La primera fase del estudio fue prospectiva, y tenía como objetivo establecer un índice **I** que permitiera diferenciar las mujeres que tuvieran GDM de las que no la tuvieran. Para lograrlo trabajaron 128 mujeres embarazadas con edad gestacional de 24 a 28 semanas, a todas ellas, se les realizó el TS con sobre carga de 50 gramos de glucosa y se determinaron en la muestra de la 1ª hora, glucemia, fructosamina, proteínas totales, albúmina, Hb-al. Independientemente de que el TS fuera positivo o negativo, a todas las pacientes se les realizó la OGGT. Para obtener el punto de corte del índice **I** aplicaron métodos no paramétricos (percentil 2,5) como herramienta estadística para obtener dicho punto de corte. El percentil 2,5 del índice **I** de la población diabética de este estudio dio un valor de

49.0 que fue considerado como punto de corte para separar pacientes con GDM de pacientes sin esta afección. El **I** establecido se calcula de la siguiente manera (1,19,20):

$$I = \frac{\text{fructosamina } (\mu\text{mol/L}) \text{ 1}^{\text{a}} \text{ hora}}{\text{proteínas totales (g/dL) 1}^{\text{a}} \text{ hora}} \times \frac{\text{glucemia (mg/dL) 1}^{\text{a}} \text{ hora del TS}}{100}$$

La medición de la fructosamina se utiliza porque representa la concentración media de glucosa entre las últimas 1 a 3 semanas a diferencia de la hemoglobina glicosilada que representa la concentración media de glucosa de los últimos 3 a 4 meses, abarcando un período de tiempo demasiado amplio para demostrar la alteración hidrocarbonada en el embarazo, y las proteínas totales corrigen la hemodilución propia del embarazo, se realiza la división por 100 para que el índice no resulte una cifra muy elevada que le reste valor práctico (1).

Como resultado de la primera fase del estudio obtuvieron un índice igual a 49.0. Considerando positivo para GDM, cuando el índice es mayor o igual a 49.0 y negativo para GDM cuando el índice es menor a 49.0 (1, 19, 20).

Con posterioridad al primer estudio prospectivo, se realizó un segundo estudio prospectivo con 178 mujeres embarazadas con edad gestacional de 24 a 28 semanas, con el objeto de evaluar el **I** obtenido en el primer estudio. En el cual se compararon los resultados obtenidos del **I** con los obtenidos con la OGTT (1,19,20).

5. Clasificación

La clasificación para diabetes gestacional recomendada en 1986 por el American College of obstetricians and Gynecologists, es la siguiente (3,21):

Cuadro 1.**Clasificación de diabetes gestacional. (3)**

Clase	Comienzo	Glucosa plasmática en ayunas	Glucosa posprandial 2 horas	Tratamiento
A₁	Gestacional	< 105 mg/dL	< 120 mg/dL	Dieta
A₂	Gestacional	> 105 mg/dL	> 120 mg/dL	Insulina

6. Pronóstico

a) Efectos de la diabetes mellitus gestacional en la madre y el feto: La diabetes mellitus gestacional puede tener repercusiones fetales y maternas, así como obstétricas (1,21).

i. Efectos sobre el feto: Es significativo que, a diferencia de las mujeres con diabetes manifiesta (diabetes diagnosticada antes del embarazo), las anomalías fetales no presenten aumento marcado en la diabetes gestacional (3).

La anomalía fetal más observada en casos de diabetes gestacional es:

- **Macrosomía** (peso mayor de 4000 g o 4 Kg) ocurre como consecuencia de la estimulación del crecimiento somático por el aporte excesivo de glucosa es decir hiperglucemia materna y por la hiperinsulinemia fetal (1-3).

Hay mucha evidencia sobre el papel de la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina I (IGF-I) y II (IGF-II) en el crecimiento fetal (3) .

La insulina es secretada por las células β del páncreas fetal, sobre todo durante la segunda mitad de gestación, y se cree que estimula el crecimiento somático y la adiposidad (3).

Los factores de crecimiento I (IGF-I) y II (IGF-II), que en su estructura son polipéptidos similares a la proinsulina, son producidos prácticamente por todos los órganos fetales y actúan como estimulantes potentes de la diferenciación y la división celulares (3).

El problema perinatal principal es evitar un parto dificultoso debido a macrosomía, con el coincidente traumatismo de parto debido a la distocia del hombro y trauma del plexo braquial. Excepto por el cerebro, la mayoría de los órganos fetales están afectados por la macrosomía que por lo general caracteriza al feto de una mujer diabética, ya que ocurre en un 15-45% de los casos. Por suerte la distocia del hombro es poco común, aún en las mujeres con diabetes gestacional (1,3, 8-10).

Otros factores observados con menor frecuencia son:

- **Hiperinsulinemia:** Causada por la hiperglucemia de la madre (3,8-10).
- **Distress respiratorio:** la madurez pulmonar se alcanza más tarde. El riesgo de distress respiratorio desaparece hasta la 38.5 semana (3,8-10).
- **Hipoglucemia:** Ocurre a causa de la hiperinsulinemia (1,3).
- **Policitemia:** La hiperglicemia es fuerte estímulo para la producción de eritropoyetina mediado por la disminución de oxígeno, lo que tiene como consecuencia sobreproducción de eritrocitos aumentando así el hematocrito (3,8-10).
- **Hiperbilirrubinemia neonatal:** prematurez y policitemia son las causas más comunes (8-10).
- **Malformaciones:** Causado en gran parte por la macrosomía (1,3,8-10).

- **Trastornos producidos por la preeclampsia materna:** Lo que puede provocar malnutrición fetal y bajo peso al nacimiento(3,5,8-10).
- **Muerte intrauterina y neonatal:** Mortalidad perinatal, en el pasado era de 14 - 35% pero en la actualidad es de 3 - 4% , gracias al diagnóstico temprano de GDM.

Mientras que los embarazos en mujeres con diabetes manifiesta tienen el riesgo mayor de muerte fetal, este peligro no aparece en las que sólo tienen hiperglucemia postpradial; es decir la clase A₁. Por el contrario, la diabetes gestacional con glucosa en ayunas elevada A₂ se asoció con partos de niños muertos inexplicados, igual que en la diabetes manifiesta. La American Diabets Association llegó a la conclusión de que la hiperglucemia en ayunas mayor de 105 mg/dL puede asociarse con un riesgo aumentado de muerte fetal durante las últimas 4 a 8 semanas de gestación (1,3,5,9,10,22).

Cuadro 2.
Morbilidad Perinatal en Diabetes gestacional (9).

Morbilidad	Diabetes Gestacional	Diabetes Tipo I	Diabetes Tipo II
Hiperbilirubinemia	29%	55%	44%
Hipoglicemia	9%	29%	24%
Distress Respiratorio	3%	8%	4%
Hipocalcemia	1%	4%	1%
Cardiomiopatía	1%	2%	1%
Policitemia	1%	3%	3%

ii. Efectos sobre la madre: Las condiciones obstétricas se ven modificadas por la hipertrofia fetal, que hace que el porcentaje de cesáreas se encuentre aumentado entre las gestantes diabéticas (1,3).

Las mujeres con diabetes gestacional tienen el 50% de posibilidad de desarrollar diabetes manifiesta durante los 20 años posteriores al parto. Si durante el embarazo se

desarrolla hiperglucemia, hay mayor posibilidad de que la diabetes persista luego del parto. Las mujeres con diabetes gestacional están en riesgo no sólo de desarrollar diabetes tipo 2 después del parto, sino también de complicaciones cardiovasculares asociadas con lípidos séricos anormales e hipertensión y obesidad abdominal (1,3).

Algunas consecuencias sobre la madre pueden ser las siguientes:

- Mortalidad: el riesgo es de 0.11%
- Infección
- Hemorragia postparto
- Cetoacidosis diabética
- Preclampsia: es más frecuente en mujeres con diabetes ocurriendo en aproximadamente 12% de los casos comparados con un 8% de la población general
- Retinopatía diabética
- Nefropatía diabética
- Hipertensión crónica
- Cesárea: a consecuencia de la macrosomía (2, 9,10,22).

7. Tratamiento

a) Manejo prenatal de la diabética gestacional

i. Prescripción del plan de alimentación

- **Energía:** En el primer trimestre el valor calórico total (VCT) es el que corresponde a una mujer normal de su misma edad, peso y talla. Durante el segundo y tercer trimestre, se indica un suplemento medio de energía de 285 kcal/día para el embarazo con actividad física normal y de 200 kcal/día si cursa con actividad física reducida. Esto equivale a:
30-32 kcal/kg peso ideal pregravidéz en el primer trimestre.
35-38 kcal/kg peso ideal pregravidéz en el segundo y tercer trimestre(2).

- **Hidratos de carbono:** 50% a 55% del VCT (no menos de 200 g/día). Restricción de hidratos de carbono simples, con predominio de un 85-90% de las calorías provistas por hidratos de carbono complejos y fibra dietética (2).
- **Proteínas:** 15 a 20% de VCT (2).
- **Grasas:** 30% (10% saturadas, 10% monoinsaturadas y 10% poliinsaturadas) (2).
- **Distribución en 4 comidas y 2 colaciones:** con cantidades proporcionales de hidratos de carbono en cada una de ellas para evitar hipoglucemias y cetosis (2).
- **Suplemento de hierro:** 60mg/día lejos de las comidas y sobre todo de las infusiones (2).
- **Ácido fólico:** 0.5mg/día (2).

Durante la lactancia las necesidades suplementarias de energía representan unas 500 kcal/día y la proteínas deben incrementarse en 15g/día en promedio (2).

ii. Insulinoterapia: Está indicada en la diabetes gestacional cuando se constatan hiperglucemias en ayuno iguales o mayores de 105 mg/dl en plasma o bien valores iguales o mayores a 120 mg/dl en plasma a las 2 horas posprandiales en más de dos ocasiones. Se recomienda la utilización de insulina rápida e intermedia (ver anexo 1) (2).

La insulina se iniciará en pequeñas dosis. Se recomiendan insulinas humanas, y si no se dispone de ellas, insulinas porcinas monocomponentes o las altamente purificadas. Las dosis se aplicarán media hora antes de la comida, y las mezclas de la insulina en la misma jeringa, primero se deben cargar las insulinas rápidas y luego las lentas (2).

D. Estudios Realizados:

En los años 1999 y 2000 Perea y cols, realizaron estudios para mejorar el diagnóstico y/o tamizaje de diabetes mellitus gestacional. El primer estudio prospectivo se realizó en 138 mujeres embarazadas con sobrecargas de 50 y 100 gramos de glucosa a todas ellas. En la muestra de 1ª hora del test de O'Sullivan determinaron glucosa, fructosamina y proteínas totales. La OGTT fue valorada según los criterios del 3ª Workshop on Gestatonal Diabetes Mellitus. En dicho estudio establecieron un índice **I**: $I = [\text{fructosamina } (\mu\text{mmol/L}) \text{ 1ª hora/proteínas totales (g/dL) 1ª hora}] \times [\text{glucemia (mg/dL) 1ª hora del T.S./100}]$ (1,19,20).

Como resultado del primer estudio obtuvieron un **I** igual a 49.0. Considerado positivo para GDM, cuando el **I** es mayor o igual a 49.0 y negativo para GDM cuando el **I** es menor de 49.0.

Para evaluar su funcionamiento realizaron en base al primer estudio se realizó un segundo estudio prospectivo sobre 178 mujeres embarazadas en iguales condiciones, obteniendo como resultado alta sensibilidad y especificidad, al compararlo con la OGTT que es el estándar de oro (1,19,20).

Orozco F, en el año 2000, realizó un estudio descriptivo con el fin de analizar la morbilidad materna y fetal, encontrada en la etapa perinatal I y II asociadas a la diabetes gestacional, en el período comprendido de enero de 1996 a enero de 1999, mediante la revisión de 100 expedientes clínicos de pacientes embarazadas diabéticas que llevaron control prenatal en la clínica de alto riesgo obstétrico del Hospital de Gineco Obstetricia Pamplona del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Identificando que el 45% de las embarazadas presentaron alguna complicación en una de las etapas de su embarazo, y solo un 29% fueron ingresadas al servicio de complicaciones prenatales para su manejo y tratamiento, logrando con ello 0% de mortalidad materna y 70% de embarazos a término. Se documentó una mortalidad fetal del 2% causada por muerte tardía, un 58% de los recién nacidos presentaron alguna complicación como: macrosomía, hipoglicemia, premadurez,

síndrome de distrés respiratorio tipo I, en el 36% de ellos fue necesario su ingreso al servicio de alto riesgo neonatal (23).

IV. JUSTIFICACION

La diabetes es la condición patológica que con mayor frecuencia complica el embarazo. En varios centros hospitalarios de nuestro medio no se realiza la rutina adecuada para el diagnóstico de diabetes gestacional, por lo que se somete a las mujeres embarazadas a pruebas engorrosas y muchas veces innecesarias (1).

Cuando se realiza la prueba de tamizaje, (Test de O'Sullivan) existe una pérdida de diagnósticos de diabetes gestacional, ya que según algunos estudios realizados cuenta con una sensibilidad del 78.3% y una especificidad del 83% lo cual no es aceptable ya que ambos valores son bajos, además debido a su baja especificidad supone la realización de curvas con sobrecargas de 100 g de glucosa, que darán un resultado negativo. La realización directa de la curva de tolerancia a la glucosa en mujeres en riesgo medio o alto, trae consigo inconvenientes como realización de un número alto de pruebas en ayunas, es una prueba de larga duración, con un elevado número de extracciones y resulta innecesaria para muchas mujeres (1).

Buscando mejorar el tamizaje y/o el diagnóstico de la diabetes gestacional, en este estudio se calculó el índice $I = \frac{\text{fructosamina (umol/L) } 1^{\text{a}} \text{ hora}}{\text{proteínas totales (g/L) } 1^{\text{a}} \text{ hora}} \times \frac{\text{glucemia (mg/L) } 1^{\text{a}} \text{ hora}}{100}$ propuesto por Perea y cols. Ya que representa un proceso con muy pocos inconvenientes para la paciente, y cuenta con un alto grado de sensibilidad y especificidad según estudios realizados en España, por lo que su aplicación representaría una opción útil y accesible para nuestro medio. Los resultados de dicho índice se correlacionaron con los resultados obtenidos con la curva de tolerancia a la glucosa, que es el estándar de oro para el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (1).

V. OBJETIVOS

A. GENERAL:

Evaluar del índice obtenido del cociente fructosamina/proteínas totales y glucemia, para el tamizaje y/o diagnóstico de diabetes gestacional.

B. ESPECIFICOS:

1. Evaluar la concordancia de los resultados obtenidos del índice fructosamina/proteínas totales y glucemia, con los obtenidos con la curva de tolerancia a la glucosa, para el diagnóstico de diabetes gestacional.

2. Evaluar la concordancia de los resultados obtenidos con la prueba de tamizaje de O'Sullivan, con los obtenidos con la curva de tolerancia a la glucosa, para el diagnóstico de diabetes gestacional.

VI. HIPOTESIS

El presente estudio no cuenta con hipótesis ya que es un estudio de tipo descriptivo.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Universo y Muestra:

1. Universo de trabajo:

Mujeres embarazadas que acudieron a consulta para control prenatal al Hospital de Gineco-Obstetricia del IGSS.

2. Criterios de inclusión:

Mujeres embarazadas comprendidas entre las 24 y 28 semanas de gestación, con niveles de glicemia en ayunas menores de 126 mg/dL.

Tener un ayuno de 10 a 14 horas. (Necesario solo para la realización de curva de tolerancia a la glucosa).

3. Muestra:

53 mujeres embarazadas comprendidas entre las 24 y 28 semanas de gestación, que acudieron a consulta para control de su embarazo al Hospital de Gineco-Obstetricia IGSS, y deseen participar en el estudio.

B. Recursos:

1. Humanos:

Laura Elisa Barragán Orozco	Investigadora
Licda. Alba Marina Valdés de García	Asesora
Licda. María del Carmen García de Rodríguez	Asesora
Médicos consulta externa del Hospital de Gineco Obstetricia del IGGS	Colaboradores

2. Físicos:

a. Equipo:

- Equipo automatizado para pruebas bioquímicas Dimension®

- Espectrofotómetro con cubeta termostable a 37°C para lecturas a 530± 20 nm, Slim®.
- Centrifuga
- Congelador
- Balanza
- Agitador Vortex
- Baño de María

b. Material de laboratorio:

- Equipo de extracción vacutainer®, (tubos, capuchones y agujas).
- Algodón
- Alcohol
- Tubos de ensayo

c. Reactivos:

- **Kit Fructosamina BioSystems®:** (NTB) Sales Nitro Azul de Tetrazoilo 0.25mmol/L, tampón carbonatado pH 10.35.
- **Cartucho de Reactivos Flex® de Glucosa:** Hexoquinasa (HK) 2.2 U/mL, Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa 0.35 U/mL, Adenosina-5-Trifosfato (ATP) 0.78 mmol/l, fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADP) 1.27 mmol/L, Buffer.
- **Cartucho de Reactivos Proteínas totales Flex®:** Tartrato Potásico, Hidróxido de Sodio, Sulfato de Cobre (II) 0.015mmol/L.
- Solución de glucosa 50g / 250mL
- Solución de glucosa 100g/250mL

d. Calibradores:

- Calibrador del sistema automatizado Dimension®
- Solución Patrón de fructosamina

e. Controles de Calidad

- **Glucosa:** Control Monitrol normal y patológico.
- **Proteínas totales:** Control Monitrol normal y patológico.
- **Fructosamina:** Control Qualitrol 1 y 2.

3. Institucional

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGGS)

Centro de Diagnóstico Tecni Scan.

Laboratorio Clínico Popular, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

C. Metodología:

Las pacientes participantes en el estudio debieron firmar una hoja de consentimiento informado, en donde manifestaron estar de acuerdo en participar. (ver anexo 2).

El estudio estuvo comprendido en de dos fases:

En la primera fase se realizó el Test de O'Sullivan (TS) y la determinación del índice I, con una sobre carga de glucosa de 50 g. El TS se realizó midiendo el valor de glucemia una hora después de la ingestión de glucosa. Para el índice además de la glicemia se midieron los niveles de proteínas totales y fructosamina.

A todas las pacientes participantes del estudio, no importando el resultado obtenido en el primer estudio, una semana después de la primera prueba se les realizó el test de curva de tolerancia de la glucosa (OGTT), con una sobrecarga de 100 g de glucosa.

1. Metodología para la realización del Test de O'Sullivan y el índice fructosamina, proteínas totales y glucemia

a. Obtención de la Muestra:

Extracción de aproximadamente 3 cc de sangre a las pacientes en ayunas para determinar la glicemia basal, solo si las pacientes tenían niveles séricos de glicemia menores de 126 mg/dL, se les realizó el TS y la determinación del índice I.

Extracción de aproximadamente 5 cc de sangre 60 minutos después de que las pacientes ingirieron 250 mL una solución que contenía 50 g de glucosa. La prueba se realizó en las primeras horas del día y en ayunas. La sangre se colocó en tubos de ensayo sin anticoagulante. Los sueros fueron separados por centrifugación a 2,500 rpm por 10 minutos (1).

b. Procedimiento para la determinación del índice fructosamina/proteínas totales y glucemia, y para la determinación del Test de O'Sullivan:

Se realizaron las determinaciones séricas siguientes: glucemia, fructosamina y proteínas totales. La glucemia y las proteínas totales fueron determinadas inmediatamente después de realizada la toma de muestra, en el laboratorio del Hospital de Gineco Obstetricia del IGGS. La determinación de la fructosamina se realizó posteriormente en el Centro de Diagnóstico Tecni Scan, para lo cual todos los sueros se almacenaron en tubos de vidrio en condiciones de congelación a - 20°C, hasta su procesamiento.

Para la determinación del índice **I** los valores obtenidos de dichas mediciones se introdujeron a la siguiente formula : **$I = [\text{fructosamina (umol/L) 1}^{\text{a}} \text{ hora} / \text{proteínas totales (g/dL) 1}^{\text{a}} \text{ hora}] \times [\text{glucemia (mg/dL) 1}^{\text{a}} \text{ hora} / 100]$** . Se tomó como positivo para Diabetes gestacional un resultado del índice mayor o igual a 49.0 (1).

Para la determinación de TS únicamente se tomó en cuenta el valor de glicemia, se consideró la prueba como positiva cuando los valores de glucemia fueron mayores o iguales a 140 mg/dL (1).

2. Metodología para la realización de la curva de tolerancia

Esta prueba se realizó una semana después de realizadas las pruebas con sobrecarga de 50 g de glucosa (1-3,11).

a. Toma de muestra:

1. La paciente que fueron sometidas a la prueba debieron tener un régimen libre de dieta, durante tres días, que incluyera hidratos de carbono.
2. Durante la prueba la paciente debieron permanecer en reposo y sin fumar.
3. La prueba consistió en la administración de una solución 100 gramos de glucosa en 250 mL de agua fría, tras un mínimo de 8 horas y un máximo de 14 horas de ayuno.
4. Se extrajeron aproximadamente 3 cc de sangre en condiciones basales (antes de la administración de 100 g de glucosa) la cual debió ser menor de 126 mg/dL para administrar la carga de glucosa, a la 1^a, 2^a y 3^a horas después de la sobrecarga de 100g de glucosa. La sangre se colocó en tubos de ensayo sin anticoagulante. Los sueros fueron separados por centrifugación a 2,500 rpm por 10 minutos (1-3,11).

c. Procedimiento para la determinación de la curva de tolerancia a la glucosa:

Se determinaron los niveles séricos de glucosa en condiciones basales (antes de la administración de 100 g de glucosa), a la 1^a, 2^a y 3^a horas después de la sobrecarga de 100 g de glucosa. La glucemia fue determinada inmediatamente después de realizada la toma de muestra, en el laboratorio del Hospital de Gineco Obstetricia del IGGS.

Se consideró positiva la prueba para diabetes gestacional cuando dos o más puntos fueron iguales o superiores a 105 mg/dL en la determinación basal, 190 mg/dL en la 1^a hora, 165 mg/dL en la 2^a hora y 145 mg/dL en la 3^a hora (1-3,11).

3. Determinaciones séricas

a. Medición de Fructosamina:

i. Fundamento del método:

Las proteínas glicadas séricas reducen a las sales de tetrazoilo (NBT) en medio alcalino. La velocidad de formación del fromazán a una temperatura determinada es proporcional a la concentración sérica de proteínas glicadas (24).

ii. Procedimiento de medición:

- Atemperar el reactivo a temperatura ambiente.
- Pipetear 500 μL de reactivo y 25 μL de solución patrón en un tubo de reacción, para la calibración.
- Pipetear 500 μL de reactivo y 25 μL de suero control en un tubo de reacción, para el control de calidad.
- Pipetear 500 μL de reactivo y 25 μL de cada muestra en un tubo de reacción.
- Mezclar bien e incubar inmediatamente a 37°C por 10 minutos.
- Calibrar el equipo utilizando la mezcla con solución patrón a 546 nm.
- Realizar control utilizando suero control Qualitrol 1 y 2.
- Leer la absorbancia de las muestras, el patrón y el suero control en el Espectrofotómetro a 546 nm, exactamente a los 10 minutos (A_1) y a los 15 minutos (A_2) de incubación.
- Calcular la concentración de fructosamina en la muestra a partir de la siguiente fórmula general: $(A_2 - A_1) \text{ muestra} / (A_2 - A_1) \text{ patrón} \times \text{Concentración del patrón (24)}$.

b. Medición de glucosa:

i. Fundamento del método:

El método para la glucosa es una adaptación del método de la deshidrogenasa de hexoquinasa-glucosa-6-fosfato presentado como un método de laboratorio de clínica general por Kunts y otros. La hexoquinasa (HK) cataliza la fosforilación de la glucosa por el adenosina-5- trifosfato (ATP) a glucosa-6-fosfato, que se oxida entonces a 6-fosfogluconolactona por la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa con reducción simultánea del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADP). Un mol de NADP se reduce a un mol de NADPH por cada mol de glucosa presente. La absorbancia debida a la NADPH (y a la consiguiente concentración de glucosa) es medida utilizando una técnica bicromática de punto final (340 y 383 nm) (25).

ii. Procedimiento de medición:

- Seleccionar en el equipo automatizado Dimension® la prueba de glucosa, el equipo debe contar el cartucho GLU Flex®
- Calibración del equipo
- Realización de controles de calidad
- Colocar muestras en el equipo
- La determinación de glucosa e impresión de resultados son efectuados automáticamente por el sistema Dimension® (25).

c. Medición de Proteínas totales:**i. Fundamento del método:**

El método de proteínas totales es una modificación de la reacción biuret introducida por Kingsley y luego modificada por Henry y presentada como el método elegido para suero por Henry. Este método incorpora el tartrato como un agente complejante para evitar la precipitación del $\text{Cu}(\text{OH})_2$. El ión cobre(II) reacciona con los enlaces peptídicos de la proteína en una solución básica. El complejo azul de proteína y cobre (II) formado es proporcional a la concentración de proteínas totales en la muestra y es medido utilizando una técnica bicromática de punto final (540-700nm) (26).

ii. Procedimiento de medición:

- Seleccionar en el equipo automatizado Dimension® la prueba de proteínas totales, el equipo debe contar el cartucho TP Flex®
- Calibración del equipo
- Realización de controles de calidad
- Colocar muestras en el equipo
- La determinación de proteínas totales e impresión de resultados son efectuados automáticamente por el sistema Dimension® (26).

4. Control de Calidad:

El coeficiente de variación CV de las pruebas de glucemia y proteínas totales se determinó midiendo una muestra diez veces antes de iniciar el estudio, así mismo tomando en cuenta el valor del CV reportado para el mes de noviembre en el control de calidad externo, que se realiza en el laboratorio del Hospital de Gineco Obstetricia del IGGS, el cual fue menor del 10%.

Para Fructosamina se corrió una muestra por triplicado en un solo día, antes de iniciar el estudio con lo que se determinó el CV el cual fue menor del 10%.

D. Diseño estadístico:

1. Tipo de Estudio: Descriptivo

2. Variables de Interés:

- a. Índice fructosamina/proteínas totales y glucemia
- b. Test de O'Sullivan
- c. Curva de Tolerancia a la Glucosa

3. Análisis de resultados:

La concordancia de los resultados obtenidos del índice fructosamina/proteínas totales y glucemia o índice **I**, con los obtenidos con la curva de tolerancia a la glucosa, fue calculado por el índice de concordancia de kappa (ver anexo 3).

La concordancia de los resultados obtenidos con la prueba de O'Sullivan, con los obtenidos con la curva de tolerancia a la glucosa, fue calculado por el índice de concordancia de kappa (ver anexo 3).

Se determinó la sensibilidad y especificidad del índice **I** y de la prueba de O'Sullivan, utilizando como prueba de referencia el estándar de oro para el diagnóstico de diabetes gestacional que es la curva de tolerancia a la glucosa (ver anexo 3).

VIII. RESULTADOS

Un total de 58 mujeres embarazadas fueron referidas al laboratorio por el personal médico de consulta externa del Hospital de Gineco Obstetricia del IGGS de las clínicas de control prenatal normal, mediano y alto riesgo (ver anexo 4), para la realización del estudio, todas con edad gestacional de 24 a 28 semanas, a cada paciente se le informo sobre la realización del estudio, y posteriormente firmaron un consentimiento informado donde manifestaban estar de acuerdo en participar en el estudio (ver anexo 2). A cada paciente se le asignó un número correlativo que correspondió de 1 a 58, 5 de ellas fueron excluidas del estudio, debido a que 3 de ellas presentaban valores basales de glucosa mayores a 126mg/dL y 2 no se presentaron a la segunda fase del estudio, por lo que fueron incluidas en el estudio un total de 53 pacientes. Los resultados de cada una de las pacientes, fueron adjuntados a su respectivo expediente para que el médico emitiera un diagnóstico según cada caso.

De las 53 mujeres estudiadas, 4 presentaron un índice **I** positivo y de éstas, 2 fueron diagnosticadas con GDM con la prueba de OGTT, como se observa en la tabla 1, presentando por tanto 2 falsos positivos.

Tabla 1

Número de pacientes diagnosticadas con GDM según cada prueba realizada (n=53)

Prueba	Diagnóstico positivo para GDM	Diagnóstico negativo para GDM
Curva de Tolerancia a la Glucosa	2	51
Índice I	4	49
Test de O'Sullivan	4	49

Fuente: Datos Experimentales

En la tabla 2 se presenta el índice de concordancia kappa entre el índice **I** y la OGTT que fue igual a 0.65 (para su interpretación referirse al anexo 3), demostrando una buena

concordancia, la especificidad fue de 96.08%. La sensibilidad fue del 100% ya que 49 mujeres presentaron índice **I** negativo, y ninguna de ellas fue diagnosticada con GDM, el TS presenta las mismas características diagnósticas (índice de concordancia kappa, sensibilidad y especificidad) que el índice **I** como se observa en la tabla 2.

Tabla 2

Comparación entre los valores diagnósticos del índice I y test de O'Sullivan

	K	S %	E %
Indice I	0.65	100	96.08
Test de O'Sullivan	0.65	100	96.08

Fuente: Datos Experimentales

K= Índice de concordancia Kappa

S= Sensibilidad

E= Especificidad

En la tabla 3 se observan los valores diagnósticos del índice **I** y del TS determinados en el presente estudio, comparados con los valores encontrados en el estudio realizado por Perea y cols. realizado en España.

Tabla 3

Valores diagnósticos del índice I y test de O'Sullivan obtenidos en el presente estudio (n=53) comparados con el estudio realizado por Perea y cols. (n=178)

	S %		E %	
	1	2	1	2
Indice I	100	100	96.08	94.4
Test de O'Sullivan	100	93.3	96.08	80.9

Fuente: Datos experimentales y de publicación de estudio realizado por Perea y cols (1,19,20)

1= Resultados obtenidos en el presente estudio con una muestra de 53 pacientes

2= Resultados obtenidos por Perea y cols. con una muestra de 178 pacientes

S= Sensibilidad

E= Especificidad

Pese a que el índice **I** y el **TS** tuvieron el mismo número de pacientes positivas y negativas para **GDM**, y las mismas características diagnósticas, las pacientes diagnosticadas positivas por cada prueba no fueron las mismas, en la tabla 4 se enumeran las pacientes positivas por cada prueba.

Tabla 4

Pacientes positivas para GDM según cada prueba realizada

Número de identificación de paciente	Servicio del que fue referida	Prueba		
		OGTT ¹	Índice I ²	TS ²
12	Mediano riesgo	+	+	+
13*	Control prenatal normal	-	-	+
30	Mediano riesgo	+	+	+
37	Control prenatal normal	-	+	-
46*	Control prenatal normal	-	+	+

Fuente: Datos Experimentales

*Pacientes con tolerancia a la glucosa disminuida ya presentaron uno de los valores de la curva de tolerancia a la glucosa aumentado.

(+)positivo para **GDM**

(-)negativo para **GDM**

¹Prueba confirmatoria para **GDM**

²Prueba de tamizaje o presuntiva para **GDM**

De las 53 pacientes estudiadas 2 resultaron con diagnóstico positivo para GDM, que equivale un 3.77% de la población (ver tabla 5).

Tabla 5

Porcentaje de población estudiada diagnosticada con GDM (n=53)

Diagnóstico	Número	Porcentaje
Pacientes positivas para GDM*	2	3.77%
Pacientes Negativas para GDM*	51	96.23%

Fuente: Datos Experimentales

*Diagnostico realizado en base a la curva de tolerancia a la glucosa (OGTT) que es el estándar de oro para el diagnóstico de GDM

El control de calidad llevado a cabo demostró que cada una de las mediciones séricas realizadas presentan un CV menor del 10%, ver tabla 6.

Tabla 6

Coefficiente de variación (CV) de mediciones séricas realizadas

Prueba	CV %
Glucosa	2.9
Proteínas totales	2.1
Fructosamina	2.95

Fuente: Datos Experimentales

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Este estudio se realizó con el fin de evaluar las posibilidades diagnósticas y de tamizaje para GDM del índice **I**, en base al índice de concordancia de kappa en relación a la OGTT, la cual es el estándar de oro para el diagnóstico de GDM. El índice de concordancia de kappa fue de 0.65, mostrando por lo tanto una buena concordancia entre el índice **I** y la OGTT (ver anexo 3). La sensibilidad encontrada fue máxima (100%) (ver tabla 2), pero el relativamente bajo número de casos positivos (n=2) (ver tablas 1 y 5) hace que se considere tal sensibilidad con cautela. La sensibilidad hallada en este estudio concuerda con la sensibilidad encontrada por Perea y cols., en el estudio llevado a cabo en España en los años 1999 y 2000, como se demuestra en la tabla 3 (1,19,20).

En este estudio además se evaluaron las características diagnósticas (índice de concordancia kappa, sensibilidad y especificidad) del TS, prueba de tamizaje para GDM comúnmente utilizada, la cual fue recomendada por la segunda y tercera Internacional Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. De la misma manera que el índice **I** las características diagnósticas de esta prueba se analizaron en base a la OGTT. Al igual que el índice **I**, el TS mostró una sensibilidad del 100% en este estudio (ver tabla 2), a diferencia de estudios realizados con anterioridad donde ha mostrado una sensibilidad de solo el 78.3%, y como se ve en la tabla 3 donde se observa una sensibilidad de 93.3% en el estudio realizado por Perea y cols., por lo tanto es necesario considerar la sensibilidad encontrada en este estudio con discreción dado el bajo número de muestra (n=53) y el bajo número de casos positivos (n=2) (ver tablas 1 y 5) (1,19,20).

La especificidad lograda tanto con el índice **I** como con el TS (ver tabla 2), es uno de los puntos fuertes de este estudio, ya que el número de casos negativos permite asegurar que la especificidad es elevada, lo que podría permitir la utilización de ambas pruebas para efectos diagnósticos. Un índice **I** negativo descarta el padecimiento de GDM y un índice **I** positivo casi lo asegura. Como se observa en la tabla 2, en este estudio el TS muestra las mismas

características del índice **I**, siendo estas el índice de concordancia kappa, sensibilidad y especificidad.

Estudiando los 2 casos positivos para GDM diagnosticados con el estándar de oro (OGTT) (ver tabla 4), se observó que la paciente a quien se identificó con el número 12, pese a no tener antecedentes familiares de diabetes y ser asintomática poseía varios factores de riesgo entre los cuales puede mencionarse: edad mayor de 25 años (38 años), obesidad, tuvo doce gestas en las cuales presentó un aborto, dio a luz un bebé que murió en la primera semana de vida y a un bebé con alto peso al nacer (10.4 libras). La paciente identificada con el número 30, poseía dos factores de riesgo; antecedentes familiares de diabetes, y era mayor de 25 años (30 años). Ambas pacientes dieron valores tanto del índice **I** como el TS fuertemente positivos, siendo el índice **I** de 87.1 para la paciente número 12 y de 72.8 para la paciente número 30, el TS fue de 210 mg/dL para la paciente número 12 y de 187 mg/dL para la paciente número 30 (1,10).

Las mujeres que tuvieron tanto un índice **I** positivo y un TS positivo, con la OGTT negativa podrían ser considerarlas como posibles diabéticas, ya que algunos autores han señalado que existen discrepancias con la OGTT, cuando ésta ha sido negativa y el TS ha sido muy positivo, tal es el caso de la paciente número 46 antes mencionada cuyos valores de TS e índice **I** fueron muy positivos, siendo 164 mg/dL y 53.9 respectivamente (1).

Los casos de los 3 falsos positivos, diagnosticados tanto por el índice **I** como por el TS (ver tabla 4), fueron analizados por separado. En el caso de la paciente identificada con el número 46 fue positiva con las dos pruebas el índice **I** y el TS, la cual si bien no se diagnosticó con GDM, posee una tolerancia a la glucosa disminuida, por que uno de los valores de la curva de tolerancia a la glucosa estaba aumentado, la paciente además presentaba sobrepeso y era mayor de 25 años (26 años). La paciente identificada con el número 13, solo fue positiva para GDM con el TS, sin embargo la paciente también posee una tolerancia a la glucosa disminuida, por que uno de los valores de la curva estaba aumentado, el único factor de riesgo observado en esta paciente fue el sobrepeso. La paciente número 37 fue positiva para GDM únicamente con el índice **I**, encontrándose éste en el limite inferior 49.3 (se considera positivo para GDM un índice **I** \geq 49.0), se analizaron

todos los valores de la OGTT, encontrándose dentro de los rangos normales, la paciente no presentó ningún factor de riesgo, dicho resultado pudo estar influenciado por la concentración de las proteínas totales, que se encontraron por debajo del valor normal (6.2 g/dL), considerando que este valor es inversamente proporcional al valor del índice **I** afectando directamente su resultado, a diferencia de la glucosa y la fructosamina cuya medición se encontraba dentro de los valores normales, de esto se interpreta que la paciente fue negativa para GDM (1-3, 11,10,26).

Tanto para fines de tamizaje como diagnósticos el índice **I** muestra ser una buena opción, ya que como se observa en la tabla 3 tiene muy buenas características diagnósticas, muestra buena concordancia respecto a la OGTT, alta sensibilidad, y es una prueba que representa pocos inconvenientes para las pacientes. Teniendo en cuenta el factor costo/beneficio, aplicable únicamente para este estudio el TS supera al índice **I** por que presenta exactamente las mismas características diagnósticas a un menor costo, ya que la prueba de fructosamina necesaria para determinar el índice **I**, además de ser costosa no está disponible en todos los laboratorios del país. Como se menciona anteriormente es necesario tomar en cuenta los resultados obtenidos en otros estudios en cuanto a la TS, ya que el hecho de mostrar en este estudio las mismas característica diagnósticas que el índice **I**, no significa que sea aplicable en todos los casos (1,19,20).

La OGTT, aunque es el estándar de oro para el diagnóstico de GDM tiene desventajas, ya que presenta inconvenientes principalmente para la paciente, siendo una prueba de larga duración, ayuno prolongado, con elevado número de extracciones sanguíneas, a algunas pacientes les provoca náuseas y vómitos. A diferencia, las pruebas de tamizaje el índice **I** y el TS no implican muchos inconvenientes y presentan buena concordancia con la OGTT, alta sensibilidad y especificidad (1-3,11).

El porcentaje de población diabética de 3.77% (2 pacientes positivas / 53 pacientes estudiadas) (ver tabla 5) encontrada en este estudio, coincide con el porcentaje de las estadísticas mundiales, las cuales muestran que la GDM ocurre entre un 0.15% y un 4.95% de las gestantes. Lo que demuestra que seria conveniente realizar de rutina cualquiera de las

pruebas de tamizaje para GDM a todas las mujeres embarazadas, siempre y cuando se cuente con los recursos, ya que como se puede observar en la tabla 4, las pacientes 13 y 46 fueron referidas del servicio de consulta externa de rutina, si bien es cierto no fueron diagnosticadas con GDM, ambas presentaron tolerancia disminuida a los carbohidratos, al presentar un valor de la OGTT aumentado, necesitando por lo tanto estas pacientes un manejo prenatal y postnatal especial desde el punto de vista de dieta y monitoreo, para evitar las repercusiones diabéticas que se pueden presentar tanto en la madre como en el bebe. Las pacientes diagnosticadas con GDM fueron referidas del servicio de mediano riesgo de consulta externa, por lo que sería conveniente tomar en consideración por lo menos realizar a todas las pacientes de mediano y alto riesgo alguna de las pruebas de tamizaje (1-3,5,8-10,22).

Es importante mencionar que de las pacientes que presentaron trastornos en el metabolismo de la glucosa, tanto GDM como tolerancia disminuida a la glucosa, solo la paciente identificada con el número 12 presentó una glucosa en ayunas alterada ($>105\text{mg/dL}$), lo que demuestra que es necesario realizar una prueba con sobrecarga oral de glucosa (50 y 100 gramos) para identificar los trastornos en el metabolismo de la glucosa en mujeres embarazadas. Al no realizar la prueba de tamizaje de rutina a las mujeres embarazadas por razones de costo/efectividad, se corre el riesgo de no detectar casos de GDM o trastornos en el metabolismo de los carbohidratos (1-3,11).

La realización de pruebas de tamizaje de rutina producen algunos falsos positivos (ver tabla 4), siendo esto preferible a cambio de perder diagnósticos de GDM. Además si se toma en cuenta la alta sensibilidad y especificidad frente a la OGTT, tanto de un índice **I** como de un TS positivo, se puede asegurar que cuando se presenta un valor positivo en alguna de las dos pruebas existe la posibilidad de alguna anomalía en la tolerancia a la glucosa en el embarazo, por consiguiente se considera que estas gestantes no son normales con respecto al metabolismo hidrocarbonado. De la misma manera se puede asegurar que en este trabajo, ninguna de las pacientes que presentó tanto un índice **I** como un TS negativo, fue diagnosticada con GDM con la OGTT, lo que se observa con la sensibilidad de 100% en ambas pruebas, siendo este punto de suma importancia ya que al realizar

cualquiera de las dos pruebas de tamizaje no se pierden diagnósticos de GDM, dada la alta sensibilidad que presentan es posible detectar todos los casos de GDM. Por lo tanto se recomienda realizar alguna de las pruebas de tamizaje (índice **I** o TS) antes de realizar la OGTT, debiendo ser positiva la prueba de tamizaje para poder la realizar la OGTT, ya que la realización directa de una OGTT trae consigo inconvenientes a la paciente y resulta innecesaria para muchas mujeres, de la misma manera es necesario confirmar con la OGTT, las pruebas de tamizaje que resulten positivas para GDM, para establecer un diagnóstico definitivo (1-3,11).

Es posible asegurar que las características diagnósticas obtenidas en este trabajo son confiables ya que el CV determinado para cada una de las mediciones séricas necesarias para determinar tanto el índice **I** como el TS fue menor del 10% como se muestra en la tabla 6. Las características diagnósticas determinadas en este estudio para el índice **I** según la tabla 3, son muy similares a las determinadas por Perea y cols. en su estudio, no siendo el caso del TS que mostró valores mayores en cuanto a sus características diagnósticas en este estudio, que en el estudio realizado por Perea y cols. y en estudios realizados por otros autores. Los resultados obtenidos en este estudio son aplicables únicamente a la población estudiada, debido al pequeño grupo de pacientes incluidas en el estudio, lo que no permite generalizar los resultados a la población en general. Sin embargo los resultados obtenidos pueden servir de punto de partida para generar nuevos estudios que permitan evaluar una población mas grande (1,19,20).

X. CONCLUSIONES

1. El índice **I** es una buena opción para el tamizaje y/o diagnóstico de diabetes gestacional ya que presenta alta sensibilidad y especificidad de 100% y 96.08% respectivamente, tomando con cautela dichos resultados debido al pequeño número de muestra.
2. Las características diagnósticas determinadas (índice kappa, sensibilidad y especificidad) del índice **I** y el TS fueron exactamente iguales, en el estudio.
3. La sensibilidad y especificidad del TS determinadas en este estudio no concuerdan con las determinadas en otros estudios realizados en poblaciones con mayor número de muestra.
4. Desde el punto de vista costo/beneficio, el TS supera al índice **I** ya que presenta exactamente las mismas características diagnósticas a un menor costo, según las condiciones y características del presente estudio.
5. Para efectos aplicables a este estudio, un índice **I** y un TS negativo descarta el padecimiento de GDM, así como un índice **I** y un TS positivo casi asegura un padecimiento de GDM.
6. El índice **I** y el TS representan menos inconvenientes para las pacientes que la OGTT.
7. El 3.77% de la muestra estudiada resultó diabética (2 pacientes positivas / 53 pacientes estudiadas), lo que concuerda con las estadísticas mundiales que muestran que la GDM ocurre entre un 0.15% y un 4.95% de la población gestante.

XI. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar de rutina la prueba de tamizaje para GDM, al menos a las pacientes atendidas en los servicios de mediano y alto riesgo, y a las pacientes atendidas en las clínicas de control prenatal normal del Hospital de Gineco Obstetricia del IGGS, que presenten uno o más factores de riesgo para GDM.
2. Después de un resultado positivo para GDM con las pruebas de tamizaje es necesario realizar la OGTT para dar un diagnóstico definitivo. La OGTT debe realizarse únicamente cuando la prueba de tamizaje resulte positiva, ya que puede resultar innecesaria para muchas gestantes, y así se evitan inconvenientes a las pacientes, tales como realización de un número alto de pruebas en ayunas, la larga duración de la prueba y el elevado número de extracciones.
3. Deben tomarse a discreción las características diagnósticas determinadas en el presente estudio para la TS, ya que estas no concuerdan con estudios realizados previamente con mayor número de muestras, por lo que se recomienda llevar a cabo en el futuro, estudios con mayor número de muestras, y tomar en cuenta los resultados obtenidos por otros autores.
4. Se recomienda realizar estudios posteriores con un mayor número de gestantes para obtener resultados que puedan ser aplicados a la población en general, en cuanto a las características diagnósticas obtenidas en el presente estudio.

XII. REFERENCIAS

1. Perea R. *et al.* **Estrategia basada en el cociente fructosamina/proteínas totales y glucemia del test de o'sullivan como cribado y/o diagnóstico de diabetes gestacional.** An Clín. 2001; 26/2: 31-39
2. Schwarcz, Ricardo L. *et al.* **Obstetricia**, 5ª ed. Buenos Aires: Editorial Ateneo, 1997. 1422p.(p.309-321)
3. Cunningham, Gary *et al.* **Williams obstetricia** . 21ª ed. España: Editorial Médica Panamericana, 2002. 1422 p. (p.1151-1166)
4. Murray RK, *et al.* **Bioquímica de Harper**. 12 ed. México: Editorial El Manual Moderno, 1992. 740p. (p. 160, 169, 270, 271)
5. **Diccionario de Medicina Océano Mosby** 4ª ed. España: Océano, 1996. 1504p. (p.616, 1041)
6. Cox, M. y Nelson, D. **Lehninger principios de bioquímica** 3ª ed. Barcelona: Ediciones Omega S.A., 2001. (p. 293, 294, 304, 888)
7. Guyton, Arthur. **Tratado de fisiología médica**. 8ª ed. México: Interamericana Mc Graw-Hill, 1994. (p. 893-905)
8. Hoffman L, *et al.* **Gestational diabetes mellitus, management guides.** MJA 1998; 169:93-97
9. Thomas R Moore, MD. **Diabetes Mellitus and Pregnancy.** Medicine Journal 2002; 3/6
10. Innes K. *et al.* **Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for gestational diabetes.** JAMA 2002; 287/24:3212

11. **Zuñiga G. Sergio, Diabetes mellitus: conceptos actuales en clasificación, diagnóstico y tratamiento.** Mundo médico 1998. p. 6-10
12. **Medicentro®. Fructosamina, método, muestra, significado clínico utilidad clínica, variables por enfermedad, variables por drogas y variables preanalíticas.**
Colombia
Consultado en abril 2004
[Http://www.medicentro.com.co/lab-clinico/analisis/a-f/FRACTOSAMINA.html](http://www.medicentro.com.co/lab-clinico/analisis/a-f/FRACTOSAMINA.html)
13. **Lawrence M. Tierney. et al. Diagnóstico y tratamiento** 34^a ed. México: El Manual Moderno 1999. XXII+1624p.(p.736-737)
14. **Muñoz R. Elena. Utilidad de la fructosamina sérica en pacientes diabéticos.** Rev. Cubana Med Milit 1997; 26 /1: 75-79
15. **Romay P, Cheyla. Fructosaminas: su evaluación y utilidad clínica.** Rev Cubana Endocrinol 1997;8/2:165-170
16. **Mussart, Norma, Coppo, Diego. 2001.Valores plasmáticos de fructosamina y glucosa según hábitos de vida en ancianos del NEA afectados por trastornos crónicos.** Argentina.. Consultado Julio 2004.
[Http://www1.unne.edu.ar/cyt/2001](http://www1.unne.edu.ar/cyt/2001)
17. **Baker R John, et al. Use of proein-based standards in automated colorimetric determinatios of fructosamine in serum.** Clin Chem. 1985; 31: 1550-1554
18. **Van Dieijen-Visser MP, Influence of variations in albumin or total-protein concentration on serum fructosamine concetration.** Clin Chem. 1986; 32: 1610

19. Perea R, *et al.* **Nueva estrategia de cribado para la diabetes gestacional.** Av Diabetol 1999; 15: 109-116
20. Perea R. *et al.* **A simple index for detection of gestational diabetes mellitus.** J R Soc Med. 2002;95/9:435-9
21. Ramin, Susan. **Clínicas de Ginecología y Obstetricia Temas Actuales, Complicaciones médicas del embarazo.** México: McGraw-Hill Interamericana. Volumen 3 2002. 578p.(p471-488)
22. William W. Beck M.D. **Obstetrics and Gynecology.** 4ta ed. USA: National Medical Series for independent Study. 1997
23. Orozco F, Marleny. **Morbimortalidad materna y fetal en la etapa perinatal I y II asociadas a la diabetes** Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 2000. 76p.
24. **Fructosamina** España: BioSystems Reagents & Instruments ®. Doc. Tec. 2004. 2p.
25. **Glucosa Flex® Dimension® Clinical chemistry system** USA: Dade Behring Inc. Doc. Tec. 2003.
26. **Proteínas totales Flex® Dimension® Clinical chemistry system** USA: Dade Behring Inc. Doc. Tec 2003.
27. Organización Panamericana de la Salud. **Métodos de investigación epidemiológica en enfermedades transmisibles.** Venezuela. Doc.Tec. 150p.

XIII. ANEXOS

Anexo 1

- **Clasificación de las insulinas:**

Según la rapidez con que alcanzan el efecto máximo (y no por la duración del mismo), las insulinas se clasifican de la siguiente manera (2):

Clasificación de las insulinas según su tiempo de acción (2).

Tipo de insulinas	Comienzo de acción	Efecto máximo	Duración
A. Rápidas - Corrientes - Regulares - Cristalinas	30 minutos	30-60 minutos	6 horas
B. Intermedias	2 horas	8- 12 horas	18-24 horas
C. Prolongadas	No se usan en el embarazo	No se usan en el embarazo	No se usan en el embarazo

Anexo 2

No. _____

Boleta de selección de paciente

**HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
EVALUACIÓN DEL INDICE OBTENIDO DEL COCIENTE
FRUCTOSAMINA/PROTEINAS TOTALES Y GLUCEMIA PARA EL TAMIZAJE Y/O
DIAGNOSTICO DE DIABETES GESTACIONAL**

Yo _____ estoy de acuerdo en participar en el estudio. Se que mi participación es completamente voluntaria y confidencial.

Firma _____

Fecha _____ No. de muestra _____

Edad _____ (años) Edad gestacional _____ (semanas)

Dirección _____ Teléfono _____

RESULTADOS:**I. Cálculo de índice:**

Proteínas totales: _____ (g/dL) Glicemia _____ (mg/dL)

Fructosamina: _____ (µmmol/L) Índice: _____

Resultado de prueba GDM:

Positivo: _____ **Negativo:** _____

II. Test de O'Sullivan:

Glicemia _____ (mg/dL)

Resultado de prueba GDM:

Positivo: _____ **Negativo** _____

III. Curva de Tolerancia a la glucosa:

Glicemia basal (ayuno) _____ (mg/dL) Glicemia 1ª hora _____ (mg/dL)

Glicemia 2ª hora _____ (mg/dL) Glicemia 3ª hora _____ (mg/dL)

Resultado de prueba GDM:

Positivo: _____ **Negativo** _____

Anexo 3

Cálculo de índice *Kappa* (*k*)

$$K = \frac{2(AD+BC)}{N_1N_4 + N_2N_3}$$

Donde las N son los totales marginales etiquetados así:

		MD# 1		
		Sí	No	
MD#2	Sí	A	B	N ₁
	No	C	D	N ₂
		N ₃	N ₄	

<i>Kappa</i>	Concordancia
<0.00	Malo
0.00-0.20	Pobre
0.21-0.40	Sufrible
0.41-0.60	Regular
0.61-0.80	Buena
0.81-0.99	Óptima
1.00	Perfecta

Tomado de: Organización Panamericana de la Salud, Métodos de Investigación Epidemiológica en Enfermedades Transmisibles. Venezuela (27)

Anexo 3

Fórmulas para cálculo de indicadores para evaluación de prueba diagnóstico

Prueba	Método de referencia		
		Positivo	Negativo
	Positiva	Verdadero positivo (a)	Falso Positivo (b)
	Negativa	Falso Negativo (c)	Verdadero Negativo (d)

$$N = (a + b + c + d)$$

Indicadores evaluación de validez de una prueba de diagnóstico	
Sensibilidad %	$a/(a + c) \times 100$
Especificidad %	$d/(b + d) \times 100$
Valor predictivo positivo %	$a/(a + b) \times 100$
Valor predictivo negativo %	$d/(c + d) \times 100$

Tomado de: Organización Panamericana de la Salud, Métodos de Investigación Epidemiológica en Enfermedades Transmisibles. Venezuela (27)

Anexo 4

CRITERIOS DE CLASIFICACION DE PACIENTES EN LAS DIFERENTES CLINICAS DE CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA DEL IGSS.

Control Prenatal Normal:

Todas las pacientes que asisten a control prenatal que no presentan factores de riesgo.

Clínica de Mediano Riesgo:

Pacientes con uno o mas de los siguientes padecimientos:

1. Asmáticas controladas.
2. Síndrome convulsivo controlado
3. Hipo e Hipertiroidismo controlado
4. Leiomiomatosis uterina de pequeños elementos
5. Cerclaje cervical
6. Hematoma subcorionico
7. Desprendimiento prematuro de placenta normoincerta (en fase de resolución)
8. Macrosomia fetal
9. Cesaría anterior a las 36 semanas
10. Presentaciones anormales a las 39 semanas
11. Seguimiento del trabajo de parto prematuro resuelto
12. Seguimiento de amenaza de aborto
- 13.** Papilomatosis genital
- 14.** Obesidad, desnutrición
- 15.** Anemia con hemoglobina menor de 10 g/dL
- 16.** Paciente post Lletz/cono

Anexo 4

Clínica de alto riesgo:

Pacientes con uno o mas de los siguientes padecimientos:

1. Hipertensión arterial
2. Diabetes
3. Restricción de crecimiento intrauterino
4. Feto pequeño para edad gestacional
5. Embarazo multiple
6. Uno o más obitos previos
7. Aborto habitual
8. Cardiopatias
9. Placenta previa
10. Isoinmunización Rh
11. Torch positivo
12. Polihidramios
13. Oligohidramios
14. Malformaciones fetales
15. Cáncer y embarazo
16. Lupus eritematoso sistémico
17. Síndrome de anticuerpos antifosfolipidos
18. Artritis reumatoide
19. Trastornos hematológicos (púrpura trombocitopénica, deficiencia de proteína S y C, etc).
20. Trastornos Psiquiátricos
21. Paciente VIH positiva
22. Anomalías uterinas
23. Tuberculosis en el embarazo
24. Problemas de columna
25. Leiomiomatosis de grandes elementos

Fuente: Consulta externa Hospital de Gineco Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Laura Elisa Barragán Orozco

Autora

Licda. Alba Marina Valdés de García

Asesora

Licda. María del Carmen García de Rodríguez

Asesora

Licda. Rosario Damaris Hernández Hernández

Revisora

Licda. Alba Marina Valdés de García

Directora de Escuela

M. Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán

Decano

