



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
ESCUELA DE POSGRADO

**“CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO
DE LA PREDIABETES MEDIANTE EL
EMPLEO DE LA PRUEBA DE
TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA
EN EL EMBARAZO”**

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN SALUD PÚBLICA Y SALUD
GLOBAL

PERCY NAPOLEÓN PACORA PORTELLA

LIMA – PERU

2016

Asesor de Tesis

Dr. César Cárcamo Cavagnaro

DEDICATORIA

A todos los ángeles que me ha dado Dios:

Mi esposa Rosa Edith,

Mi madre Olinda Luz

Mi padre Enrique Augusto

Mis hermanos Zonia, Augusto, Yvan y
Christian.

A Martita, por sus oraciones.

AGRADECIMIENTO

A Dios, Todo Poderoso, por haberme dado la vida y mostrarme el camino
a través de su Hijo Jesús.

A mi familia, por el amor que Dios les puso en el Corazón.

A los trabajadores del Hospital San Bartolomé, por su ayuda y
colaboración.

A mi asesor, Dr. César Cárcamo Cavagnaro, por el talento que Dios le ha
dado y su tiempo, que ha permitido que esta tesis sea posible.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

Esta investigación fue financiada parcialmente por la Oficina de
Investigación del Hospital Nacional Docente Madre-Nino “San
Bartolomé” de Lima, Perú

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
PAGINAS PRELIMINARES	
Resumen	
Palabras clave	
Summary	
Keywords	
1. INTRODUCCION	1
2. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION	6
2.1 Planteamiento del Problema	6
2.2 Marco Teórico	7
2.2.1 Prediabetes y Diabetes mellitus gestacional o intolerancia gestacional a la glucosa	7
2.2.2 Consecuencias de la prediabetes en el embarazo	17
2.2.3 Definición bioquímica de la prediabetes	20
2.2.4 Bases teóricas de la investigación	23
2.2.5 Prueba de tolerancia oral a la glucosa	25
2.2.6 Metabolismo de los nutrientes en el embarazo	25
2.2.7 Complicaciones maternas, fetales y neonatales de la hiperglicemia materna	29
2.3 Justificación del estudio	37
2.4 Objetivos	40
2.4.1 Objetivo General	40
2.4.2 Objetivos Específicos	40
2.5 Hipótesis	41
3.METODOLOGÍA	42
3.1 Diseño del Estudio	42
3.2 Población y muestra	42
3.2.1 Población	42
3.2.2 Muestra	42
3.2.3 Criterio de selección	43
3.3 Variables	43
3.3.1 Definición de variables	45
3.3.1.1 Complicación materna	47
3.3.1.2 Complicación perinatal	48
3.4 Procedimientos y técnicas	50
3.5 Consideraciones éticas	52
3.6 Plan de análisis	53
4. RESULTADOS	55
4.1 Característica de la población estudiada	55
4.2 Valores de glicemia para establecer el diagnóstico de normalidad, prediabetes y diabetes mellitus en el embarazo	57
4.3 Resultado de la prueba de tolerancia oral a la glucosa en el embarazo	58
4.4 Características maternas según el resultado de la tolerancia oral a la glucosa en el embarazo	58

4.5 Complicaciones perinatales según el resultado de la tolerancia oral a la glucosa en el embarazo	60
4.6 Evaluación del embarazo no diabético	63
4.7 El diagnóstico de prediabetes como factor predictor de morbilidad materna y Perinatal en forma independiente	66
4.8 Índice diagnóstico de la prediabetes, diabetes mellitus y la prediabetes-diabetes mellitus para identificar la morbilidad materna y perinatal	67
4.9 Índice diagnóstico de la prediabetes-diabetes comparado con los criterios del grupo internacional de asociaciones de estudio de la diabetes y el embarazo (IADPSG o ADA 2012), Carpenter Coustan, Organización Mundial de la Salud 1980 (OMS 1980), Grupo Nacional de Datos en Diabetes (NDDG) y O'Sullivan y Mahan para identificar la morbilidad materna y perinatal	70
5. DISCUSION	73
6. CONCLUSIONES	87
7. RECOMENDACIONES	89
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	91
9. ANEXOS	
9.1 TABLAS	
Tabla 1. Características maternas y perinatales de 1,117 mujeres gestantes estudiadas. Variables continuas	
Tabla 2. Características maternas y perinatales de las 1,117 mujeres gestantes estudiadas. Variables categóricas	
Tabla 3. Complicaciones maternas y perinatales de las 1,117 mujeres gestantes estudiadas	
Tabla 4. Valores de glicemia para el diagnóstico de la normalidad, prediabetes y la diabetes mellitus en el embarazo empleando la prueba de tolerancia a la glucosa en semana 24 a 32 de gestación	
Tabla 5. Tolerancia a la glucosa en 1,117 gestantes sin riesgo de enfermedad vascular en semana 24 a 32 incluidas en el estudio	
Tabla 6. Características maternas y perinatales de 1,117 mujeres gestantes de embarazos simples sin factor de riesgo vascular según el resultado de la tolerancia a la glucosa	
Tabla 7. Características maternas y perinatales de 1,117 mujeres gestantes de embarazos simples sin factor de riesgo vascular según el resultado de la tolerancia a la glucosa	
Tabla 8. Riesgo relativo y riesgo relativo ajustado para presentar complicaciones maternas, fetales y neonatales en 388 embarazos con prediabetes comparado con 616 embarazos normo-glicémicos	
Tabla 9. Características maternas y perinatales de 1,004 mujeres gestantes no diabéticas con embarazos simples según el número de valores de glucosa en el rango de prediabetes	
Tabla 10. Características maternas y perinatales en 1,004 mujeres gestantes no diabéticas con embarazos simples según grado de tolerancia a la glucosa	
Tabla 11. Índice diagnóstico de la prediabetes, la diabetes mellitus y prediabetes-diabetes para identificar la morbilidad materna y perinatal	
Tabla 12. Índice diagnóstico de los criterios prediabetes-diabetes, del grupo internacional de asociaciones de estudio de la diabetes y el embarazo (IADPSG o ADA 2012), Carpenter y Coustan, Organización mundial de la salud (OMS 1980), Grupo Nacional de Datos en Diabetes (NDDG) y O'Sullivan y Mahan para identificar la morbilidad	

materna y perinatal

Figura 1. Diagrama del estudio de cohorte realizado en mujeres gestantes.

Figura 2. Incidencia anual y acumulada de prediabetes y diabetes mellitus en el embarazo mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Hospital San Bartolomé, Lima, Perú, 2000-2012.

Figura 3. Complicaciones maternas y perinatales en 1,117 mujeres gestantes sin factor de riesgo vascular según el resultado de la tolerancia a la glucosa. Hospital “San Bartolomé”. Lima, Perú, 2000-2012

Figura 4. Características y complicaciones maternas en 1,004 mujeres gestantes no diabéticas con embarazos simples según el número de valores de glicemia en el rango de prediabetes. Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé”. Lima, Perú, 2000-2012

9.2 DEFINICIÓN DE VARIABLES

9.3 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

9.4 FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

RESUMEN

La prediabetes es un estado de hiperglicemia intermedia que afecta, por lo menos, a 20% de personas mayores de 18 años en Latinoamérica y se asocia con la aparición de la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus. El objetivo general de esta investigación fue determinar si los valores de glicemia superiores al percentil 75 y no mayores al percentil 95 (rango correspondiente a “prediabetes”) en la prueba de tolerancia oral a la glucosa se asociaban a mayor frecuencia de complicaciones maternas y perinatales que los valores de glicemia no mayores al percentil 75 (rango “normal”) en una población de gestantes de Lima con bajo riesgo para diabetes mellitus.

Se realizó un estudio observacional de una cohorte retrospectiva de 1,117 gestantes con embarazos simples, que no presentaron historia personal de diabetes mellitus, hipertensión arterial, aborto, natimuerto ni historia familiar de diabetes mellitus y/o hipertensión arterial. Estas gestantes fueron sometidas a prueba de tolerancia oral con 75 gramos de glucosa y 2 horas de duración en la semana 24 a 32 de gestación y fueron seguidas hasta el momento del parto y siete días después del nacimiento del recién nacido desde el 1° de diciembre del 2,000 hasta el 31 de diciembre del 2,012 en el Hospital “San Bartolomé” en Lima, Perú.

Este estudio demostró que las mujeres gestantes no diabéticas con niveles de glucosa en el rango de prediabetes constituyeron 35.5% de la población estudiada (396/1,117) y presentaron mayor riesgo de parto por cesárea, neonato con peso mayor o igual a 4 kilogramos y grande para la edad de gestación. El diagnóstico de prediabetes, independiente de la edad materna, índice de masa corporal materna, multiparidad,

edad gestacional al momento de la prueba de tolerancia a la glucosa y sexo fetal, determina un significativo mayor riesgo de estas complicaciones maternas-perinatales. Un valor de glicemia mayor del percentil 75 y menor o igual al percentil 95 en la prueba de tolerancia oral a la glucosa es suficiente para identificar gestantes de mayor riesgo para estas complicaciones comparado con las gestantes con las tres glicemias menor o igual al percentil 75. Mientras que el diagnóstico de diabetes mellitus en el embarazo permite identificar sólo 20% de los embarazos que presentarán las complicaciones maternas perinatales descritas, el diagnóstico de prediabetes-diabetes, que se realiza con un solo valor de glicemia mayor de 85 mg/dL en ayunas, mayor 136 mg/dL una hora y mayor de 106 mg/dL a las dos horas luego de sobrecarga oral a la glucosa, nos permite identificar más del 50% de los embarazos que desarrollarán estas complicaciones.

El criterio de prediabetes-diabetes mellitus en el embarazo presentó 4 a 24 veces mayor sensibilidad para identificar la morbilidad materna-perinatal asociada a la hiperglicemia comparado con el criterio para el diagnóstico de diabetes gestacional del grupo internacional de asociaciones de estudio de la diabetes y el embarazo (IADPSG/ADA 2012), Carpenter Coustan, Organización Mundial de la Salud 1980, Grupo Nacional de Datos en Diabetes (NDDG) y O'Sullivan y Mahan.

El criterio de prediabetes-diabetes mellitus, presentó, además, mayor valor predictivo negativo para identificar morbilidad materna y perinatal comparado con los otros criterios.

Debido a que la prediabetes en el embarazo, independiente de otros factores, determina un significativo mayor riesgo de complicaciones materno perinatales, se recomienda identificar a estas mujeres gestantes tempranamente en el embarazo para ofrecerles un manejo médico adecuado que permita evitar estas complicaciones.

Palabras claves: Intolerancia a la glucosa, prediabetes, diabetes mellitus, embarazo, recién nacido

SUMMARY

Prediabetes is an intermediate state of hyperglycemia that affects at least 20% of people greater than 18 years old in Latin America and it is associated with the onset of arterial hypertension, cardiovascular disease and diabetes mellitus. The overall objective of this research was to determine whether the glucose values above the 75th percentile and not greater than the 95th percentile (corresponding to "prediabetes" range) in the oral glucose tolerance test (OGTT) in pregnancy were associated with increased frequency of maternal and perinatal complications compared to those of women not exceeding the 75th percentile of glucose values ("normal" range) in a population of pregnant women in Lima with low risk for diabetes mellitus.

An observational cohort study comprising 1,117 pregnant women with singleton pregnancies without personal history of diabetes mellitus, arterial hypertension, abortion, stillbirth, family history of diabetes mellitus and / or arterial hypertension was conducted. These pregnant women underwent OGTT with 75 grams of glucose load and 2 hours duration at 24-32 weeks of gestation and they were followed until delivery and seven days after neonatal birth from January 1, 2000 until December 31, 2012 at Hospital "San Bartolome" in Lima, Peru.

This study demonstrated that non-diabetic pregnant women with glucose levels within the prediabetes range constituted 35.5% of the study population (396/1,117) and had a higher risk of cesarean delivery, birthweight equal or greater than 4 kg and large-for-gestational-age infant. The diagnosis of prediabetes, independent of maternal age,

maternal body mass index, multiparity, gestational age at oral glucose tolerance test and fetal sex, determines a significant increased risk of these maternal-perinatal complications. One glucose value greater than the 75th percentile and less than or equal to the 95th percentile in the OGTT is able to identify pregnant women at high risk for these complications as compared with pregnant women with three glucose levels less than or equal to the 75th percentile. While the diagnosis of diabetes mellitus identify only 20% of pregnancies that will develop the maternal perinatal complications described, the diagnosis of prediabetes-diabetes, which is done with a single value greater glycemia of 85 mg / dL at fasting, greater 136mg / dL at one hour , and greater than 106 mg / dL at two hours after oral glucose overload, allows us to identify more than 50% of pregnancies that will develop these complications.

The criteria for prediabetes-diabetes mellitus in pregnancy showed 4-24 fold increase in sensitivity to identify maternal and perinatal morbidity associated with hyperglycemia compared with the criteria for the diagnosis of gestational diabetes using International Group study of diabetes and pregnancy (IADPSG / ADA 2012), Carpenter Coustan, World Health Organization 1980 National Diabetes data Group (NDDG) and O'Sullivan and Mahan Criteria.

The criteria for prediabetes-diabetes mellitus in pregnancy also had greater negative predictive value to identify maternal and perinatal morbidity compared with the other criteria.

Because pre-diabetes in pregnancy, independent of other factors, determines a significant increased risk of perinatal maternal complications, it is recommended to

identify these pregnant women early in pregnancy to offer them appropriate medical management that may avoid these complications.

Keywords: Glucose intolerance, prediabetes, diabetes mellitus, pregnancy, newborn

1. INTRODUCCIÓN

Diabetes mellitus (DM) es a grupo de enfermedades metabólicas caracterizado por hiperglicemia debido a defectos en la secreción de la insulina, la acción de la insulina o ambos(1). Los niveles umbrales de glicemia que definen a la diabetes se basa en la asociación observada entre ciertos niveles de glucosa y el aumento dramático en la prevalencia de complicaciones microvasculares considerados específicos de la hiperglicemia, tales como retinopatía y nefropatía. (2) En 1979, el Grupo Nacional de Datos en Diabetes (National Diabetes Data Group :NDDG) introdujo el concepto de un estado metabólico intermedio entre la homeostasis normal de la glucosa y la DM, denominada tolerancia anormal a la glucosa (3). Las personas con tolerancia anormal a la glucosa no cumplen con los criterios para ser diagnosticados con diabetes, pero tienen niveles de glucosa más elevada de lo normal.

En 1997, el Comité en Diagnostico y Clasificación de DM extendieron el concepto al reconocer pacientes con hiperglicemia en ayunas (impaired fasting glucose: IFG) y pacientes con tolerancia a la glucosa alterada (impaired glucose tolerance:IGT). (1) Ambas categorías (IGT y IFG) fueron denominados como prediabetes y son considerado importantes factores de riesgo para la progresión a la DM. Aún más, la prediabetes se asocian a complicaciones microvasculares, tales como retinopatía, enfermedad crónica renal, neuropatía y enfermedad cardiovascular.(4–8)

Investigaciones realizadas en ciudades urbanas de Venezuela, Colombia, Argentina, México, Perú, Ecuador y Chile han revelado que la IFG y la DM ocurre en 30.1% de las mujeres en edades de 25 a 64 años (9) y la IGT ocurre en aproximadamente el 20% de mujeres en edad reproductiva (15 a 40 años) en Colombia (10), Brasil (11),

México (12) y Perú(13). Esto ubica a la población latinoamericana como una de las que tiene mayor frecuencia de prediabetes y DM (14,15).

Los estudios epidemiológicos han revelado que: 1) el estadio prediabético de la mujer acarrea un riesgo importante en la salud de la descendencia (16,17); 2) la DM no es una condición benigna, ya que en el momento de su diagnóstico, hasta 50% de los pacientes presenta una importante morbilidad (18); 3) las manifestaciones tardías de la DM parecen depender del tiempo de duración de la hiperglicemia y la presencia de factores de riesgo cardiovascular asociados, tales como hipertensión arterial, hiperlipemia postprandial, obesidad central e inactividad física (19); y 4) el origen de la aterosclerosis acelerada parece depender del tiempo de duración de la intolerancia a la glucosa (19).

Por tanto, cualquier estrategia eficaz de prevención del daño vascular en la salud del ser humano debe identificar a la prediabetes y a la DM a través de un diagnóstico precoz en las personas asintomáticas constituida, particularmente, en las mujeres en edad reproductiva y sus hijos quienes constituyen la población que acude a buscar atención médica con mayor frecuencia en todo el mundo y, particularmente, en los países en desarrollo (13).

Sin embargo, existe una gran dificultad en definir el diagnóstico de prediabetes y DM en el embarazo debido a diferentes criterios empleados para su diagnóstico (tabla 1). Si bien se ha acuñado el término diabetes mellitus gestacional (DMG) definiéndola como la hiperglicemia o intolerancia a la glucosa de severidad variable reconocida por primera vez en el embarazo (20,21), esta definición no define a partir de que umbral de glicemia se debe identificar a la IFG o IGT en el embarazo y no excluye a

la diabetes pregestacional debido a que la mujer gestante puede ignorar la existencia de diabetes mellitus antes del embarazo. Así, la definición actual de DMG puede incluir a mujeres gestantes que pueden presentar la diabetes mellitus antes, durante y después del embarazo (13,22). Sin embargo, el 90% de los casos diagnosticados de diabetes gestacional comprende un estadio de hiperglicemia gestacional o prediabetes cuya glicemia se normaliza después del parto (13,22,23). Aún más, la hiperglicemia en ayunas (IFG) detectada en el primer trimestre del embarazo podría considerarse una diabetes mellitus pregestacional y comprenderían al 10% de las mujeres que después del embarazo continúan siendo hiperglicémicas o diabéticas (24,25).

La prevalencia de DMG en América latina y el Caribe varía entre el 1 y el 14% de los embarazos debido a la característica de la población estudiada, tales como la presencia de historia familiar de diabetes mellitus, obesidad, edad mayor de 25 años, etnia y al criterio diagnóstico empleado (13,22). Así, por ejemplo los criterios diagnóstico de DMG han empleado el percentil 97 (media + 2 desviaciones estándar) (26) o percentil 90 (27). El percentil empleado para el diagnóstico explicaría la prevalencia de DMG en la población de estudio. Aún más, la mayoría de los criterios diagnósticos de DMG no han sido sustentados clínicamente por su asociación a complicaciones maternas, fetales ni neonatales, sino con la posibilidad de desarrollar diabetes mellitus después del parto (23).

Si bien el impacto materno y perinatal de la DMG no ha sido bien determinado hasta el momento, se reconoce que la hiperglicemia se asocia a significativa mayor frecuencia de partos prematuros, parto por cesárea, roturas de membranas fetales, recién nacidos grandes para la edad (GEG), traumatismo obstétrico, sepsis neonatal y

muerte perinatal (13,22). La Organización Mundial de la Salud en 1980 (28) y la Asociación Americana de Diabetes en la Quinta Reunión de trabajo sobre diabetes gestacional en el 2007 (29) han recomendado el uso de la prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gramos de sobrecarga oral y dos horas de duración. Un informe reciente del estudio de la “hiperglicemia y resultado adverso de embarazo” (“Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome: HAPO) reveló que globalmente la DMG está asociada con peores resultados materno perinatales, tales como recién nacidos grande para edad gestacional, pre-eclampsia, cesárea primaria, hipoglucemia neonatal, presencia de péptido-C en suero del cordón, prematuridad, cuidados intensivos neonatales e hiperbilirrubinemia (30).

El estudio HAPO también demostró que las asociaciones entre glicemia materna y los peores resultados materno perinatales presentan una clara asociación lineal continua a través de los rangos de concentraciones maternas de glucosa por debajo de los niveles de diagnóstico de diabetes (30). Estos resultados, proporcionaron suficiente evidencia como para desarrollar estándares diagnósticos basados en resultados maternos perinatales adversos y así clasificar la DMG con criterios internacionalmente válidos y reconocidos. (31,32).

El propósito de la presente investigación es determinar si los valores de glicemia superiores al percentil 75 y no mayores al percentil 95 (rango correspondiente a “prediabetes”) en la prueba de tolerancia oral a la glucosa se asocian a mayor frecuencia de complicación materna y perinatal que los valores de glicemia no

mayores al percentil 75 (rango “normal”) en una población de gestantes de Lima con bajo riesgo para DM.

Cuadro 1. Criterios para diagnosticar la diabetes gestacional mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa en el embarazo.

Criterio	O’Sullivan y Mahan⁽²⁶⁾	NDDG^(3,36,37,38)	OMS 1980⁽²⁸⁾	Carpenter y Coustan^(39,40), y ADA 2011⁽²¹⁾	IADPSG⁽²⁷⁾ y ADA 2012⁽⁵⁴⁾
Muestra de Sangre	Sangre total	Sangre Plasmática	Sangre Plasmática	Sangre Plasmática	Sangre Plasmática
Sobrecarga oral de glucosa	100 g	100 g	75 g	100 g ó 75 g	75 g
Ayunas, mg/dL	90	105	126	95	92
1 hora, mg/dL	165	190	No se requiere	180	180
2 horas, mg/dL	145	165	140	155	153
3 hora, Mg/dL	125	145	No se requiere	140	No se requiere
Criterio de glicemia anormal	Dos o más valores	Dos o más valores	Un solo valor	Dos o más valores	Un solo valor

2. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION

2.1 Planteamiento del Problema

Si bien actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1980 (28), la Asociación Americana de la Diabetes en 2007 (29) y el grupo internacional de asociaciones de estudio de la diabetes y el embarazo (IADPSG) en el 2011 (27) emplean la prueba de tolerancia oral con sobrecarga de 75 gramos de glucosa y dos horas de duración, los valores de glicemia para establecer el diagnóstico de DMG varía según puede observarse en el cuadro 1. El criterio de O'Sullivan y Mahan (26), la ADA 2011 (29) y la NNDG (3) emplea dos valores anormales de glucosa; en cambio, la OMS (28) y la IADPSG (27) y ADA 2012 (21) emplea un solo valor anormal de glucosa.

Debido a que por lo menos el 25% de la población de mujeres peruanas en edad reproductiva presentan hipertensión arterial (33) y el síndrome metabólico (obesidad, hipertensión arterial, hiperglicemia, hipertrigliceridemia) ocurre en cerca del 25% de la población adulta (34) y aproximadamente el 25% de las gestantes en el Perú presenta alguna complicación obstétrica que requieren el parto por cesárea, se propone el emplear el percentil 75 para definir los valores de normalidad en la prueba de tolerancia oral a la glucosa en el embarazo e identificar a las gestantes con glicemia mayor del percentil 75 hasta el percentil 95 como prediabetes y glicemia mayor del percentil 95 como diabetes mellitus, al igual que cuando cumplen los criterios de la OMS (28), ADA 2011(29), y IADPSG (27) y ADA 2012 (21).

La pregunta de investigación que nos planteamos es la siguiente: ¿La frecuencia de las complicaciones maternas y perinatales en las gestantes con glicemia mayor del percentil 75 hasta el percentil 95 es significativamente mayor que la frecuencia de las complicaciones de las gestantes con glicemia menor o igual del percentil 75?

2.2 Marco Teórico

2.2.1 Prediabetes y Diabetes mellitus gestacional o intolerancia gestacional a la glucosa

En 1882, J Matthews Duncan observó que la diabetes mellitus podía aparecer durante el embarazo y cesar al final del embarazo (41). Fue la observación clínica de los médicos de familia que atendían el nacimiento de los niños en casa, chequeaban a estos niños desde la niñez hasta la edad adulta y luego atendían el parto de las niñas ya adultas, lo que permitió a partir de los años 1940 y 1950 documentar que la mujer destinada a desarrollar diabetes tenían niños que podían morir dentro del útero (42-45), ser de tamaño grande al nacer (42-45) y engordaban rápidamente durante el embarazo (45). Así, en 1950, W.P.U. Jackson reportó una alta posibilidad de muerte fetal y macrosomía fetal en mujeres que posteriormente desarrollaron prediabetes.(46) Este estadio antes del desarrollo de la diabetes mellitus asociado a complicaciones obstétricas se denominó prediabetes a principio del siglo pasado (42-46). En 1957, Elsie Reed Carrington y colaboradores acuñaron el término “diabetes gestacional” (47)

En 1964, O'Sullivan y Mahan (26) establecieron los criterios para el diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional mediante el empleo de la prueba de tolerancia oral a la glucosa con 100 gramos de glucosa y 3 horas de duración en 752 gestantes durante todo el periodo de la gestación. Consideraron como hiperglicemia dos o más valores de glicemia de cuatro valores (basal o ayunas, glicemia-1 hora, glicemia 2 horas y glicemia- 3 horas) mayores de la media + 2 desviaciones estándar (percentil 97). Estos valores fueron redondeados al valor de 5 mg/dL más cercano (ver tabla 1). Las concentraciones de glicemia fueron hechas en sangre total mediante el empleo del método de Somogy-Nelson. Estos autores establecieron que las mujeres gestantes con valores de glicemia mayor de 1, 2 y 3 desviaciones estándar por encima del promedio tuvieron la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus con una frecuencia de 7%, 16% y 40% dentro de los ocho años después del parto. El empleo de dos o más glicemia de cuatro glicemias mayores de la media + 2 desviaciones se establecieron en base a la predicción de desarrollar diabetes en 40% de los casos luego del parto.

En 1973, O'Sullivan y colaboradores (35) reportaron que la determinación de glicemia 1 hora después de una sobrecarga de 50 gramos (test de 50 g) mayor de 130 mg/dL con el método de Somogyi-Nelson detectaba a la diabetes gestacional (empleando la PTOG con 100 gramos de glucosa y 3 horas de duración) con una sensibilidad de 79% . Estos autores señalaron, además, que los factores de riesgo por historia clínica, tales como peso de recién nacido mayor de 4 kg, muerte fetal, muerte neonatal, anomalías congénitas, prematuridad, historia familiar de diabetes, obesidad, ganancia ponderal excesiva, glucosuria, proteinuria , hipertensión arterial y

prematuridad sólo tenía una sensibilidad del 63% para detectar la diabetes gestacional.

En 1979, el grupo de información nacional en diabetes (National Diabetes Data Group: NDDG) publicaron la clasificación y diagnóstico de otras categorías de intolerancia a la glucosa (3). Debido a que no había otro trabajo mejor que el de O'Sullivan y Mahan y para ese entonces ya se medía la glicemia en sangre plasmática, el NDDG refrendaron el estudio O'Sullivan y Mahan y convirtieron los valores de glicemia en sangre total en sangre plasmática, agregándole un 14% al valor ya redondeado del estudio de O'Sullivan y Mahan. Esta conversión fue realizada debido que, en varones, se había encontrado que el valor de glicemia en sangre total obtenido por el método de Somogyi-Nelson equivalía al 86% del valor de glicemia plasmática. El valor obtenido para la glicemia plasmática por la NDDG fue redondeado por segunda vez al valor de 5mg/dL más cercano (ver cuadro 1). Además, la NDDG recomendó emplear el test de 50 g como prueba de detección. Si el valor de glicemia-1 hora era mayor de 140 mg/dL, las pacientes debían ser sometidas a la PTOG empleando 100 gramos y de 3 horas de duración. Este criterio fue respaldado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Primera (36), Segunda (37) y Tercera (38) Reunión de Trabajo en diabetes gestacional.

En 1980 (28), la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomendó el uso de la PTOG empleando una sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa. Los criterios de la OMS definieron a la diabetes mellitus cuando la glicemia en plasma a las 2 horas era mayor de 200 mg/dL y a la intolerancia gestacional a la glucosa cuando el valor de

glicemia a las 2 horas era mayor de 140 mg/dL y menor a 200 mg/dL. Este criterio fue desarrollado originalmente para la población general de mujeres no gestantes.

En 1982, Coustan y Carpenter (39) señalaron que los métodos de hexoquinasa y glucosa-oxidasa son específicos para glucosa y usualmente los valores son 5 mg/dL menores a los determinados por el método de Somogyi-Nelson, el cual detecta otros sacáridos además de glucosa en la sangre total. Estos autores, entonces, disminuyeron en 5 mg/dL a los valores originales obtenidos por O'Sullivan y Mahan y luego le aumentaron un 14% para transpolar el valor a glicemia plasmática y redondearon el valor al múltiple de cinco más cercano y propusieron valores menores a los propuestos por el NDDG para el diagnóstico de diabetes gestacional. Este criterio fue respaldado por la ADA (21) y la Cuarta Reunión de Trabajo en diabetes gestacional (40). Ver cuadro 1.

En 1994, Pettit y colaboradores (48) compararon el método de un paso de la OMS comparado con el método de dos pasos de la NDDG para el diagnóstico de la tolerancia anormal a la glucosa en el embarazo. Estos autores encontraron que la frecuencia de DMG empleando el criterio de la OMS fue mayor (6.8%) que el diagnóstico de DMG según el criterio del NDDG (1.6%). El criterio de DMG de la OMS identificó 6.3 veces mayor número de gestantes que presentaron recién nacido con peso mayor de 3999 g. Además, 57% (4/6) de los partos por cesárea fueron DMG con el criterio de la OMS, pero ningún caso de cesárea fue identificado con el criterio de la NDDG. Estos resultados demostraron que el criterio de la OMS detecta mayor número de gestantes DMG que presentan e mayor riesgo de complicaciones obstétricas.

En 1996, Deerochanawong y colaboradores (49) también compararon los criterios de la OMS y del NDDG para el diagnóstico de la DMG en 709 mujeres Tailandesas, en semana 24 a 28 de gestación, quienes fueron sometidas a test de 50 g y PTOG de 75 g en la misma semana. La prevalencia de DMG con el criterio de la NDDG fue 1.4% (10/709) y con el criterio de la OMS fue 15.7% (111/709). Todas las pacientes con DMG fueron intolerantes a la glucosa con PTOG de 75 g con el criterio de la OMS. De las 14 mujeres con recién nacidos macrosómicos, 6 (42.9%) eran intolerantes a la glucosa con el criterio de la OMS, mientras que sólo 3 de los 14 (21.4%) eran DMG con el criterio de la NDDG. Estos hallazgos sugieren que los criterios de la OMS detectan mayor número de embarazos con mal resultado del embarazo comparado con el número de DMG diagnosticadas con la NDDG.

En 1998, Sermer y colaboradores (50) realizaron un estudio de cohorte prospectivo analítico en mujeres canadienses no diabéticas mayores de 23 años, quienes fueron sometidas a un test de 50 g y una PTOG de 3 horas con 100 g de glucosa en semana 26 a 28 de gestación. Los médicos y las pacientes no conocieron los resultados a menos que cumplieran los criterios de DMG según la NDDG. De 4,2743 gestantes sometidas al test de 50 g, 3,836 (90%) fueron sometidas a PTOG y 145 (3.8%) mujeres fueron diagnosticadas como DMG. El aumento en el grado de la intolerancia a la glucosa mujeres sin diabetes gestacional se asoció con un aumento significativo en la incidencia de cesárea, preeclampsia, macrosomía, y la necesidad de fototerapia neonatal, así como un aumento de la duración de la estancia hospitalaria materna y neonatal.

En el 2001, Schmidt y colaboradores (51) compararon el criterio de Carpenter y Coustan para el diagnóstico de la DMG con el de la OMS. Para tal fin, los autores estudiaron a una cohorte de 4,977 mujeres gestantes brasileñas a quienes se les realizó la PTOG con 75 g y 2 horas duración entre la semana 24 y 28 semanas de gestación y luego fueron seguidas hasta después del parto. El 2.4% presentaron DMG por criterio de Carpenter y Coustan y el 7.2% fueron DMG con el criterio de la OMS. Después de ajustar para los efectos de la edad, obesidad, y otros factores de riesgo, estos autores concluyeron que si bien ambos criterios, Carpenter y Coustan y la OMS, identifican embarazos con un significativo riesgo relativo ajustado para preeclampsia y muerte perinatal en el embarazo, el criterio de la OMS identifica a mayor número de gestantes con DMG (7.2%) en riesgo comparado con el criterio de Carpenter y Coustan (2.4%).

En el 2007, Metzger y colaboradores (30) realizaron el estudio de Hiperglicemia y Efecto adverso en el embarazo (HAPO), el cual consistió en el estudio de una cohorte prospectiva que incluyó a 25,505 mujeres embarazadas en 15 hospitales de maternidad de nueve países, las que fueron sometidas a PTOG de 75 gramos y dos horas de duración en semana 24 a 32 de gestación. El objetivo de este estudio fue determinar la relación de la glicemia plasmática en la PTOG con varias complicaciones del embarazo. Los datos de la glicemia no fueron informados al médico tratante o a la paciente si el nivel de glicemia en ayunas era menor de 105 mg/dL y si la concentración de glicemia en 2 horas era menor de 200 mg/dL. Los resultados mostraron una asociación en aumento entre los diferentes niveles de glicemia en ayunas, 1 hora y dos horas obtenida en la PTOG y el peso al nacer mayor

del percentil 90, la concentración sérica del péptido C del cordón umbilical mayor del percentil 90, cesárea primaria y la hipoglicemia clínica neonatal independiente de otros factores. También se encontró una asociación positiva entre los niveles de glicemia en aumento y cada uno de los cinco objetivos secundarios examinados: nacimiento prematuro, distocia de hombro o traumatismo al nacer, cuidados intensivos neonatales hiperbilirubinemia y preeclampsia. Las asociaciones entre la glicemia materna y el resultado adverso en el embarazo generalmente permaneció significativo luego de ajustar con posibles factores confusores y fue consistente en todos los centros, a excepción de la asociación de la glicemia en ayunas y la cesárea primaria. Concluyeron los autores que existe una asociación continua de los niveles de glucosa materna por debajo de los de diagnóstico de la diabetes con el aumento de peso al nacer y aumento de los niveles de péptido C en suero de sangre de cordón.

Debido a que el estudio HAPO demostró una fuerte asociación lineal entre niveles de glicemia materna en la PTOG en ayunas, 1 hora y dos horas con el riesgo de presentar un recién nacido con percentil mayor de 90 para el peso al nacer, péptido C para sangre del cordón y el porcentaje de grasa corporal neonatal, se emplearon estos resultados para establecer las concentraciones de glucosa como potenciales medios de diagnóstico. La reunión de consenso de la Asociación Internacional de los Grupos de Estudio de la Diabetes y el Embarazo (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group: IADPSG) decidió que se debería emplear como referencia para seleccionar umbrales diagnóstico de glicemia los valores promedios de glicemia en ayunas (81 mg/dL), 1 hora (133 mg/dL) y dos horas (111 mg/dL) en la PTOG. Luego de revisar la información de la HAPO, la IADPSG concluyó que se

emplearía el valor de glicemia asociado a una posibilidad de riesgo (OR) de 1.75 con respecto al valor promedio (27).

Sólo el criterio de la IADPSG ha fundamentado el empleo los valores diagnóstico de glicemia en la PTOG porque estos valores están asociados con 1.75 veces mayor probabilidad estimadas de resultados fetales adversos, definidos como el peso al nacer por encima del percentil 90 para la edad gestacional, concentración del péptido C de cordón umbilical por encima del percentil 90 y el porcentaje de grasa corporal por encima del percentil 90 en comparación con las mujeres embarazadas con valores de glucosa en sangre en o por debajo del valor promedio de la cohorte del estudio HAPO (30) y sobre la base de modelos completamente ajustados de regresión logística (27). Al medir sólo la glicemia en ayunas de 92 mg/dL, se identifica al 8.3% de la cohorte con del diagnóstico de DMG. Cuando se agrega el valor de glicemia de 1 hora (180 mg/dL) se agrega un 5.7% adicional y cuando se agrega la glicemia de 2 horas (153 mg/dL) se agrega un 2.1% de DMG en la cohorte. En la cohorte del estudio de la HAPO, 11.1% presenta un valor elevado de glicemia, 3.9% tienen dos valores elevados de glicemia y 1.1% presentaron una elevación de los tres valores de glicemia.

En esencia, los valores de la PTOG para el diagnóstico de DMG según consenso de la IADPSG se encuentran en el percentil 90 y la prevalencia de DMG en toda la cohorte con este nuevo criterio fue 17.8% (27).

En 2008, la conferencia internacional para el diagnóstico y clasificación de la diabetes gestacional revisó los resultados publicados del estudio HAPO (52,53) y en

el 2011, la IADPSG también ha recomendado el empleo de la sobrecarga oral con 75 gramos de glucosa y dos horas de duración (27).

En el 2012, la asociación Americana de diabetes (American Diabetes Association: ADA), ha incluido en sus guías clínicas la recomendación de la IADPSG de tamizaje universal para diagnóstico de la DMG en semana 24 a 28, empleando la prueba de tolerancia oral con 75 gramos de glucosa e interpretando como anormal un solo resultado anormal de glucosa en plasma (en ayunas, a la hora o a las dos horas) como criterio suficiente para el diagnóstico de DMG (54).

De junio 1989 a junio 1992, Pacora (55) evaluó a 1,384 gestantes peruanas sin factor de riesgo para diabetes entre 15 a 34 años, quienes fueron sometidas a la PTOG durante dos horas con 50 g de glucosa. Aquellas con valor de 1 hora > 129 mg/dL fueron sometidas a PTOG de 3 horas con 100 g de glucosa para diagnosticar DMG. El valor promedio de la PTOG con 50g ($VMG = [glicemia \text{ en ayunas} + glicemia \text{ 1h} + glicemia \text{ 2h}] / 3$) fue 86 mg/dL y la desviación estándar (DE) fue 15 mg/dL. Tomando en cuenta estos valores, se definieron tres niveles de hiperglicemia en el tercer trimestre del embarazo. La DMG diagnosticada con el criterio de O'Sullivan correspondió al nivel 3. Luego de evaluar el resultado materno y perinatal de 1,006 gestantes, el autor encontró que las madres con $VMG < 101$ mg/dl se asociaron con los mejores resultados maternos y perinatal. Cuanto mayor el nivel de la intolerancia a la glucosa de la madre, mayor era la frecuencia de complicación materna y perinatal. Concluyó el autor que la intolerancia gestacional a la glucosa es un fenómeno continuo y el VMG es un índice predictor confiable de resultado materno y perinatal.

En el 2007, Núñez y Pacora (13) analizaron los resultados de la prueba de tolerancia oral a la glucosa en mujeres gestantes de Lima sin factores de riesgo para diabetes con sobrecarga oral en 66 gestantes con 50 gramos de glucosa, 474 gestantes con 75 gramos de glucosa y 1,384 gestantes con 100 gramos de glucosa en el tercer trimestre del embarazo. Los autores no encontraron diferencia significativa en los valores de glicemia en ayunas, 1 hora y 2 horas con las diferentes cargas de glucosa. El menor grado de hiperglicemia (grado 1), o valor promedio + 1 DE, correspondió a los valores en ayunas, 1 hora y 2 horas de 80, 130 y 110 mg/ dL, respectivamente. Cuando estos autores evaluaron el resultado materno- perinatal en 1 006 embarazos únicos sin factores de riesgo para diabetes, encontraron que dos o más valores de glicemia mayor o igual a estos valores (hiperglicemia grado 1) identificaba a los embarazos con mayor riesgo materno y perinatal significativo. Por tal motivo, este criterio fue denominado ‘criterio materno-fetal’ (CMF) (13). Este criterio fue comparado con el criterio de la OMS (28) en una cohorte prospectiva de 3,270 gestaciones simples de la población general, quienes fueron sometidas a PTOG de 75 gramos antes de la semana 36. Comparado con el criterio OMS, el CMF identificó cuatro veces mayor número de gestantes con morbilidad materna, hipertensión arterial, parto por cesárea, morbilidad neonatal, neonato grande para la edad y recién nacido mayor de 4 kg. La especificidad y los valores predictivos y negativos del CMF fueron similares a los de la OMS. Por tal motivo, estos autores recomendaron el empleo del CMF para la interpretación de la PTOG en el embarazo ya que permite identificar mayor número de gestaciones con riesgo elevado de enfermedad materna y perinatal (13).

2.2.2 Consecuencia de la prediabetes en el embarazo

En el 2000, Woods y colaboradores (16) encuestaron a 403 mujeres diabéticas en relación a sus 1,181 embarazos y encontraron una relación entre el tiempo de la diabetes menor o igual a 20 años y posibilidad de riesgo (odds ratio) en 2.41 para la muerte perinatal y posibilidad de riesgo en 2.15 de muerte fetal. Estos autores encontraron una asociación significativa entre el tiempo de la diabetes menor o igual 20 años con 4.1 veces el riesgo de muerte perinatal y 3.4 veces el riesgo de muerte fetal. Sorprendentemente, el 93% (376/403) de estas pacientes no había sido identificada como diabética gestacional, pese a haber sido atendido su embarazo en un centro hospitalario del Canadá.

En el 2003 Wood y colaboradores (17) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo y un estudio de casos y controles anidados. Los autores identificaron una población base que incluyó a 913 mujeres diabéticas que habían tenido un embarazo previo y 10.000 mujeres sin diabetes fueron elegidas al azar como controles. Estos autores encontraron que las tasas de muerte fetal fueron mayor en los embarazos prediabéticos (19.7/1000), y en los que se producen después del diagnóstico de diabetes mellitus (33.7/1000), en comparación con la población no diabética (5.5/1000). Cada recién nacido muerto fue emparejado con cuatro niños nacidos vivos para edad de la madre y el año de nacimiento. El embarazo prediabético y el embarazo después del diagnóstico de la diabetes se asociaron fuertemente con la muerte fetal con una posibilidad de riesgo (odds ratio) de 4.7 y 4.4, respectivamente.

Pacora (56), en una encuesta realizada en 2,215 gestantes que acudieron para control prenatal al Hospital San Bartolomé en Lima, de enero 1989 a junio 1992, encontró que 10% tenía historia familiar de diabetes mellitus (DM) en abuelos, padres, tíos directos y hermanos. Comparado con las gestantes que no tenían antecedente familiar, estas pacientes tuvieron en forma significativa un embarazo de riesgo obstétrico alto, una mayor frecuencia significativa de fetos macrosómicos, historia de natimueertos y, la mayoría de ellas, a pesar de haber tenido el parto en un hospital, no había sido diagnosticada de intolerancia a la glucosa previa. Además, las gestantes con historia familiar de DM y sin otro factor de riesgo obstétrico reconocible y prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) normal presentaron significativa mayor frecuencia de ganancia ponderal excesiva y parto por cesárea comparado con gestantes sin historia familiar de DM de la misma edad (49).

Núñez y Pacora (13), luego de evaluar a 2,170 gestantes que pudieron ser seguidas durante el embarazo, parto y el período neonatal, encontraron que la historia familiar de DM aumentaba significativamente en 3 veces el riesgo de presentar complicaciones maternas y en 2.5 veces el riesgo de presentar el parto por cesárea en el embarazo actual. Este riesgo fue ajustado para otras variables, tales como la edad materna, la obesidad, la talla materna, la ganancia ponderal, la glicemia en ayunas, la glicemia 1-hora, y la glicemia 2-horas post sobrecarga de glucosa, el sexo fetal, el hematocrito y la presencia de neonato pequeño o grande. Estos autores encontraron, además, que la historia de diabetes mellitus es un factor independiente para el desarrollo de complicación materna, sufrimiento fetal y parto por cesárea debido a desproporción feto-pélvica. Debido a estos hallazgos, estos autores recomiendan

emplear la denominación de “prediabetes” a toda persona que por condición hereditaria presentar mayor riesgo estadístico de desarrollar enfermedad vascular, ya sea durante el embarazo o antes del diagnóstico de diabetes mellitus.

Buzzio y colaboradores (57) han encontrado que las mujeres nulíparas con familiares directos hipertensos crónicos y/o diabéticos presentan mayor número de internamiento antenatales, mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales comparado con las gestantes nulíparas sin historia de enfermedad vascular, tales como diabetes mellitus o hipertensión arterial.

Pacora (58), en 29,215 mujeres gestantes menores de 35 años con embarazos simples (un solo feto) en el Hospital Nacional Docente Madre Niño en Lima entre los años 2000 al 2009, ha reportado que la historia materna de hipertensión arterial, diabetes mellitus, neoplasia y alergias se asocia en forma significativa al nacimiento prematuro. Este autor sugiere que la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las neoplasias asociadas a la resistencia a la insulina y las alergias se originan durante el desarrollo del niño en el útero materno predisponiendo al nacimiento prematuro; ya que la prematuridad se asocia al desarrollo de estas enfermedades crónicas en la vida extra-uterina.

2.2.3 Definición bioquímica de la prediabetes

Después del Reporte de Primer Comité de Expertos de la OMS en 1965 (59), el Grupo Nacional de Datos en Diabetes (NDDG) en 1979 definió la DM en adultos de acuerdo con uno de tres de los siguientes criterios(3): Hiperglicemia plasmática indudable con signos y síntomas clásicos de poliuria, polidipsia, pérdida de peso y cetonuria; (2) una concentración de glicemia plasmática en ayunas (FPG) igual o mayor a 140 mg/dL en más de una ocasión; o (3) Una glicemia -2-horas igual o mayor de 200 mg/dL y en cualquier momento antes de las 2 horas (en más de una ocasión) después de una PTOG con 75 g de glucosa. Además, la NDDG definió la intolerancia a la glucosa (IGT) como una etapa intermedia caracterizada por hiperglicemia pero a un nivel menor al diagnóstico de DM. Los tres criterios siguientes debían cumplirse para diagnosticar IGT: 1° una FPG menor de 140 mg/dL; 2° glicemia entre 140 y 199 mg/dL a los 120 minutos con la PTOG; y 3° por lo menos una glicemia mayor de 200 mg/dL a los 30, 60, y 90 minutos con la PTOG.

En 1980, la OMS (28) estableció que la intolerancia a la glucosa podía definirse sólo con una glicemia entre 140 y 199mg/dL a los 120 minutos en PTOG con 75g si la FPG era menor de 140 mg/dL ; es decir, dos criterios de los tres de la NDDG.

El Comité de Expertos en el Diagnostico y Clasificación de la Diabetes Mellitus en 1997 (1) y la OMS en 1998 (60) recomendaron que el nivel umbral de la FPG sea reducida de 140 mg/dL a 126 mg/dL para el diagnóstico de la DM.

La glicemia a las 2 horas con la PTOG permaneció sin cambiar como igual o mayor de 200 mg/dL, al igual que el diagnóstico se basó en la presencia de síntomas y medición casual de glicemia plasmática igual o mayor de 200 mg/dL. La reducción

del nivel de la FPG se justificó por la observación epidemiológica que el punto de corte de concentración de FPG de 140 mg/dL o más identificaba a más individuos con un mayor grado de hiperglicemia que lo que se lograba con el punto de corte de la glicemia 2 horas postprandial. Aún más, la información mostraba un aumento en la prevalencia de retinopatía diabética que empezaba en aproximadamente 126 mg/dL también justificaba la decisión (61,62). Además, el Comité de Expertos (1) y la OMS (61) definieron dos etapas intermedias de la regulación anormal de la glucosa que existe entre la homeostasis normal de la glucosa y la DM. Así, la IGT era confirmada con una glicemia plasmática a las 2 horas entre 140 y 199 mg/dL en PTOG con 75 g e hiperglicemia en ayunas (IFG) a una concentración de FPG entre 110 y 125 mg/dL. El requerimiento de una medición adicional de glicemia a los 30,60, o 90 minutos para definir IGT o DM fue aparentemente dejado de lado para simplificar el procedimiento y en vista de la relación del valor de las 2 horas y la retinopatía.

IFG y la IGT pueden ser observadas como etapas intermedias en cualquiera de las enfermedades hiperglicémicas reportadas por la Clasificación del Comité de Expertos (1). La IFG y la IGT eran situaciones bioquímicas referidas, por primera vez, como prediabetes. De acuerdo a las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA), la FPG era la prueba preferida para diagnosticar DM y prediabetes debido a su fácil realización, aceptación de la paciente y menor costo. Sin embargo, la PTOG se requería si se necesitaba confirmar el diagnóstico por la hiperglicemia en ayunas (IFG) o cuando se sospechaba DM pese a una FPG normal (1).

La OMS adoptó la mayoría de estas conclusiones pero estableció que los individuos con IFG deben ir a una PTOG para excluir IGT o DM (60).

En el 2003, el rango original para FPG de 110 a 125 mg/dL fue disminuido al valor de 100 a 125 mg/dL ; de manera que la población en riesgo de desarrollar DM con IFG sería similar a aquel con IGT (62). Se piensa que el disminuir el valor de la IFG permite mayor número individuos con IFG adoptarían más tempranamente un estilo de vida más saludable para reducir el riesgo potencial de desarrollar DM en el futuro (62) y este criterio ha sido aceptado por ADA en el 2012 (23).

Algunos expertos no apoyan esta decisión última (63) y la OMS todavía define a la IFG a partir de una glicemia de 110 mg/dL (64). La principal razón es que el nuevo criterio del 2003 aumentó dramáticamente el número de individuos con IFG. Así Davidson y colaboradores (63) empleando la información del National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000 encontró que la prevalencia de IFG aumento de 6,7% a 24,1% al emplear una glicemia plasmática en ayunas de 110 mg/dl y 100 mg/dL, respectivamente. Según el nuevo criterio, más del 40% de individuos mayores de 65 años tendrían IFG. Aún más, habría un aumento en 5 veces en la prevalencia de IFG en individuos de 20 a 50 años. Las personas con IFG correrían el riesgos que las compañías de seguros y sus empleadores les discriminen (63).

2.2.4 Bases teóricas de la investigación

El embarazo normal es considerado como un estado fisiológico de resistencia a la insulina, ya que la concentración de insulina plasmática en ayunas se duplica durante el curso del embarazo (13). La resistencia a la insulina se hace más marcada en el tercer trimestre del embarazo, y retorna rápidamente a los niveles normales después del parto. Se ha sugerido que esta resistencia a la insulina es consecuencia de la producción de hormonas placentarias, tales como el lactógeno placentario, el cortisol, los estrógenos, la progesterona y el factor de necrosis tumoral alfa. La finalidad del fenómeno de resistencia a la insulina es la de brindar nutrientes adecuados al concebido para facilitar su crecimiento y desarrollo (13). La intolerancia gestacional a la glucosa, hiperglicemia gestacional o diabetes gestacional ocurre cuando la función pancreática no puede controlar a la resistencia a la insulina que se produce normalmente durante el embarazo. En realidad, la diabetes mellitus es un estado continuo que se desarrolla con la edad debido al envejecimiento y deterioro de la función de las células beta del páncreas debido al depósito de amiloide en los islotes. Este proceso se inicia con el estadio prediabético, el cual se caracteriza por tres etapas (13):

1. Etapa latente y silenciosa. El cual comprende a los descendientes de familiares con enfermedad vascular, tales como hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus e hiperlipemia.
2. Hiperglicemia postprandial. El cual se descubre en situaciones de estrés, tal como el embarazo (intolerancia gestacional a la glucosa o diabetes

gestacional), quemaduras, fiebre, intervención quirúrgica o cuando la persona experimenta obesidad.

3. Hiperglicemia en ayunas. El cual constituye un estadio de final de la prediabetes antes que se manifieste clínicamente la enfermedad por poliuria, polidipsia y polifagia o pérdida de la conciencia (coma diabético).

La diabetes mellitus, por lo tanto, es un trastorno continuo del metabolismo que presenta un estadio no hiperglicémico (prediabético) y que puede ser reconocido mediante la historia familiar (13).

2.2.5 Prueba de tolerancia a la glucosa

La prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) ha sido comúnmente empleada en investigación y la práctica clínica porque semeja el evento fisiológico de la alimentación oral y es realizado en forma fácil. La metodología para establecer la PTOG ha sido estandarizada de la siguiente forma (21,27,28):

- 1) Paciente debe acudir a la prueba con por lo menos 8 horas de ayuno.
- 2) Tres días antes de la prueba debe haber consumido por lo menos 150 gramos de carbohidratos al día,
- 3) La paciente permanecerá sentada y sin fumar durante toda la prueba.
- 4) Se le tomara muestra de sangre de vena ante-cubital en condiciones de ayuno (muestra basal), 1 hora y 2 horas de ingerir 75 gramos de glucosa anhidra para determinar la glicemia 1 hora y 2 horas, respectivamente.
- 5) La glicemia plasmática será determinada en el laboratorio por el método de la glucosa-oxidasa.

2.2.6 Metabolismo de los nutrientes en el embarazo

Con respecto al estado no grávido, la mujer embarazada en ayunas presenta menores concentraciones sanguíneas de glucosa, aminoácidos e insulina y elevados niveles de lípidos y cuerpos cetónicos (65).

En la primera mitad del embarazo ocurre una mejoría de la tolerancia a la glucosa o “fenómeno de desnutrición acelerada”

Al principio del embarazo, antes que las demandas del feto sean evidentes, la tolerancia a la glucosa mejora debido a: 1) disminución de la ingesta calórica por las náuseas frecuentes del embarazo y el efecto de la hormona gonadotropina coriónica

(hGC), ya que esta última estimula a la glándula tiroides y aumenta el metabolismo basal; 2) el mayor gasto energético, que permite el desarrollo de tejido nuevo, tal como ocurre en las mamas, útero, placenta, feto y el cordón umbilical; 3) el aumento del plasma sanguíneo, que disminuye la concentración de los compuestos sanguíneos, como la glucosa; 4) la disminución de aminoácidos gluconeogénicos (alanina); y, 5) el aumento de la filtración glomerular y la disminución de la resorción tubular de glucosa, los que permiten la pérdida de este compuesto por la orina (13).

En estado de ayuno, la glicemia tiene valores normales de 50 a 90 mg/dL, desde el inicio del embarazo hasta la semana 28 de gestación, y de 50 a 80 mg/dL, a partir de la semana 28 de gestación hasta el término del embarazo normal (36). Esto significa una disminución de 20% (15 a 20 mg/dL) de los valores en estado no grávido. Este fenómeno es más pronunciado en el tercer trimestre del embarazo, debido a la mayor demanda del feto, quien utiliza rápidamente la glucosa y aminoácidos maternos para sus requerimientos energéticos. Así, el feto llega a sustraer 30 a 50 gramos de glucosa al día en el último trimestre del embarazo (13).

Los bajos niveles de glucosa y aminoácidos en ayunas producen una disminución de los niveles de insulina y ocasionan un aumento de los productos de degradación de grasas y proteínas. Consecuentemente, los niveles de ácido acetoacético y beta-hidroxiacético aumentan de 2 a 4 veces después de un ayuno de 12 horas. A este fenómeno se le ha denominado 'desnutrición acelerada' en el estado de ayuno de la embarazada (65).

Las necesidades del feto son del orden de los 20 mg por minuto de glucosa al final del embarazo, lo que representa dos veces los requerimientos del adulto. El feto obtiene

la glucosa de la madre por un mecanismo de ‘difusión facilitada’, que se lleva a cabo debido al mantenimiento de la glicemia fetal 10 a 20 mg por debajo del nivel materno (65).

En la segunda mitad del embarazo ocurre la disminución de la tolerancia a la glucosa debido al “fenómeno de la resistencia a la insulina y anabolismo facilitado”

La respuesta metabólica de la embarazada después de la ingestión de alimentos se caracteriza por hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y resistencia periférica a la insulina. Los niveles de insulina como respuesta a la ingesta se incrementan a medida que aumenta el tiempo del embarazo (65).

Los niveles de glucosa postprandiales, comparados con los de la mujer no embarazada, son similares. Sin embargo, los niveles preprandiales de glucosa son ligeramente menores durante todo el embarazo. Por otra parte, los valores de insulina basales y en respuesta a una carga de glucosa son mayores durante el embarazo normal y esta diferencia se incrementa con el avance de la gestación (65).

Los niveles de glicemia postprandial en el embarazo normal no exceden de un valor de glicemia de 140 mg/dL en la primera hora y 110 mg/dL a las dos horas (66–70). Este incremento se debe al efecto de hormonas antagonistas de la insulina (lactógeno placentario, estrógeno, progesterona, cortisol, prolactina), cuyas concentraciones aumentan conforme avanza la gestación, las que incrementan la resistencia a la insulina (65).

A partir de la semana 20 de gestación, las hormonas antagonistas de la insulina progresivamente disminuyen la tolerancia a la glucosa. El máximo pico de glucosa después de una carga de glucosa es alcanzado 20 minutos más tarde en el último trimestre del embarazo que en el primer trimestre. La secreción de insulina aumenta durante el embarazo normal y tiene un pico en horas de la mañana. Tanto la insulina en ayunas como la insulina postprandial se incrementan conforme avanza el embarazo (13).

2.2.7 Complicaciones maternas y perinatales de la hiperglicemia materna

2.2.7.1 Hiperinsulinemia fetal

En la gestante intolerante a la glucosa o prediabética ocurre una transferencia exagerada de glucosa, aminoácidos, ácidos grasos, glicerol (nutrientes mixtos) en exceso, los que atraviesan la placenta y estimulan a las células beta del páncreas fetal. La hiperinsulinemia fetal ocurre, por lo general, cuando la glicemia materna capilar-1 hora postprandial es mayor de 160 mg/dL o mayor de 140 mg/dL en sangre venosa (71,72). El que los niveles de glucosa cambien muy poco, sugiere que hay un factor de resistencia periférica a la insulina. La respuesta disminuida a la acción de la insulina durante el embarazo hace que éste sea considerado “diabetogénico” (13).

2.2.7.2 Hipertrofia e hiperplasia de las células beta de los islotes del páncreas

Se sabe que el exceso de nutrientes estimula a las células beta de los islotes del páncreas fetal, produciendo gradualmente hipertrofia e hiperplasia. El volumen de las células de los islotes de fetos en las semanas 11 a 15 de gestación de madres diabéticas con control metabólico pobre es todavía normal (110%). Pero, en las semanas 20 a 26 incrementa a 127%. A medida que el embarazo avanza, la respuesta de insulina a una carga de nutrientes se vuelve rápida y más pronunciada. El estímulo de glucosa que no despierta una respuesta en un feto normal ocasiona incremento en la secreción de insulina en las células hiperdinámicas de los islotes pancreáticos de estos fetos. En general, la cantidad de insulina producida por los islotes del páncreas fetal hiperdinámico puede tener efecto en la tolerancia materna a la glucosa, especialmente debido a que el feto toma la glucosa dos veces más rápido que el adulto produciendo el “fenómeno del robo fetal” (71,72).

Hasta la semana 24 de gestación, la concentración de glucosa en vivo puede solo estimular moderadamente a las células beta fetales. Solo en embarazos diabéticos con pobre control metabólico después de las 26 semanas de gestación puede encontrarse elevada la insulina en líquido amniótico. Otros estudios en fetos de madres diabéticas han encontrado principalmente un incremento del volumen de las células de los islotes y luego un incremento en el contenido de insulina solo a partir de las semanas 21 a 26 de gestación. La fetopatía diabética somática no ocurre antes de la semana 28 de gestación (71).

El “síndrome del robo fetal” se manifiesta por una con aparente mejoría de la tolerancia a la glucosa en el tercer trimestre del embarazo asociado con un feto de tamaño grande el tiempo de gestación. En pacientes con prediabetes o DMG se observa una aparente mejoría en la tolerancia a la glucosa en un promedio de 20 mg/dL después de la semana 35 de gestación, en mujeres con exagerado crecimiento fetal. Esto se debe a que el hiperinsulinismo fetal facilita el metabolismo de los carbohidratos maternos. El estado metabólico materno aparentemente mejora, pero a costa del estado del feto, que en realidad empeora.

La fetopatía bioquímica debido a la hiperinsulinemia fetal puede ser detectada por la demostración de niveles elevados de insulina (> 15 uU/dL) o glucosa (> 50 mg/dL) en líquido amniótico (71–73). Si continúa la fetopatía bioquímica, gradualmente se transforma en ‘fetopatía somática’, con neonatos grandes para la edad de gestación, lipogénesis aumentada, visceromegalia y típico rasgo cushingoide (71–73).

La mujer prediabética o intolerante a la glucosa presenta una disminución en la producción de insulina de las células beta del páncreas materno durante la sobrecarga

de nutrientes que ocurre después de los alimentos (13). Sólo 1 a 2% de las mujeres con DMG presenta anticuerpos contra las células beta sugiriendo un menor riesgo de DM tipo 1 en estas pacientes (74).

Las gestantes intolerantes a la glucosa presentan defectos en la respuesta secretoria de insulina y disminución de la sensibilidad de la insulina (75); las alteraciones en el metabolismo de la glucosa son similares a las diabéticas tipo 2. De manera que, el embarazo desenmascara a la mujer con susceptibilidad hereditaria de desarrollar la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2). Las mujeres que desarrollan DMG presentan menor sensibilidad a la insulina en la etapa preconcepcional; comparado con el grupo control. La diferencia en sensibilidad a la insulina entre ambos grupos es mayor antes y durante la gestación temprana y es menos pronunciada, pero todavía significativo, al final del embarazo (75).

2.2.7.3 Macrosomía fetal

En la mujer con predisposición hereditaria, debido a los cambios metabólicos que ocasiona el embarazo, la placenta produce y libera hormonas antagonistas a la insulina, desencadena la intolerancia a la glucosa, manifestada por niveles elevados en sangre materna de glucosa, lípidos y aminoácidos, los cuales al atravesar la placenta estimulan a las células beta del páncreas fetal, produciendo hiperinsulinemia y ocasionando hiperplasia e hipertrofia de las glándulas suprarrenales y de las células intersticiales de las gónadas (76,77).

La hiperinsulinemia fetal es la responsable del crecimiento celular acelerado que produce el crecimiento esquelético acelerado, la visceromegalia, el depósito excesivo de grasa y la consecuente macrosomía. La macrosomía fetal es responsable de la

desproporción feto pélvica y causa de la mayor incidencia de traumatismo obstétrico en la madre (injuria en el canal del parto y hemorragia posparto) y del recién nacido (aspiración de meconio, distocia de hombros, fractura de clavícula, parálisis del plexo braquial e injuria del nervio facial).

La macrosomía fetal ocurre en un tercio de las mujeres diabéticas independiente de la clase de la DMG y constituye el principal factor de incremento de cesáreas en mujeres diabéticas. Estudios recientes señalan que el control metabólico materno es predictivo de la macrosomía; además de ser importante el control de la glicemia en ayunas, es crítico limitar la magnitud de los incrementos de la glucosa después de los alimentos (78).

2.2.7.4 Hipoxia y muerte fetal

Conforme avanza la gestación y aumentan los requerimientos nutricionales del feto, la placenta envejece precozmente y se vuelve insuficiente para la transferencia de oxígeno; esto estimula la eritropoyesis fetal y condiciona a que el recién nacido presente policitemia (13).

A nivel experimental se ha demostrado que la infusión de beta-hidroxibutirato en la oveja disminuye la oxigenación fetal durante los periodos de hipercetonemia (79). La hiperglicemia inducida experimentalmente en la oveja disminuye la oxigenación fetal en forma progresiva durante el periodo de hiperglicemia (80). En varios experimentos realizados, la hipoxemia era de tal grado que era capaz de precipitar la muerte fetal. Miodovnik y col.(81), empleando ovejas preñadas convertidas en diabéticas por

naloxona, encontraron que la hiperglicemia materna causó hiperinsulinemia fetal (un incremento mayor del doble), hipoxemia fetal (caída en 37%) y natimueertos.

En embarazos humanos, se ha registrado cambios patológicos en la frecuencia cardiaca fetal (disminución de la variabilidad, desaceleraciones tardías) durante periodos de hiperglicemia (82–86). Por análisis del flujo sanguíneo umbilical fetal mediante ondas Doppler, se ha documentado el incremento de la resistencia vascular placentaria cuando los niveles de glucosa materna se encuentran elevados (87). Estos hallazgos indican fuertemente que el suministro de oxígeno al feto está disminuido por la hiperglicemia.

En la fisiopatología de este fenómeno puede intervenir la constricción de la vasculatura placentaria en respuesta a la hiperglicemia o a la hiperinsulinemia, pero muy probablemente esté relacionado al aumento del metabolismo fetal y a la incapacidad de la placenta para abastecer el oxígeno necesario, produciendo ulteriormente la muerte fetal (13).

2.2.7.5 Enfermedad vascular útero-placentaria, prematuridad y dificultad respiratoria neonatal

La hiperglicemia en el embarazo se asocia significativamente a la hipertensión arterial, la preeclampsia y a la prematuridad (13,30). La inmadurez cronológica de órganos vitales, como el pulmón e hígado de estos niños, conducen a la dificultad respiratoria e hiperbilirrubinemia neonatal (13).

Por otro lado, el exceso de nutrientes mixto que le llega al feto de la sangre materna a través de la placenta le estimula vigorosamente, provocándole movimientos enérgicos

y mayor diuresis. Estos movimientos vigorosos ocasionan elongación del cordón y circulares de cordón; en algunos casos son causa de accidentes de cordón (prolapso, sufrimiento fetal) y mala presentación (86–89).

El feto con movimientos fuertes puede traumatizar la placenta y ocasionar sangrado en el tercer trimestre de gestación (90,91).

La diuresis osmótica fetal (45,92–94), la disminución o ausencia de la deglución del feto (95), el balance osmótico amniótico/materno anormal y las anomalías congénitas, especialmente del sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal (96), pueden ocasionar el polihidramnios.

2.2.7.8 Infección intrauterina

La hiperglicemia predispone a una mayor severidad de las infecciones antenatales y a la aparición de hipertensión arterial y parto prematuro. El medio ambiente caracterizado por pobreza, ignorancia y violencia social, contribuye al desarrollo de hábitos no saludables en la nutrición, promiscuidad sexual y falta de higiene, ocasionando alta prevalencia de malnutrición y de infecciones endémicas, tales como la tuberculosis, la malaria, la sífilis, la rubéola, las infecciones urinarias, infestaciones intestinales e infecciones de transmisión sexual (13).

Estas infecciones pueden afectar el estado metabólico de la madre y agravar el estado catabólico del embarazo, como también inducir un estado cetoacidótico (97). Se ha encontrado complejos inmunes similares en placentas de pacientes diabéticas y pacientes con malaria (98). La sífilis congénita se asocia con los principales cambios patológicos de la DM en el páncreas fetal, incluyendo su parte endocrina (99). El

citomegalovirus puede afectar el páncreas endocrino fetal (100) y la rubéola congénita puede provocar un síndrome diabético en la infancia (101).

Las infecciones urinarias, las infecciones de transmisión sexual, particularmente los microorganismos involucrados en la vaginosis bacteriana, infectan la cavidad amniótica en forma ascendente, lo que ocasiona rotura prematura de membranas y parto prematuro (102). Otras veces, estas infecciones promueven un desarrollo placentario anormal, lo que conduce a la mala implantación de la placenta (placenta previa) o crecimiento anormal (placenta grande o pequeña); esto altera la función placentaria y produce menor transferencia de oxígeno y nutrientes al feto hipermetabólico e hiperdinámico, el cual detiene su crecimiento (restricción del crecimiento intrauterino). Esta menor transferencia de oxígeno al feto ocasiona, mediante mecanismo de retroalimentación probablemente mediado por hormonas, aumento de la presión arterial para un mejor pasaje de oxígeno y nutrientes al feto; sin embargo, la insuficiencia placentaria ocasiona constricción de las arterias espirales del útero, la cual provoca aumento de la resistencia periférica y mayor incremento de la presión arterial. Ésta puede ocasionar infartos y hemorragias en la placenta, agravando la transferencia de oxígeno y nutrientes al feto (13).

2.2.7.9 Restricción del crecimiento fetal y bajo peso al nacer

La restricción del crecimiento fetal (RCF) es más frecuente cuando la madre tiene una enfermedad arterial o arteriolar. Esto también ocurre cuando se asocia la nefropatía a la intolerancia a la glucosa. Las lesiones vasculares uterinas restringen el flujo sanguíneo del útero a la placenta, lo que produce infartos y una desigual maduración acelerada de las vellosidades placentarias (13).

Cuando la enfermedad vascular uterina es severa, el tamaño de la placenta puede ser normal, aun cuando el control de la glucosa ha sido irregular en el embarazo (103). En algunos casos, la RCF empieza muy temprano y se acompaña de restricción en el crecimiento placentario (RCP). Pedersen y col han sugerido que el RCP puede ser el factor que causa RCF. Las placentas asociadas con fetos de crecimiento restringido tienen un número reducido de receptores de unión a la insulina. Tanto las placentas como los fetos de diabéticas tienen una mayor frecuencia de trombosis vascular. Adicionalmente, mantener la glucosa muy baja durante el embarazo de diabéticas puede conducir a RCF y el bajo peso al nacer (104).

2.3 Justificación del estudio

Estudios de prevalencia de la hiperglicemia en ayunas (IFG) y diabetes mellitus (DM), realizados en ciudades urbanas de Venezuela, Colombia, Argentina, México, Perú, Ecuador y Chile han revelado que 30.1% de las mujeres en edades de 25 a 64 años la presenta (9) . Además, la tolerancia anormal a la glucosa (IGT) ocurre en aproximadamente el 20% de mujeres en edad reproductiva (15 a 40 años) en Colombia (10), Brasil (11), México (12) y Perú(13). Esto ubica a la población latinoamericana como una de las que tiene mayor frecuencia de prediabetes y DM (14,15). Además, el síndrome metabólico, caracterizado por obesidad, hipertensión arterial, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, ocurre en cerca del 25% de la población adultas en Latinoamérica.(34)

Así, estudios de prevalencia de hipertensión arterial en la costa peruana mayor de 18 años en los años 2004 y 2011 han revelado que la prevalencia de hipertensión arterial fue 23.4% y 28.8%, respectivamente (33). Aún más, la tasa de cesáreas en los hospitales públicos en Lima, en los años 2001 a 2004, ha aumentado de 34.3% hasta un 39.6% en los años 2005 a 2008. (105) Las principales causas de cesárea es la desproporción feto- pélvica debido al tamaño grande del recién nacido y la hipertensión arterial en el embarazo. (106)

Por otro lado, existen cinco criterios para el diagnóstico de la intolerancia a la glucosa en el embarazo o diabetes gestacional aceptados internacionalmente (3,26–29). Estos criterios han empleado diferentes valores de glicemia, diferentes sobrecarga oral de glucosa, y han empleado uno o dos valores de glicemia para el diagnóstico (ver

cuadro 1). Hasta el momento aún es controversial si se debe emplear uno o dos valores de glicemia para el diagnóstico de la hiperglicemia en el embarazo. (147)

La hiperglicemia en el embarazo ocurre con mayor frecuencia en los descendientes mujeres con historia familiar de enfermedad vascular, tales como diabetes mellitus y /o hipertensión arterial.(13) Sin embargo, la historia familiar de enfermedad vascular no se ha tomado en cuenta en ninguno de los cinco criterios internacionalmente aceptados. Debido a que en la práctica clínica, el antecedente de historia familiar de diabetes mellitus o hipertensión arterial es reportado en mujeres con mayor grado de instrucción y es más frecuentemente informado conforme la mujer adquiere mayor edad porque sus familiares directos son diagnosticados de enfermedad vascular con el tiempo, resulta más útil emplear percentiles para establecer valores de normalidad de glicemia en el embarazo. Así, el criterio de la OMS (28), el criterio de Carpenter y Coustan (39), refrendada por la Cuarta conferencia internacional sobre diabetes gestacional (40). y la ADA 2011 (29) han empleado los valores de glicemia en el percentil 97.5 y el grupo internacional de asociaciones de grupos de estudios de la diabetes y el embarazo (IADPSG) han empleado los valores de glicemia en el percentil 90 (27).

Debido a que por lo menos el 25% de la población de mujeres peruanas en edad reproductiva presentan hipertensión arterial (33) y aproximadamente 30% de las gestantes en el Perú presenta alguna complicación obstétrica que requieren el parto por cesárea (105), se propone el emplear el percentil 75 para definir los valores de normalidad en la prueba de tolerancia oral a la glucosa en el embarazo e identificar a las gestantes con glicemia mayor del percentil 75 hasta el percentil 95 como prediabetes y

glicemia mayor del percentil 95 como diabetes mellitus, al igual que cuando cumplen los criterios de la OMS (28), Carpenter y Coustan (29), y IADPSG (27) o ADA 2012 (54).

Hace falta realizar una investigación en la población de gestantes peruanas que demuestren que valores de hiperglicemia no considerados diabetes mellitus (prediabetes) se asocian en forma significativa a mayor frecuencia de complicaciones maternas y perinatales en mujeres embarazadas sin factores de riesgo para la diabetes mellitus.

Los resultados de esta investigación nos permitirán identificar a un grupo de gestantes con hiperglicemia no diabética (prediabetes) que afectan a por lo menos 25% de la población de gestantes en Latinoamérica y que en la actualidad no son reconocidas (10, 11, 12, 13). Estas mujeres prediabéticas presentarían mayor frecuencia de complicaciones maternas y perinatales que la verdadera población con glicemia normal. A partir de los resultados de este estudio, se podrá realizar estudios de intervención médica a este grupo de gestantes prediabéticas con la finalidad de reducir la frecuencia de las complicaciones maternas y perinatales. Los resultados de este estudio tendrán relevancia internacional.

2.4 Objetivos

2.4.1 Objetivo General:

Determinar si los valores de glicemia superiores al percentil 75 y no mayores al percentil 95 (rango correspondiente a “prediabetes”) en la prueba de tolerancia oral a la glucosa se asocian a mayor frecuencia de complicación materna, fetal y neonatal que los valores de glicemia no mayores al percentil 75 (rango “normal”) en una población de gestantes de Lima con bajo riesgo para diabetes mellitus.

2.4.2 Objetivos Específicos

Establecer si en una población de gestantes de Lima con bajo riesgo para diabetes mellitus:

1. La presencia de al menos uno de tres valores de glicemia en la prueba de tolerancia oral a la glucosa en el rango de prediabetes se asocia a mayor frecuencia de complicación materna y perinatal en comparación con mujeres con los tres valores de glicemia en el rango normal.
2. Un mayor número de valores de glicemia en el rango de prediabetes se asocia a mayor frecuencia de complicación materna y perinatal.

2.5 Hipótesis

Los valores de glicemia superiores al percentil 75 y no mayores al percentil 95 (rango correspondiente a “prediabetes”) en la prueba de tolerancia oral a la glucosa se asocian a mayor frecuencia de complicaciones maternas y perinatales que los valores de glicemia no mayores al percentil 75 (rango “normal”) en una población de gestantes de Lima con bajo riesgo para diabetes mellitus.

3 METODOLOGÍA

3.1Diseño del Estudio

El diseño del estudio correspondió a una cohorte retrospectiva de mujeres gestantes que fueron sometidas a una prueba de tolerancia oral a la glucosa en semana 26 a 32 de gestación.

La exposición de las gestantes fue la hiperglicemia en el embarazo descubierta en semana 26 a 32 gestaciones luego de una prueba de sobrecarga oral a la glucosa (prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 g y dos horas de duración).

Los resultados de la exposición se midieron con el tiempo mediante la aparición de las complicaciones maternas y perinatales en semana 33 y 41 de gestación, en el momento del parto y hasta siete días después del parto (periodo neonatal). La figura 1 resume el estudio de cohorte que se ha realizado.

3.2Población y muestra

3.2.1 Población

Gestantes que fueron sometidas a prueba de tolerancia oral con 75 gramos de glucosa y 2 horas de durante el embarazo.

3.2.2 .Muestra

La muestra estuvo constituida por 1,117 mujeres gestantes que fueron sometidas a prueba de tolerancia oral con 75 gramos de glucosa y 2 horas de duración en semana 24 a 32 de gestación desde el 1° de diciembre del 2,000 hasta el 31 de diciembre del 2,012 en el Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé” en Lima, Perú.

3.2.3 Criterio de selección

Criterios de Inclusión

1. Embarazos simples (un solo feto)
2. Haber sido sometidas a una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) en semana 24 a 32 de gestación
3. Atención del parto en el hospital San Bartolomé
4. Atención del recién nacido en el hospital San Bartolomé.

Criterios de Exclusión

1. Historia familiar de diabetes mellitus y/o hipertensión arterial
2. Historia personal de diabetes mellitus, hipertensión arterial, aborto y natimuerto.
3. Gestantes que recibieron omeprazol.
4. Gestantes que recibieron corticoides.

3.3 Variables

VARIABLES INDEPENDIENTES

Glicemia materna:

Dimensiones:

- Glicemia normal
- Prediabetes
- Diabetes

VARIABLES DEPENDIENTES

1) **Complicaciones maternas:**

Dimensiones:

- Parto por cesárea
- Preeclampsia
- Hipertensión gestacional
- *Abruptio placentae*

2) **Complicaciones perinatales**

Dimensiones:

- Ruptura prematura de membranas
- Muerte fetal
- Muerte neonatal
- Nacimiento prematuro
- Sepsis neonatal
- Recién nacido pequeño para la edad de gestación
- Recién nacido grande para la edad de gestación
- Recién nacido con peso alto
- Recién nacido con peso bajo
- Trastorno metabólico neonatal
- Distocia de hombros

VARIABLES INTERVINIENTES

- Edad materna

- Estado marital
- Grado de instrucción
- Numero de gestaciones
- Paridad
- Peso pregestacional
- Talla materna
- Índice de masa corporal
- Edad gestacional durante la prueba de tolerancia a la glucosa

3.3.1 Definición de variables

Las definiciones conceptuales y operacionales de las variables se muestran en el anexo “9.2 Definición de las variables”. La descripción de las variables se muestran en el anexo “9.3 Descripción de la variable”. A continuación se describe las definiciones operacionales:

Glicemia materna.- Se consideró a los valores de glucosa plasmática obtenidas en ayunas, 1 hora y dos horas después de sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa.

Glicemia normal.- Se consideró a los valores de glicemia durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa no mayores al percentil 75.

Prediabetes.- Se consideró a los valores de glicemia durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa superiores al percentil 75 y no mayores al percentil 95

Diabetes mellitus.- Se consideró a los valores de glicemia durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa mayores al percentil 95.

Edad materna.- Se consideró a la edad de la madre en años antes del parto obtenida en la historia clínica.

Estado marital.- Se consideró a la situación de unión familiar con la pareja registrada en la historia clínica.

Grado de instrucción.- Se consideró al número de años estudios escolarizados de la madre registrados en la historia clínica

Gestaciones.- Se consideró al número de embarazos considerando el embarazo actual registrado en la historia clínica.

Paridad.- Se consideró al número de partos previos registrado en la historia clínica.

Peso pregestacional.- Se consideró al peso en kilogramos de la madre sin zapatos y con ropa ligera antes del embarazo actual registrado en la historia clínica.

Talla materna.- Se consideró a la estatura de la madre en posición de bipedestación sin zapatos en metros registrado en la historia clínica.

Índice de masa corporal.- Se consideró al cociente del peso pregestacional en kilogramos dividido por la talla en metros elevado al cuadrado registrado en la historia clínica (107).

Edad gestacional en la prueba de tolerancia a la glucosa.- Se consideró al tiempo de gestación en que fue realizado la prueba de tolerancia oral a la glucosa, la cual fue calculada calculando la diferencia en semanas entre la fecha de parto y la fecha de la prueba, y restando esta diferencia de la edad gestacional por examen físico del recién nacido.

Edad gestacional en el recién nacido.- Se consideró a la semana de embarazo calculadas mediante el método de Capurro aplicado al recién nacido registrado en la historia clínica (108).

3.3.1.1 Complicación materna.- Se consideró a las siguientes cuatro enfermedades o estados maternos que colocaban en riesgo la salud de la madre:

- 1) Hipertensión arterial.- Se consideró a la presencia de presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg y presión arterial diastólica mayor de 90 mmHg en por lo menos dos ocasiones con un intervalo de 6 horas después de la semana 20 del embarazo (109).
- 2) Preeclampsia.- Se consideró a la presencia de presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg y presión arterial diastólica mayor de 90 mmHg en por lo menos dos ocasiones con un intervalo de 6 horas después de la semana 20 del embarazo y proteinuria mayor de 300 mg/24 horas o proteinuria cuantitativa 1(+). (109)
- 3) *Abruptio placentae*. Se consideró a la presencia de sangrado uterino debido al desprendimiento de la placenta normalmente insertada en el fondo uterino y que ocurrió antes del parto. (110)

- 4) Parto por cesárea.- Se consideró al parto por vía abdominal con anestesia en sala de operaciones. (106)

3.3.1.2 Complicación perinatal.-Se consideró a las siguientes cuatro condiciones que colocan al feto y neonato en una situación de riesgo para su salud:

- 1) Ruptura prematura de membranas fetales.- Se consistió a la ruptura de membranas corioamnióticas y se confirmó por la observación de pérdida de líquido amniótico a través del cuello uterino, pH vaginal mayor de 5 y test de hehecho positivo registrado en la historia clínica. (111)
- 2) Muerte fetal.- Se consideró al recién nacido con ausencia de latidos cardiacos y ausencia de movimientos respiratorios espontáneos registrado en la historia clínica. (112)
- 3) Neonato con peso bajo al nacer.- Se consideró al peso del recién nacido con peso menor de 2,500 gramos. (112)
- 4) Neonato con peso alto al nacer.- Se consideró al peso del recién nacido con peso mayor o igual a 4,000 gramos. (113)
- 5) Neonato prematuro.- Se consideró al recién nacido antes de la semana 37 de gestación por examen físico en la historia clínica neonatal.(114)
- 6) Sepsis neonatal.- Se consideró al recién nacido con signos clínicos y de laboratorio de hipoperfusión tisular asociado a infección en la historia clínica neonatal. (115)

- 7) Distocia de hombros neonatal.- Se consideró a la demora en la salida de los hombros del recién nacido mayor de 60 segundos registrada en la historia clínica neonatal. (115)
- 8) Muerte neonatal.- Se consideró al fallecimiento del recién nacido vivo en los primeros siete días registrado en la historia clínica neonatal.(112)
- 9) Trastorno metabólico neonatal.- Se consideró a la presencia de una de las tres condiciones neonatales siguientes registrado en la historia clínica neonatal (115,116) :
1. Hipoglicemia neonatal diagnosticada por glicemia de recién nacido menor de 40 mg/dL.
 2. Hipocalcemia neonatal diagnosticada en el recién nacido prematuro (antes de la semana 37) por calcemia menor de 3.5 mEq/L y, en el recién nacido a término (después de la semana 36), por calcemia del recién nacido menor de 4 mEq/L.
 3. Hiperbilirrubinemia neonatal diagnosticada por bilirrubinemia mayor de 12.5 mg/dL dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento.
- 10) Recién nacido pequeño para la edad de gestación.- Se consideró al peso del recién nacido menor del percentil 10 para el tiempo de gestación según la curva de crecimiento fetal de Ticona y Huanco en la historia clínica neonatal (117).
- 11) Recién nacido grande para la edad de gestación.- Se consideró al peso del recién nacido mayor del percentil 90 para el tiempo de gestación según la curva de crecimiento fetal de Ticona y Huanco en la historia clínica neonatal (117).

3.4 Procedimientos y técnicas

- 1) Se identificó el número de historia clínica de las mujeres que fueron sometidas a la prueba de tolerancia oral a la glucosa en el periodo de estudio empleando la base de datos informatizada del Laboratorio Clínico del Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé.”
- 2) La información materna y perinatal del sistema informático materno perinatal del Hospital San Bartolome (SIP 2000) fue unida mediante el número de historia clínica materna al resultado de la prueba de tolerancia oral a la glucosa a una base de datos Excel 2013.
- 3) Toda la información obtenida de la base de datos en Excel fue transferida al programa estadístico SPSS v22 para el análisis de la información.

3.4.1 Base de datos del laboratorio clínico

Esta información se unió, empleando el número de historia clínica y a la fecha del examen, con la información clínica de la base de datos del sistema informático materno perinatal (SIP 2000).

3.4.2 Sistema de registro informático materno perinatal (SIP 2000)

El SIP 2000 es una base de datos informatizada, empleada en el Hospital San Bartolomé desde el 1 de enero del 2000, donde se registró los datos clínicos de la historia clínica materna y perinatal.

La información materna y del feto fue transferida de la historia clínica materna al SIP 2000 versión 22 (v22) luego que ocurrió la atención del parto cuando la paciente fue

dada de alta. La persona que ingresó la información fue supervisada por un médico gineco-obstetra para el correcto llenado de la información.

La información neonatal fue transferida de la historia clínica neonatal al SIP 2000 luego que ocurrió el alta del recién nacido. La persona que ingresó la información fue supervisada por un médico pediatra neonatólogo.

3.4.3 Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)

Las gestantes fueron sometidas a prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) empleando 75 gramos de glucosa anhidra. El procedimiento consistió en los siguientes pasos:

- 1) Paciente guardó ayuno de por lo menos 8 horas antes de la prueba.
- 2) Paciente ingirió más de 150 gramos de carbohidratos al día tres días previos al examen.
- 3) Paciente permaneció sentada durante toda la prueba.
- 4) Paciente no fumó durante la prueba.
- 5) Se le tomó cinco centímetros de sangre venosa ante-cubital en tres momentos:
 - 1) en condiciones de ayuno o basal, 2) una hora luego de ingerir los 75 gramos de glucosa por vía oral y 3) dos horas luego de ingerir los 75 gramos de glucosa por vía oral.

Las gestantes fueron sometidas a la prueba de tolerancia oral a la glucosa debido a que es norma técnica del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital San Bartolomé diagnosticar diabetes mellitus gestacional a toda mujer gestante

con glicemia en ayunas mayor de 79 mg/dL o edad mayor de 24 años que acude a la atención prenatal (118).

Medición de la concentración de glucosa plasmática

El valor de la glicemia plasmática se midió mediante el método de glucosa-oxidasa por duplicado empleando un analizador automático para pruebas bioquímicas. Este método se ha empleado en el hospital San Bartolomé a partir del año 1997 y no ha habido ningún cambio en la metodología desde entonces.

3.5 Consideraciones éticas

El presente estudio es un análisis secundario de bases de datos recolectados para el manejo de rutina de las gestantes. Los datos que se estudiaron fueron anónimos. El acceso a las bases de datos originales estuvo protegido con contraseña, y solo el personal autorizado tuvo acceso a ellas. El investigador principal tuvo acceso a las partes de la base de datos pertinentes a este estudio, y mantuvo los datos en una computadora personal con acceso restringido. Los datos que se usó fueron recolectados como parte del manejo de rutina de las gestantes, y por tanto no existe un documento de consentimiento informado para participación en este estudio. La presente investigación fue aprobada por los Comités de ética y de investigación del hospital Nacional Docente Madre-Niño “San Bartolomé” y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

3.6 Plan de análisis

La información de los resultados de las glicemias de las pruebas de tolerancia a la glucosa y la información clínica materna y perinatal se registraron en una base de datos Excel. Esta información se transfirió al programa estadístico SPSS v22 para su análisis. La Universidad San Martín de Porres, del cual es docente el autor, tiene la licencia del programa estadístico SPSS v22 (Chicago, Illinois) que se utilizó para realizar la presente investigación.

Se calculó la edad de gestación en la prueba de tolerancia oral a la glucosa calculando la diferencia en semanas entre la fecha de parto y la fecha de la prueba, y restando esta diferencia de la edad gestacional por examen físico del recién nacido. El índice de masa corporal se calculó dividiendo el peso habitual de la gestante en kg entre la talla materna en metros elevado al cuadrado.

Se seleccionó la población de estudio empleando los criterios de inclusión y exclusión.

Se calculó los percentiles 75 y 95 de los valores de glicemia basal, a la hora y a las dos horas en la prueba de tolerancia oral a la glucosa de la población de estudio. Empleando estos valores se clasificó cada medición de glicemia en tres categorías: Normal ($0 \leq \text{percentil} \leq 75$), prediabetes ($75 < \text{percentil} \leq 95$) y diabetes ($95 < \text{percentil} \leq p100$). Luego, se excluyó del análisis a las gestantes diabéticas. Las gestantes no diabéticas remanentes que fueron analizadas, se dividió de acuerdo al número de valores de glucosa en el rango de prediabetes en los tres valores de

glicemia (basal, 1h y 2h). Así se dividieron las gestantes no diabéticas en cuatro grupos: Cero, aquellas cuyos tres valores de glucosa se encontraban por debajo del rango de prediabetes; uno, aquellas con un valor de glicemia en el rango de prediabetes; dos, aquellas con dos valores de glicemia en el rango de prediabetes; y tres, aquellas con tres valores en el rango de prediabetes.

Se realizó el análisis bivariado, las medias de las variables continuas con distribución normal se compararon empleando la prueba de ANOVA, o pruebas no paramétricas en caso contrario. Las frecuencias de las variables categóricas se compararon empleando la prueba de Chi-cuadrado. En todos los casos un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo. Para la comparación de riesgos se calcularán riesgos relativos (RR) y sus respectivos intervalos al 95% de confianza. Se construyó una tabla describiendo las características clínicas y demográficas de las gestantes distribuidas en las cinco categorías anteriormente descritas. Para el análisis de complicaciones maternas y perinatales se excluyó a las gestantes diabéticas. Se determinó el riesgo de las complicaciones maternas y perinatales de las gestantes no diabéticas con uno, dos y tres valores en el rango de prediabetes comparado con las gestantes con ninguno (cero) de los tres valores de glicemia en el rango de prediabetes y se determinó el riesgo relativo de estas complicaciones en relación a gestantes con cero valores de glicemia en el rango de prediabetes. Además, se realizó un análisis multivariado utilizando análisis estratificado o GLM según los resultados del análisis bivariado.

4. RESULTADOS

4.1 Característica de la población estudiada

De un total de 6,069 que fueron sometidas a PTOG en el periodo de estudio, 1117 gestantes (18.4%) cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. La tabla 1 muestra la distribución de las variables continuas maternas y perinatales de estas 1117 participantes. La edad promedio de las gestantes estudiadas fue 29.2 años (DE: ± 6.7), siendo un 71.5% de las gestantes (799/1,117) mayores de 24 años. El índice de masa corporal materno promedio fue 25.4 ± 5.0 kg/m², encontrándose que 44.5% de las gestantes (405/910) presentaban sobrepeso-obesidad. La glicemia en ayunas promedio fue 79.8 ± 23.7 mg/dl (rango: 53.0 -791.0 mg/dl), la glicemia-1 hora fue 118.3 ± 30.1 mg/dl (rango: 53.0 -322.0 mg/dl) y la glicemia-2 horas fue 95.2 ± 22.7 mg/dl (rango: 11.0 -260.0 mg/dl).

La tabla 2 muestra las variables categóricas maternas y perinatales de la población estudiada. La mayor ausencia de información correspondió al estado nutricional en 18.5% de las gestantes. De las 910 gestantes con índice de masa corporal disponibles para su análisis, 480 (52.7%) eran normales, 405 (44.5%) presentaban sobrepeso-obesidad y 25 (2.7%) presentaban bajo peso.

Según el grado de instrucción, 786 (70.4%) tenían al menos un año de instrucción secundaria, 242 (21.7%) tenían al menos un año de educación superior, 51(4.6%) no tenían información disponible y 38 (3.4%) tenían al menos un año de instrucción primaria.

De acuerdo al estado marital, 172 (15.4%) eran solteras, 371 (33.2%) eran casadas, 529 eran convivientes (47.4%) y 45 (4.0%) no tenían información disponible.

De acuerdo a la paridad, 583 (52.2%) eran nulíparas y 534 (47.8%) eran multíparas.

Según el sexo de los recién nacidos, 551 (49.3%) eran femenino, 563 (50.4%) eran masculinos y 3 (0.3%) no se registró la información del sexo.

La frecuencia de las complicaciones maternas y perinatales de la población estudiada se muestra en la tabla 3.

De las complicaciones maternas, 418 (37.4%) tuvieron parto por cesárea. De 583 gestantes nulíparas, 227 (38.9%) tuvieron cesárea primaria. Cesárea primaria ocurrió en 20.3% de la población total estudiada. Los porcentajes de cesárea en este estudio fueron mayores de 23.3% reportada en el año 2001-2004 en la misma institución (105).

El porcentaje de las demás complicaciones maternas y perinatales es similar a la reportada en la literatura internacional, excepto por la baja frecuencia de preeclampsia 1.4% (16 casos), rotura prematura de membranas fetales 0.7% y la alta frecuencia de neonatos grandes para la edad de gestación 21.1% (243 casos) cuando la frecuencia de todas estas complicaciones es de alrededor del 10% (109-114).

4.2 Valores de glicemia para establecer el diagnóstico de normalidad, prediabetes y diabetes mellitus en el embarazo

Los valores de glicemia en ayunas en el percentil 75 y 95 correspondieron a 85 mg/dl y 95 mg/d, respectivamente. Los valores de glicemia- 1 hora en el percentil 75 y 95 correspondieron a 137 mg/dl y 169 mg/dl, respectivamente. Los valores de glicemia- 2 horas en el percentil 75 y 95 correspondieron a 106 mg/dl y 133 mg/dl, respectivamente.

Los valores de glicemia para el diagnóstico de normalidad, prediabetes y diabetes mellitus se muestran en la tabla 4.

Valores normales de glicemia se consideró a la glicemia en ayunas menor o igual a 85 mg/dl, glicemia-1 hora menor o igual a 136 mg/dl y glicemia-2 horas menor o igual a 106 mg/dl porque estos valores de glicemia eran menores o igual al percentil 75.

Prediabetes en el embarazo se diagnosticó por la presencia de uno o más valores de glicemia en los siguientes rangos: (85, 95] mg/dl en ayunas, (137, 169] mg/dl en hora 1 y (106, 133] mg/dl en horas. Estos valores de glicemia eran mayores del percentil 75 y menor o igual al percentil 95.

Diabetes mellitus en el embarazo se diagnosticó por la presencia de uno o más valores de glicemia en los siguientes valores: mayor de 95 mg/dl en ayunas, mayor de 169 mg/dl en hora 1 y mayor de 133 mg/dl en hora 2. Estos valores de glicemia eran mayor del percentil 95.

4.3 Resultado de la prueba de tolerancia oral a la glucosa en el embarazo

De 1,117 gestantes con embarazos simples sometidas a PTOG en semana 24 a 32 de gestación de enero 2010 hasta diciembre 2012, hubieron 608 (54.4%) gestantes con tolerancia a la glucosa normal, 396 (35.5%) gestantes prediabéticas y 113 (10.1%) gestantes diabéticas. Tabla 5.

La incidencia acumulada de hiperglicemia en las gestantes estudiadas fue 45.6% (509/1,117): 35.5% (396/1,117) fueron prediabéticas y 10.1% (113/1,117) resultaron con diabetes mellitus. La figura 2 muestra la incidencia anual y acumulada de la prediabetes y diabetes mellitus en el embarazo.

4.4 Características maternas según el resultado de la tolerancia oral a la glucosa en el embarazo

La tabla 6 y 7 muestran las características maternas y perinatales de las 1,117 mujeres gestantes incluidas en el estudio según el resultado de la tolerancia a la glucosa.

En el análisis bivariado, comparado con las gestantes normales, las gestantes prediabéticas, en forma significativa, presentaron mayor edad materna (28.20 ± 6.4 versus 30.0 ± 6.9 ; $p < 0.001$), mayor edad gestacional durante la PTOG (28.5 ± 2.3 versus 28.9 ± 2.3 ; $p < 0.01$), mayor índice de masa corporal (24.6 ± 4.2 versus 26.0 ± 5.3 ; $p < 0.001$), mayor peso pregestacional (58.5 ± 10.3 versus 61.3 ± 11.1 ; $p < 0.01$), mayor frecuencia de sobrepeso-obesidad (35.8% versus 50.2%; $p < 0.001$), mayor número de embarazos (1.0 ± 1.3 versus 1.2 ± 1.4 ; $p < 0.05$), mayor número de partos prematuros (0.7 ± 1.00 versus 0.9 ± 1.1 ; $p < 0.05$), mayor número de partos a

términos (0.7 ± 1.0 versus 0.9 ± 1.1 ; $p < 0.05$) y mayor número de hijos vivos (0.7 ± 1.0 versus 0.9 ± 1.1 ; $p < 0.05$). El número promedio de partos por cesárea de la gestante prediabética fue mayor que el de la gestante normal, pero no fue estadísticamente significativa (0.2 ± 0.5 versus 0.1 ± 0.4 ; $p = 0.19$).

En el análisis bivariado, comparado con las gestantes normales, las gestantes diabéticas, en forma significativa, presentaron en promedio mayor edad materna (28.2 ± 6.4 versus 31.7 ± 6.2 ; $p < 0.001$), mayor edad gestacional durante la PTOG (28.5 ± 2.3 versus 29.0 ± 2.1 ; $p < 0.05$), mayor peso pregestacional (58.5 ± 10.3 versus 66.3 ± 11.9 ; $p < 0.001$), mayor índice de masa corporal (24.6 ± 4.2 versus 27.8 ± 5.9 ; $p < 0.001$), mayor frecuencia de sobrepeso-obesidad (35.8% versus 69.1%; $p < 0.001$), mayor número de embarazos (1.0 ± 1.3 versus 1.4 ± 1.4 ; $p < 0.01$), mayor número de partos pretérmino (0.7 ± 1.00 versus 0.9 ± 1.1 ; $p < 0.05$), mayor número de partos a término (0.7 ± 1.0 versus 1.0 ± 1.1 ; $p < 0.05$), mayor número de hijos vivos (0.7 ± 1.0 versus 0.9 ± 1.1 ; $p < 0.05$) y mayor frecuencia de multiparidad (44.9% versus 56.6%; $p < 0.05$). Aunque la frecuencia de estado marital casada fue mayor en las gestantes diabéticas comparado con las gestantes normales, la diferencia no fue estadísticamente significativa (40.5% versus 32.1%; $p = 0.1$).

En el análisis bivariado, comparado con las gestantes normales, las gestantes prediabéticas presentaron mayor frecuencia de parto por cesárea (33.9% versus 40.4%; $p < 0.05$) y desprendimiento prematuro de placenta (abruptio placentae: 0% vs 0.5%). No hubo diferencia significativa en la frecuencia de cesárea primaria,

preeclampsia, y abrupcio placentae entre las gestantes prediabéticas y las gestantes normo-glicémicas. Tabla 7.

Comparado con las gestantes normales, las gestantes diabéticas presentaron mayor frecuencia de parto por cesárea (33.9% versus 46.0%; $p < 0.05$). No hubo diferencia significativa en la frecuencia de cesárea primaria, preeclampsia y abrupcio placentae entre las gestantes diabéticas y las gestantes normales. Tabla 7.

La tabla 8 presenta riesgos relativos crudos y ajustados para las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivariado. Las gestantes prediabéticas presentaron un riesgo relativo de parto por cesárea 19% mayor que las normo-glicémicas. Este exceso de riesgo se mantuvo luego de ajustar para edad materna, tiempo del embarazo en la prueba de tolerancia a la glucosa, multiparidad, índice de masa corporal materno y sexo fetal.

4.5 Complicaciones perinatales según el resultado de la tolerancia oral a la glucosa en el embarazo

Comparado con las gestantes normales, las gestantes pre diabéticas presentaron mayor frecuencia de muerte fetal (0% versus 0.50%) y neonato con peso alto (9.4% versus 14.4%; $p < 0.05$). No hubo diferencia significativa en la frecuencia de rotura prematura de membranas fetales (0.50% versus 0.7%; $p = 1.00$) y neonato con peso bajo de las gestantes prediabéticas (8.10% versus 9.0%; $p = 0.56$) comparado con las gestantes normales. Tabla 7.

La edad de gestación al nacer fue significativamente menor en la gestante prediabética comparado con la gestante normo-glicémica (38.2 ± 2.4 versus 38.6 ± 2.1 semanas; $p < 0.05$). No hubo diferencia significativa en el peso al nacer, la talla del recién nacido y el perímetro cefálico neonatal del hijo de madre prediabética y la madre normo-glicémica. Tabla 6.

Las gestantes pre diabéticas presentaron un riesgo relativo (RR) de 1.54 (IC95%: 1.09-2.17; $p = 0.019$) de tener un neonato con peso alto (tabla 8). Las gestantes prediabéticas presentaron un riesgo relativo de tener un neonato con peso alto 54% mayor que las normo-glicémicas. Este exceso de riesgo se mantuvo luego de ajustar para edad materna, tiempo del embarazo en la prueba de tolerancia a la glucosa, multiparidad, índice de masa corporal materno y sexo fetal. Tabla 8.

Comparado con las gestantes normo glicémicas, las gestantes diabéticas no presentaron, en forma significativa, diferencia significativa en la frecuencia de muerte fetal, recién nacido con peso alto, recién nacido con peso bajo y rotura de membranas fetales preparto. Tabla 7.

No hubo diferencia significativa en el peso al nacer, la talla del recién nacido, el perímetro cefálico neonatal y la edad gestacional al nacer del hijo de madre diabética comparado con el hijo de madre normo glicémica. Tabla 6.

Comparado con los recién nacidos de gestantes normales, los recién nacidos de gestantes prediabéticas presentaron significativamente mayor frecuencia de neonato grande para la edad de gestación (17.8% versus 26.0%; $p < 0.01$). No hubo diferencia

significativa en la frecuencia de prematuridad, sepsis neonatal, muerte neonatal, neonato pequeño para la edad de gestación, trastorno metabólico neonatal, hipoglicemia neonatal y distocia de hombros entre los recién nacidos de gestantes prediabéticas y los recién nacidos de gestantes normo-glicémicas. Tabla 7.

Las gestantes pre diabéticas presentaron un riesgo relativo (RR) de 1.46 (IC95%: 1.15-1.86; $p= 0.002$) para tener un neonato grande para la edad de gestación. Las gestantes prediabéticas presentaron un riesgo relativo de tener un neonato grande para la edad de gestación 46% mayor que las normo-glicémicas. Este exceso de riesgo se mantuvo luego de ajustar para edad materna, tiempo del embarazo en la prueba de tolerancia a la glucosa, multiparidad, índice de masa corporal materno y sexo fetal. Tabla 8.

Comparado con los recién nacidos de gestantes normo-glicémicas, los recién nacidos de gestantes diabéticas presentaron mayor frecuencia sepsis neonatal (2.6% versus 7.1%; $p < 0.01$) y neonato grande para la edad de gestación (17.8% versus 28.3%; $p < 0.05$). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de muerte neonatal, neonato pequeño para la edad de gestación, trastorno metabólico neonatal, hipoglicemia neonatal, prematuridad y distocia de hombros entre los recién nacidos de gestantes diabéticas y los recién nacidos de gestantes normo-glicémicas. Tabla 7.

La figura 3 resume los hallazgos de las complicaciones maternas y perinatales significativamente más frecuentes en la población estudiada según el resultado de la tolerancia oral a la glucosa. Comparado con las gestantes normo-glicemicas, las

gestantes prediabéticas se asoció significativamente con el sobrepeso-obesidad, el parto por cesárea, el recién nacido de peso alto, y el recién nacido grande para la edad de gestación. La gestante diabética se asoció significativamente con la multiparidad, el sobrepeso-obesidad, el parto por cesárea, la sepsis neonatal y el recién nacido grande para la edad de gestación.

4.6 Evaluación del embarazo no diabético

De 1004 gestantes no diabéticas, 608 (60.5%) no presentaron ningún valor de glicemia en el rango de prediabetes (Grupo Cero), 272 (27.1%) presentaban un valor de glicemia en el rango de prediabetes (Grupo Uno), 99 (9.9%) presentaban dos valores de glicemia en el rango de prediabetes (Grupo Dos) y 25 (2.5%) presentaban tres valores de glicemia en el rango de prediabetes (Grupo Tres 3).

El promedio de edad materna, del peso materno previo al embarazo, del índice de masa corporal materno, del número de embarazos, del número de partos prematuros, del número de partos a término y del número de hijos vivos aumentaba progresivamente conforme aumentaba el número de valores de glicemia en el rango de prediabetes. Tabla 9.

Comparado con el grupo Cero, el grupo Uno y Dos fueron sometidos, en forma significativa, a la PTOG a mayor edad gestacional. En cambio, el grupo Tres fue sometido a PTOG a similar edad gestacional que las gestantes normales. Tabla 9.

Comparado con el grupo Cero, los recién nacidos del grupo Uno presentaban menor edad gestacional (38.6 ± 2.1 versus 38.2 ± 2.6 semanas; $p < 0.05$). No hubo diferencia significativa en la edad gestacional al nacer de los recién nacidos del grupo Dos y grupo Tres con las gestantes del grupo Cero. Tabla 9.

No hubo diferencia significativa en el peso al nacer, la talla del recién nacido, el perímetro cefálico del recién nacido de las gestantes del grupo Uno, grupo Dos, grupo Tres comparado con el grupo Cero. Tabla 9.

No hubo diferencia significativa en la frecuencia de multiparidad, el estado marital y la educación secundaria del grupo Uno, grupo Dos, grupo Tres comparado con el grupo Cero. Tabla 10. El grupo Tres presentó significativamente mayor frecuencia de educación superior comparado con el grupo Cero ($p < 0.05$).

La frecuencia de sobrepeso-obesidad, el parto por cesárea primaria tendía a aumentar conforme aumentaba el número de valores de glicemia en el rango de prediabetes (Valores de $p < 0.001$ y $p < 0.05$ para la asociación lineal, respectivamente). Tabla 10.

Comparado el grupo Cero, la frecuencia del *Abruptio placentae* o desprendimiento prematuro de placenta (0 % versus 0.7%; $p=0.095$), la muerte fetal (0% versus 0.7%; $p=0.095$) y el neonato con peso alto (9.4% versus 14.0%; $p < 0.05$) fue mayor en el grupo Uno. Tabla 10.

La frecuencia del neonato grande para la edad de gestación fue mayor en el grupo Uno comparado con el grupo Cero (26.1% versus 17.8%, $p < 0.05$).

La frecuencia de distocia de hombro fue mayor en el grupo Dos comparado con el grupo Cero (1.0% versus 0%; $p= 0.14$).

No hubo diferencia significativa en la frecuencia de muerte neonatal, prematuridad, sepsis, neonato pequeño para la edad de gestación, trastorno metabólico neonatal e hipoglicemia neonatal en las el grupo Uno, grupo Dos, grupo Tres comparado con las gestantes grupo Cero. Tabla 10.

La figura 4. Resume las características y las complicaciones maternas y perinatales de las gestantes no diabéticas según el número de valores de glicemia en el rango de prediabetes comparado con el grupo de gestantes sin ningún valor de glicemia en el rango de prediabetes. Se pudo observar que un solo valor de glicemia en el rango de prediabetes se asociaba significativamente con sobrepeso-obesidad, recién nacido de peso alto y recién nacido grande para la edad gestacional. La frecuencia sobrepeso-obesidad materna, cesárea primaria, recién nacido de peso alto y recién nacido grande para la edad de gestación presentaba una tendencia lineal significativa conforme aumentaba el número de valores de glicemia en el rango de prediabetes ($p<0.001$, $p<0.05$, $p=0.01$, $p=0.01$, respectivamente, para la tendencia lineal).

4.7 El diagnóstico de prediabetes como factor predictor de morbilidad materna y perinatal en forma independiente

Debido a que en el análisis bivariado, se encontró que la prediabetes era un factor de exposición que se asociaba significativamente con el parto por cesárea, feto con peso alto (mayor o igual a 4 kilogramos) y neonato grande para la edad de gestación, se realizó modelos lineales generalizados para evaluar si la prediabetes era un predictor de morbilidad materna y perinatal independiente de otras variables. Para realizar este análisis, se introdujo como variable dependiente al parto por cesárea, el feto con peso alto y al recién nacido grande para la edad de gestación. Se introdujo como variables independientes el diagnóstico de prediabetes, la edad materna, el tiempo de gestación durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa, el índice de masa corporal materno, la multiparidad y el sexo fetal. El análisis arrojó que el diagnóstico de prediabetes constituía un factor de riesgo independiente que explicaba el parto por cesares (RR ajustado 1.20; IC 95% 1.01-1.42, $p = 0.038$), el tener un recién nacido con peso alto (RR ajustado 1.55; IC 95% 1.08-2.25, $p = 0.019$) y el tener un recién nacido grande para la edad de gestación (RR ajustado 1.45; IC 95% 1.13-1.87, $p = 0.004$). Tabla 8.

4.8 Índice diagnóstico de la prediabetes, diabetes mellitus y la prediabetes-diabetes mellitus en el embarazo para identificar la morbilidad materna y perinatal

La tabla 11 muestra el índice diagnóstico de la prediabetes, la diabetes mellitus y la prediabetes- diabetes mellitus en el embarazo para identificar el parto por cesárea, del neonato con peso alto, del recién nacido grande para la edad de gestación y de la morbilidad compuesta. Se denominó morbilidad compuesta a la presencia de por lo menos uno de las siguientes complicaciones perinatales: parto por cesárea, neonato con peso alto o recién nacido grande para la edad de gestación.

La prevalencia del parto por cesárea neonato con peso alto, del recién nacido grande para la edad de gestación y de la morbilidad compuesta fue 37.4%, 11.5%, 21.8% y 50.5%, respectivamente.

El diagnóstico de prediabetes en el embarazo tuvo mayor sensibilidad para identificar la morbilidad materno y perinatal comparado con el diagnóstico de diabetes mellitus. Así, comparado con el diagnóstico de diabetes mellitus, el diagnóstico de prediabetes en el embarazo tenía de 2.7 veces mayor sensibilidad para identificar el parto por cesárea y la morbilidad compuesta. Además el diagnóstico de prediabetes en el embarazo tenía 2 veces mayor sensibilidad para identificar al recién nacido con peso alto y al recién nacido grande para la edad gestacional comparado con el diagnóstico de diabetes mellitus. Tabla 11.

La especificidad del diagnóstico de prediabetes en el embarazo para identificar la morbilidad compuesta, el parto por cesárea, al recién nacido grande para la edad de gestación y al neonato de peso alto fue 66.0%,63.0%,63.1% y 61.9%, respectivamente. De manera que el diagnóstico de prediabetes identificó las morbilidades maternas- perinatales con una especificidad de 61.9% a 66.0% y tasa de falsos positivos (1-especificidad) de 39.1 % a 44.0%.

Por otro lado, la sensibilidad del diagnóstico de la diabetes mellitus para el parto por cesárea, el recién nacido de peso alto, el recién nacido grande para la edad de gestación y la morbilidad compuesta fue 20.2%, 20.8%, 22.9% y 20.2%, respectivamente. La especificidad del diagnóstico de diabetes mellitus en el embarazo para identificar la morbilidad compuesta, el parto por cesárea, al recién nacido grande para la edad de gestación y al neonato de peso alto fue 88.4%,86.8%,86.1% y 84.9%, respectivamente. El diagnóstico de diabetes mellitus identificó las morbilidades maternas-perinatales con una especificidad de 84.9 % a 88.4% y tasa de falsos positivos (1-especificidad) de 11.6% a 15.1%.

La sensibilidad del diagnóstico de la prediabetes-diabetes mellitus para parto por cesárea, el neonato con peso alto, el recién nacido grande para la edad de gestación y la morbilidad compuesta fue 50.7%, 55.8%, 55.6% y 51.8%, respectivamente. El diagnóstico de prediabetes-diabetes mellitus identificó las morbilidades maternas-perinatales con una especificidad de 55.8% a 60.8% y tasa de falsos positivos (1-especificidad) de 21.6 % a 44.2%.

El valor predictivo positivo del diagnóstico de la prediabetes, diabetes mellitus y prediabetes-diabetes mellitus fueron similares para la identificación del parto por cesárea, el neonato con peso alto, el recién nacido grande para la edad de gestación y la morbilidad compuesta.

El valor predictivo negativo del diagnóstico de la prediabetes, diabetes mellitus y prediabetes-diabetes mellitus fueron similares para el parto por cesárea, el neonato con peso alto, el recién nacido grande para la edad de gestación y morbilidad compuesta. Tabla 11.

4.9 Índice diagnóstico de la prediabetes-diabetes comparado con los criterios del grupo internacional de asociaciones de estudio de la diabetes y el embarazo (IADPSG o ADA 2012), Carpenter Coustan, OMS 1980, NDDG y O'Sullivan y Mahan para identificar la morbilidad materna y perinatal

La tabla 12 muestra el índice diagnóstico del criterio de la prediabetes-diabetes mellitus para identificar la morbilidad materna y perinatal asociado a la hiperglicemia encontrado en este estudio comparado con los cinco criterios internacionales aceptados para diagnosticar la diabetes gestacional. (26, 3, 28, 39,27, 54)

En orden decreciente, la sensibilidad de los seis criterios de diagnóstico de la hiperglicemia en el embarazo para identificar la morbilidad materna y perinatal fue: prediabetes-diabetes mellitus, IADPSG/ADA 2012, O'Sullivan y Mahan, OMS 1980, Carpenter y Coustan, y NDDG.

En orden decreciente, la especificidad de los seis criterios de diagnóstico de la hiperglicemia en el embarazo para identificar la morbilidad materna y perinatal fue: NDDG, Carpenter y Coustan, OMS 1980, O'Sullivan y Mahan, ADA 2012 y prediabetes-diabetes mellitus.

En orden decreciente, el valor predictivo positivo de los seis criterios de diagnóstico de la hiperglicemia en el embarazo para identificar al parto por cesárea, la morbilidad perinatal compuesta y al neonato grande para la edad fue: NDDG, Carpenter y Coustan, OMS 1980, O'Sullivan y Mahan, IADPSG/ADA 2012 y prediabetes-diabetes mellitus.

En orden decreciente, el valor predictivo positivo de los seis criterios de diagnóstico de la hiperglicemia en el embarazo para identificar al neonato con peso al nacer con 4 kilogramos o más fue: NDDG, Carpenter y Coustan, OMS 1980, Prediabetes-diabetes mellitus, IADPSG/ADA 2012 y O'Sullivan y Mahan.

El criterio de la prediabetes-diabetes mellitus presentó el mayor valor predictivo negativo comparado con los otros cinco criterios para identificar la morbilidad materna y perinatal asociada a la hiperglicemia en el embarazo, el cual osciló desde 55.3% hasta 90.6%. En cambio, los cinco criterios internacionales presentaron similar valor predictivo negativo para identificar la morbilidad materna y perinatal asociada a la hiperglicemia en el embarazo, el cual osciló desde 50% hasta 88.7%.

Comparado con los cinco criterios internacionales para diagnosticar la hiperglicemia en el embarazo (diabetes gestacional), se observó que el criterio de la prediabetes-diabetes mellitus presentó la mayor sensibilidad para identificar la morbilidad materna y perinatal asociada a la hiperglicemia. Así, el criterio de prediabetes-diabetes mellitus en el embarazo para diagnosticar la hiperglicemia en el embarazo presentó 4 a 24 veces mayor sensibilidad para identificar la morbilidad materna-perinatal asociada a la hiperglicemia en el embarazo comparado con los otros criterios diagnósticos de DMG. Además, el criterio de prediabetes-diabetes mellitus presentó el mayor valor predictivo negativo comparado con los otros criterios diagnósticos.

En conjunto, los cinco criterios internacionales presentaron una sensibilidad de 2.7% a 12.9% , una especificidad de 91.7% a 99.6% y una tasa de falsos positivos (1-especificidad) de 1.4% a 8.3% para identificar la morbilidad perinatal compuesta.

De los cinco criterios internacionales, el criterio de la IADPSG/ADA 2012 presentó mejor índice diagnóstico para identificar la morbilidad materna y perinatal. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de este criterio fue: 12.4% a 14%, 89.6% a 91.7%, 13.4% a 61.3% y 50.8% a 88.7%, respectivamente.

5. DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que las mujeres gestantes no diabéticas con niveles de glucosa en el rango de prediabetes (mayor del percentil 75) presentan mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales. Encontramos que: 1) la **prediabetes**, en el embarazo no diabético, determina la mayor probabilidad de parto por cesárea, de tener un recién nacido con peso al nacer mayor o igual de 4 kg y un neonato grande para la edad de gestación comparado con la gestante normo-glicémica independiente de otros factores; 2) un solo valor de glicemia en el rango prediabético identifica embarazos no diabéticos con mayor riesgo de presentar parto complicaciones maternas y perinatales importantes, tales como por cesárea, desprendimiento prematuro de placenta, muerte fetal, recién nacido con peso mayor o igual de 4 kg, neonato grande para la edad y distocia de hombros; 4) el diagnóstico de prediabetes-diabetes mellitus permite identificar el parto por cesárea, al neonato con peso mayor o igual a 4 kg, al neonato grande para la edad de gestación y a la morbilidad compuesta con sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo correspondiente a 50.7%-55.8%, 55.8%-60.8%, 14.1%-57.4% y 55.3%-90.6%; 5) el diagnóstico de prediabetes-diabetes mellitus se realiza con un solo valor de glicemia, ya sea mayor de 85 mg/dL en ayunas, mayor 136 mg/dL una hora y mayor de 106 mg/dL a las dos horas luego de sobrecarga oral a la glucosa en semana 24 a 32; y 6) Comparado con los cinco criterios internacionales para el diagnóstico de la diabetes gestacional, el criterio de prediabetes-diabetes mellitus presenta mayor sensibilidad y

mayor valor predictivo negativo para identificar la morbilidad materna y perinatal asociada a la hiperglicemia en el embarazo.

En 1,117 gestantes con bajo riesgo para diabetes mellitus debido a la ausencia de historia familiar de enfermedad crónica, hemos encontrado que 509 (45.6%) gestantes presentaban intolerancia a la glucosa o hiperglicemia: 33.5% fueron pre-diabéticas y 10.1% fueron diabéticas. Esta alta frecuencia de intolerancia a la glucosa obedecería principalmente a tres factores: la edad materna, el sobrepeso-obesidad y la etnia (13,22). Así, el 49.8% de la población estudiada presentó obesidad-sobrepeso, 799 (71.5%) presentó edad materna mayor de 24 años y la edad promedio de las gestantes estudiadas fue 29.2 años. O'Sullivan y colaboradores(35) fueron los primeros que establecieron que a edad materna mayor o igual de 25 años se considera un factor de riesgo para diabetes mellitus en el embarazo. Este hallazgo fue confirmado por otros investigadores (119-121) y ha sido aceptado en varias reuniones de trabajo sobre diabetes gestacional (36, 37,38, 40).

La población de estudiada presentó índice de masa corporal (IMC) promedio de 25.4 kg/m² y el 44.5% (405/910) de las mujeres gestantes con datos disponibles presentaban sobrepeso-obesidad. Varias investigaciones han confirmado que el sobrepeso-obesidad (122-124) y la edad avanzada (119-121) son factores de riesgo de la intolerancia a la glucosa en el embarazo. Recientemente, Larrabure y colaboradores (124), en el Instituto Materno Perinatal de Lima, han reportado que la prevalencia de DMG empleando el criterio ADA 2012 fue 16%. Estos autores encontraron que la prevalencia de DMG aumentaba conforme aumentaba el peso de la gestante. Así, la

prevalencia de DMG en las mujeres peruanas delgadas, con sobrepeso y con obesidad fueron 12%, 15% y 22%, respectivamente (124).

La etnia latinoamericana constituye un factor de riesgo para desarrollar tolerancia anormal a la glucosa y diabetes mellitus (DM). Así, investigaciones realizadas en ciudades urbanas de Venezuela, Colombia, Argentina, México, Perú, Ecuador y Chile han revelado que la hiperglicemia en ayunas y la DM ocurre en 30.1% de las mujeres en edades de 25 a 64 años (9) y la tolerancia anormal a la glucosa ocurre en aproximadamente el 20% de mujeres en edad reproductiva (15 a 40 años) en Colombia (10), Brasil (11), México (12) y Perú(13).

Así, Seclen y colaboradores (125) en el Estudio Peruano de Diabetes, Obesidad y estilos de Vida (PERUDIAB) han encontrado que 30% de personas mayor de 25 años no embarazadas presentaban intolerancia a la glucosa (diabetes mellitus 7% y prediabetes 23% a nivel nacional). Toda esta información ubica a la población peruana, en particular, y la población latinoamericana, en general, como una de las regiones que tiene mayor frecuencia de prediabetes y DM.(13, 14,15,124,125)

Los resultados de este estudio sugiere que la regulación del metabolismo de la glucosa en el embarazo se ejerce bajo tres estados: un estado de glicemia normal (normo-glicemia), un estado intermedio de intolerancia a la glucosa denominado prediabetes y un estado extremo de intolerancia a la glucosa denominado diabetes mellitus. Debido a los cambios de adaptación fisiológico que ocurre en el organismo materno producido por el aumento de las concentraciones de las hormonas que contrarrestan la acción de la insulina, tales como el estrógeno, la progesterona, el

cortisol, el lactógeno placentario y la prolactina, el embarazo se comporta como una prueba de esfuerzo pudiendo desenmascarar la intolerancia a la glucosa bioquímicamente mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (13,65).

Los valores de glicemia mayor del percentil 75 hasta el percentil 95 (rango de prediabetes) nos ha permitido distinguir a las mujeres gestante con intolerancia a la glucosa intermedia correspondientes al 75% más alto para la población no diabética. El percentil 75 fue escogido debido a que los estudios en diferentes partes del mundo, particularmente en Latinoamérica, señalan que por lo menos 25% de la población adulta mayor de 18 años es intolerante a la glucosa. (13,14, 15,124,125), por lo menos el 25% de la población de mujeres peruanas en edad reproductiva presentan hipertensión arterial (33) y presentan alguna complicación obstétrica que requieren el parto por cesárea (105). Además, el síndrome metabólico (obesidad, hipertensión arterial, hiperglicemia, hipertrigliceridemia) ocurre en cerca del 25% de la población adulta (34).

Cabe mencionar que el hospital San Bartolomé, donde se realizó este estudio, es un hospital de referencia nacional donde se tratan a las gestantes diabéticas en forma moderna empleando estándares internacionales (118). Esta sería la principal razón por que no se encontró diferencia estadística significativa en la mortalidad perinatal (fetal y neonatal), neonato con peso alto, preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta normo inserta (*abruptio placentae*), prematuridad y trastorno metabólico entre las gestantes diabéticas comparado con las gestantes normo-glicémicas. En cambio, las gestantes prediabéticas se asociaron significativamente al parto por cesárea, al recién nacido con peso alto y al neonato grande para la edad de gestación.

Aún más, esta investigación demuestra que el diagnóstico de prediabetes identifica, en semana 24 a 32, a la mujer gestante que desarrollará parto por cesárea, recién nacido con peso alto y neonato grande para la edad de gestación.

Es importante resaltar que los cinco casos con consecuencias serias para la salud materna-perinatal, tales como los dos casos de *abruptio placentae*, dos casos de muerte fetal y un caso de distocia de hombro neonatal, ocurrieron en las gestantes no diabéticas que tenían valores de glicemia en el rango de prediabetes. Los resultados de la presente investigación son importantes para la práctica de la obstetricia actual. Hasta el momento, las gestantes prediabéticas, al no considerarse diabéticas, son tratadas como gestantes normo-glicémicas. Sin embargo, este estudio demuestra que las gestantes prediabéticas son las gestantes que presentarán las complicaciones maternas-perinatales aún más severas que las que ocurren en las gestantes con diabetes mellitus. Este hecho ocurriría debido a que las gestantes prediabéticas no son diagnosticadas y tratadas oportunamente.

Es probable que una vigilancia médica con manejo interdisciplinario de estas mujeres pre-diabéticas pudo haber evitado estas graves complicaciones del embarazo y el parto.

Otro resultado destacado de esta investigación es que un solo valor de glicemia en el rango de prediabetes se asoció significativamente con neonato con peso alto y neonato grande para la edad de gestación en la población de gestante no diabética. Los dos casos de muerte fetal y los dos casos de *abruptio placentae* de la población estudiada ocurrieron en las mujeres gestantes con un solo valor de glicemia en el rango de prediabetes. El escaso número en que aparecen estas complicaciones

perinatales no nos ha permitido encontrar una diferencia estadística significativa en este estudio. Sin embargo, estos resultados nos indicaría que la intolerancia a la glucosa intermedia (prediabetes), al no ser identificadas y tratadas oportunamente, se asocian a serias complicaciones perinatales.

En toda la población estudiada, hubo sólo dos casos de distocia de hombros. Un caso ocurrió en la población de gestantes diabéticas y el otro caso ocurrió en las gestantes pre- diabéticas con dos valores de glicemia en el rango de prediabetes. La distocia de hombro es una complicación característica del hijo de madre diabética, el cual se caracteriza por presentar cintura escapular y torácica mayor que el diámetro cefálico (13). El hecho que los dos casos de distocia de hombros ocurrieron en una gestante diabética (tres valores de glicemia mayor del rango de prediabetes) y una gestante prediabética con dos valores de glicemia en el rango de prediabetes nos señala que la distocia de hombro es consecuencia de estados de maternos de hiperglicemia extrema. Así, el grupo del profesor Weiss, en Austria, (71,72) ha demostrado que el hiperinsulinismo fetal es precursor de la fetopatía diabética y esta ocurre cuando la glicemia capilar- 1 hora es mayor de 160 mg/dL, equivalente a glicemia en hora 1 en sangre plasmática de 140 mg/dL, Este valor de glicemia es levemente mayor al valor de glicemia en hora- 1 en el rango de prediabetes (136 mg/dL). Varios estudios señalan que la glicemia- 1 hora mayor de 135 mg/dL (rango de prediabetes) se asocia a macrosomía fetal (126-128). Además, Hernandez y colaboradores (129) revisaron los valores de glicemia en embarazo no diabéticos de 12 estudios publicados hasta el 2011. Estos autores encontraron que el valor promedio de los estudios en ayunas, 1 hora y 2 horas postprandial fueron 70.9 ± 7.8 , 110.8 ± 12.5 , 99.4 ± 9.9 mg/dL,

respectivamente. A fin de disminuir la incidencia de recién nacidos macrosómicos, estos autores recomiendan el empleo como punto de corte los valores de la glicemia glicemia del promedio + 1 desviación estándar (DE) que corresponden a la glicemia 1 hora < 122 mg/dL y glicemia 2 hora <110 mg/dL. Si empleáramos el valor correspondiente del valor promedio + 2 DE recomendado por Hernandez (129), estos valores corresponderían a valores en ayunas, 1 hora y 2 horas de 87, 135 y 108 mg/dL, valores muy similares a los valores mayores del percentil 75 en el rango de prediabetes en nuestro estudio. Toda esta información nos señala que la literatura internacional apoya el hecho que las glicemias maternas en el rango de prediabetes se asocian con recién nacido grande para la edad gestacional y recién nacido con peso mayor de 4 kg.

Estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que las complicaciones obstétricas y perinatales son principalmente enfermedades vasculares porque la placenta es un órgano eminentemente vascular; y las mujeres que tuvieron una complicación obstétrica presentan enfermedad vascular tiempo después del parto (130-140). Además, se ha demostrado que los nacimientos prematuros, y los partos por cesáreas debido a una complicación obstétrica son precursores de enfermedad vascular en la vida postnatal (141).

Toda esta información sugiere que el diagnóstico de la prediabetes-diabetes en el embarazo nos permitiría identificar a las mujeres con aumentado riesgo de partos por cesárea, recién nacidos con peso alto y recién nacidos grandes para la edad gestacional. Además, estas mujeres pueden beneficiarse de una intervención médica interdisciplinaria a fin de evitar las complicaciones perinatales de sus hijos y la

progresión de la enfermedad vascular luego del parto de estas mujeres y de su descendencia (142,143).

El empleo del criterio diagnóstico prediabetes-diabetes mellitus (valores de glicemia en la PTOG mayor del percentil 75), en la población total estudiada, nos ha permitido identificar 2.5 veces mayor número de gestantes que presentarán el parto por cesárea, el recién nacido de peso alto, el recién nacido grande para la edad gestacional y la morbilidad perinatal compuesta comparado con el diagnóstico de diabetes mellitus en el embarazo. Emplear un criterio diagnóstico en la práctica clínica obliga realizar un balance entre el costo y los efectos adversos del tratamiento médicos comparado con los beneficios posteriores. La intervención médica en las gestantes pre diabéticas no acarrea ningún efecto adverso, ya que el manejo consiste en la alimentación saludable, la realización de ejercicios y el control de la glicemia en ayunas y postprandial para mantener la glicemia en valores de normalidad (142,143). Todavía falta realizar estudios posteriores que determinen el costo de la intervención de las gestantes prediabéticas.

Debido a que el parto por cesárea por desproporción feto-pélvica, la macrosomía fetal y el recién nacido grande para la edad gestacional se explica mayormente por la ganancia ponderal excesiva durante el embarazo y la obesidad materna, algunos autores han propuesto que la diabetes gestacional (DMG) no es una enfermedad, sino un factor de riesgo adicional, y que mucho más importante que diagnosticar la DMG, se debe identificar la obesidad materna y la ganancia ponderal en el embarazo (144). Los hallazgos de la presente investigación están en contra de esta aseveración; ya que

hemos demostrado en este estudio que la hiperglicemia no diabética (prediabetes) determina el parto por cesárea, el recién nacido grande para la edad de gestación y al recién nacido con peso mayor o igual de 4 kilogramos en embarazos no diabéticos , independiente de otros factores. .

La introducción del criterio IADPSG/ADA 2012 para el diagnóstico de la DMG ha creado preocupación por el aumento del número de mujeres identificadas como DMG, habiéndose reportado prevalencias de 9.3% hasta 25.5%, dependiendo de las población estudiada (145). La última recomendación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2014 (146) deja abierta la posibilidad de realizar el diagnóstico con un solo paso empleando la PTOG o la estrategia de tamizaje de dos pasos empleando el test de 50 g y luego la PTOG. Por lo tanto, la mejor forma de diagnosticar la hiperglicemia en el embarazo o DMG hasta el momento es controversial. (147).

Sin embargo, el presente estudio nos demuestra que comparado con los cinco criterios para diagnosticar la DMG (26, 3, 28, 39,54) el criterio de prediabetes-diabetes mellitus presentó la mayor sensibilidad y el mayor valor predictivo negativo. Así, el criterio de prediabetes-diabetes mellitus en el embarazo para diagnosticar la hiperglicemia en el embarazo presentó 4 a 24 veces mayor sensibilidad para identificar la morbilidad materna-perinatal asociada a la hiperglicemia en el embarazo comparado con los otros criterio diagnósticos de DMG. Además, el criterio de prediabetes-diabetes mellitus presentó el mayor valor predictivo negativo comparado con los otros criterios diagnóstico. Esto significa que el criterio de prediabetes-diabetes mellitus en el embarazo nos permite identificar un mayor número de gestantes que presentan parto por cesárea, recién nacido con peso mayor o igual a 4

kilogramos o neonato grande para la edad de gestación. Cuando las gestantes presentan los tres valores de glicemia en la PTOG por debajo del percentil 75 (85 mg/dL en ayunas; 136 mg/dL en 1 hora y 106 mg/dL) la probabilidad que no presenten estas complicaciones maternas y perinatales es mayor (55%-91%) que empleando los otros cinco criterios de diagnóstico de la DMG (50%-89%). Después del criterio de prediabetes-diabetes mellitus, el criterio IADPSG/ADA 2012 presentó mayor sensibilidad, comparado con los criterios de Carpenter y Coustan, OMS 1980, NDDG y O'Sullivan y Mahan para identificar las complicaciones maternas y perinatales asociadas a la hiperglicemia en el embarazo. Hasta donde tenemos conocimiento, este es el primer estudio que compara la eficacia de los cinco criterios de diagnóstico de DMG para identificar las complicaciones maternas-perinatales asociada a la hiperglicemia en el embarazo.

Pese a que el criterio diagnóstico de prediabetes-diabetes mellitus tiene una tasa de falsos positivos de 21.6 % a 44.2%., nosotros recomendamos realizar este diagnóstico porque nos ha permitido identificar a 46% de gestantes como hiperglicemias o intolerantes a la glucosa en el embarazo. Estas mujeres gestantes pueden beneficiarse de la intervención médica interdisciplinaria con la finalidad de reducir la frecuencia de las complicaciones maternas y perinatales iniciando un programa de estilo de vida saludable desde el embarazo. El reto consiste en educar a estas mujeres para que sean evaluadas 6 a 12 semanas después del parto según recomendaciones de la ADA 2014(146); ya que los estudios señalan que sólo el 50% de las mujeres con DMG son evaluadas después del parto. (147,148)

En la práctica clínica, muchas mujeres diabéticas ignoran que lo son antes de embarazar y son reconocidas como prediabéticas o diabéticas gestacionales (intolerantes a la glucosa) en el embarazo. Se ha observado que hasta 50% de las gestantes diabéticas gestacionales desarrollan diabetes mellitus o hipertensión arterial diez años después del diagnóstico de DMG en el embarazo. (149,150)

Los estudios de seguimiento del Diabetes Prevention Program (DPP) han demostrado que la intervención sobre el estilo de vida es costo-efectiva para prevenir la diabetes y que, aun la terapia con metformina, puede ser ahorradora de costo (151). Además, los estudios del DPP también demostraron que las intervenciones farmacológicas se redujeron en 27–28% para la hipertensión arterial y en 25% para la hiperlipidemia en el grupo de intervención comparado con el grupo placebo (152). Recientemente, Barakat y colaboradores (153) han demostrado, en un estudio clínico randomizado controlado, que las mujeres gestantes que no se ejercitan, comparado con las mujeres gestantes que se ejercitan tres veces por semana durante sesiones de 50-55 minutos a partir de la semana 9 de gestación, presentan 3 veces mayor posibilidad de desarrollar hipertensión arterial, 1.5 veces mayor probabilidad de ganar peso excesivo durante el embarazo y 2.5 veces mayor probabilidad de tener un recién nacido grande para la edad gestacional comparado con la mujer que se ejercita regularmente. Por lo tanto, los cambios en el estilo de vida en las personas prediabéticas, durante el embarazo, conducen a la prevención de la futura enfermedad vascular y la menor utilización de los medicamentos.

Los resultados obtenidos en esta investigación corresponden a un estudio de cohorte retrospectivo de buena calidad en la selección de las pacientes, el cual nos da un nivel

de evidencia 2.(154) Podemos señalar cuatro ventajas de este estudio. Primero, la naturaleza de cohorte retrospectiva nos ha permitido obtener la información materna y perinatal de un número grande de gestantes asociada a la hiperglicemia desde la semana 24 a 32 de gestación hasta el momento en que ocurrió el parto y hasta los primeros siete días posteriores al nacimiento en un periodo de 13 años. El diseño del estudio nos ha permitido establecer una relación causal de la hiperglicemia con las complicaciones maternas perinatales. Segundo, debido a que las gestantes que ingresaron al estudio recibieron una atención prenatal en forma protocolizada de acuerdo al manual estandarizados obstétrico del hospital San Bartolomé, la frecuencia de las complicaciones maternas y perinatales en la población total estudiada fue menor a las reportadas en la literatura internacional. Es posible que la frecuencia de las complicaciones maternas y perinatales del embarazo con diabetes mellitus pudo haber sido mayor en otros centros de atención materna. Sin embargo, el hecho que, en los embarazos no diabético, que fueron atendidos en forma rutinaria como toda gestación de bajo riesgo obstétrico, hemos encontrado que el embarazo prediabético se asocia significativamente con una mayor frecuencia de morbilidad materna y perinatal nos señala una real asociación de la prediabetes y las complicaciones maternas y perinatales en el embarazo no diabético. Tercero, mediante el análisis multivariado, se ha podido demostrar que la prediabetes es un factor causal que determina el parto por cesárea, al recién nacido grande para la edad de gestación y al recién nacido de peso alto, independiente de otros factores. Cuarto, el estudio nos ha permitido conocer el curso natural del embarazo expuesto a la hiperglicemia no diabética o prediabetes, permitiéndonos identificar al parto por

cesárea, al recién nacido con peso mayor o igual a 4 kilogramos y al neonato grande para la edad de gestación como las morbilidades asociadas a la hiperglicemia en el embarazo. Hasta el momento, solo el estudio de Hiperglicemia y Efecto Adverso del Embarazo (HAPO) había descrito en forma específica las complicaciones maternas y perinatales del embarazo en un estudio de cohorte de gestantes no diabéticas. (30) Este estudio reveló que la DMG se asociada al recién nacidos grande para edad gestacional, pre-eclampsia, cesárea primaria, hipoglucemia neonatal, presencia de péptido-C en suero del cordón elevado, prematuridad, cuidados intensivos neonatales e hiperbilirrubinemia (30) La presente investigación corrobora que las morbilidades específicas asociadas a la hiperglicemia en el embarazo no diabético es el parto por cesárea, el recién nacido con peso mayor o igual de 4 kilogramos y el recién nacido grande para la edad gestacional.

Las limitaciones de este estudio son tres. Primero, hubo un sesgo en la selección de las pacientes que ingresaron al estudio, ya que la población total estudiada presentó una edad promedio mayor de 25 años y el índice de masa corporal promedio materno fue mayor de 25 kg/m²; ambas características maternas definen a una población de alto riesgo obstétrico. De manera que los hallazgos encontrados sólo son aplicables a una población similar a la nuestra y no son extrapolables a la población de gestantes con bajo riesgo obstétrico. Segundo, debido a que el estudio se basó en el análisis de una base de datos secundaria y no en las historias clínicas, no es posible determinar la participación de otros factores que pudieron haber influenciado la incidencia de hiperglicemia en el embarazo y su efecto en las complicaciones maternas y perinatales, tales como la ganancia ponderal en el embarazo, la presencia de

infecciones asociadas en el embarazo, el estrés materno, el hábito de fumar y la consejería nutricional, entre otros. Tercero, las mujeres gestantes con diagnóstico de diabetes-prediabetes no fueron evaluadas con PTOG después del parto para determinar el estado de prediabetes o diabetes mellitus después del parto. Esta información hubiera sido útil para establecer el valor del índice diagnóstico de la prediabetes-diabetes en el embarazo para identificar el estado de intolerancia a la glucosa o hiperglicemia después del parto.

Este estudio resalta la necesidad de realizar de realizar estudios de intervención que realicen el diagnóstico temprano de la prediabetes-diabetes mellitus en el embarazo a fin de demostrar que la intervención médico interdisciplinario en estas mujeres gestantes pueda disminuir las complicaciones maternas y perinatales asociadas a la hiperglicemia. También, hace falta realizar estudios de seguimiento de las mujeres gestantes con diagnóstico de prediabetes-diabetes mellitus después del parto para determinar el estado de hiperglicemia posterior al embarazo.

6. CONCLUSIONES

1) La prediabetes determina el mayor riesgo de parto por cesárea, de tener un recién nacido con peso al nacer mayor o igual de 4 kilogramos y un neonato grande para la edad de gestación en el embarazo no diabético, independiente de otros factores.

2) **Un solo valor** de glicemia en el rango de prediabetes se asocia significativamente con recién nacido de peso igual o mayor de 4 kilogramos y recién nacido grande para la edad de gestación. Comparado con el diagnóstico de diabetes mellitus, el diagnóstico de prediabetes en el embarazo presenta 2.0 a 2.7 veces mayor sensibilidad para identificar el parto por cesárea, la morbilidad compuesta, al recién nacido con peso alto y al recién nacido grande para la edad gestacional. El diagnóstico de prediabetes-diabetes mellitus se realiza con un solo valor de glicemia, ya sea mayor de 85 mg/dL en ayunas, mayor 136 mg/dL una hora luego de la sobrecarga de glucosa y mayor de 106 mg/dL a las dos horas. Este diagnóstico permite identificar más de la mitad de los partos que serán por cesárea, o los neonatos con peso alto o neonatos que serán grandes para la edad gestacional, mientras que el criterio de diabetes mellitus sólo llega a identificar alrededor del 20% de estas morbilidades.

3) El criterio de prediabetes-diabetes mellitus en el embarazo presentó 4 a 24 veces mayor sensibilidad para identificar la morbilidad materna-perinatal asociada a la hiperglicemia comparado con el criterio para el diagnóstico de diabetes gestacional del grupo internacional de asociaciones de estudio de la diabetes y el embarazo

(IADPSG/ADA 2012), Carpenter Coustan, Organización Mundial de la Salud 1980, Grupo Nacional de Datos en Diabetes (NDDG) y O'Sullivan y Mahan. El criterio de prediabetes-diabetes mellitus, presentó, además, mayor valor predictivo negativo para identificar morbilidad materna y perinatal comparado con los otros criterios.

7. RECOMENDACIONES

- 1) Debido a que la prediabetes determina el parto por cesárea, al recién nacido con peso al nacer mayor de 4 kg y al neonato grande para la edad de gestación en el embarazo no diabético, se recomienda identificar a estas mujeres gestantes para que reciban tratamiento médico interdisciplinario a fin de reducir estas complicaciones maternas y perinatales.
- 2) Se recomienda que las guías clínicas de manejo obstétrico deben incorporar el empleo de la tolerancia oral a la glucosa con 75 g y dos horas de duración en toda gestante con glicemia en ayunas mayor de 85 mg/dL, mujeres gestantes con edad mayor de 25 años o índice de masa corporal mayor de 25 kg/m² o mala historia obstétrica desde el inicio del embarazo a fin de diagnosticar la hiperglicemia o prediabetes-diabetes mellitus en el embarazo y brindarle tratamiento oportuno interdisciplinario.
- 3) Las guías clínicas de manejo obstétrico deben establecer que toda gestante sin historia familiar de diabetes mellitus, hipertensión arterial o sin factor de riesgo obstétrico debe ser sometida a prueba de tolerancia oral a la glucosa en semana 24 a 32 a fin de diagnosticar la hiperglicemia o prediabetes-diabetes mellitus en el embarazo con la finalidad de brindarle tratamiento oportuno interdisciplinario.
- 4) Estas recomendaciones están dirigidas al Ministerio del Perú, por medio del Director de Hospital San Bartolomé, para que se establezca la norma de diagnosticar la hiperglicemia en el embarazo empleando la prueba de

tolerancia oral a la glucosa en toda gestante que presente glicemia en ayunas mayor de 85 mg/dL, glicemia 1 hora mayor de 136 mg/dL y glicemia 2 horas mayor de 106 mg/dL luego de sobrecarga oral a la glucosa.

- 5) Se recomienda realizar estudios de seguimientos de las gestantes prediabéticas-diabeticas para determinar el estado de hiperglicemia 6 a 12 semanas después del parto.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997 Jul;20(7):1183–97.
2. Pettitt DJ, Knowler WC, Lisse JR, Bennett PH. Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma-glucose concentrations in Pima Indians. *Lancet*. 1980 Nov 15;2(8203):1050–2.
3. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. 1979 Dec;28(12):1039–57.
4. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999 Feb;22(2):233–40.
5. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2007 Feb;24(2):137–44.
6. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2003 Jan 14;60(1):108–11.
7. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER 3rd, Saran R, Yee J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2010 Apr;5(4):673–82.
8. Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, Imperatore G, Williams DE, Zhang X, et al. Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy prevalence in the U.S. population: Implications for diabetes diagnostic thresholds. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):2027–32.
9. Escobedo J, Schargrodsky H, Champagne B, Silva H, Boissonnet CP, Vinueza R, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:52.
10. Aschner P, King H, Triana de Torrado M, Rodriguez BM. Glucose intolerance in Colombia. A population-based survey in an urban community. *Diabetes Care*. 1993 Jan;16(1):90–3.
11. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population

- aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*. 1992 Nov;15(11):1509–16.
12. Forsbach G, Cantú-Díaz C, Vásquez-Lara J, Villanueva-Cuellar MA, Alvarez y Garcia C, Rodríguez-Ramírez E. Gestational diabetes and glucose intolerance in a Mexican population. *Int J Gynaecol Obstet* 1997 Dec ;59(3): 229–232.
 13. Núñez P, Pacora P. *Diabetes Mellitus y Gestación. Ginecología Obstetricia y Reproducción Humana* [Internet]. Segunda Edición. Lima-Peru: José Pacheco Romero; 2007. p. 1169–1187.
 14. Guzmán R, Calles J, Friege F, Lara A, Suverza A, Campuzano R, et al. *Consenso de Prediabetes* [Internet]. ALAD; 2009.
 15. Escobedo J, Buitrón LV, Velasco MF, Ramírez JC, Hernández R, Macchia A, et al. High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: the CARMELA Study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2009 Sep;26(9):864–71.
 16. Wood SL, Sauve R, Ross S, Brant R, Love EJ. Prediabetes and perinatal mortality. *Diabetes Care*. 2000 Dec;23(12):1752–4.
 17. Wood SL, Jick H, Sauve R. The risk of stillbirth in pregnancies before and after the onset of diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2003 Sep;20(9):703–7.
 18. Harris MI. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care*. 1993 Apr;16(4):642–52.
 19. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care*. 1989 Aug;12(7):464–74.
 20. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34 Suppl 1:S62–69.
 21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34 Suppl 1:S11–61.
 22. Pacora Portella P. Diabetes y embarazo: Vigilancia epidemiológica. *Ginecol Obstet*. 1996 Jun;42(2):10–20.
 23. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35 Suppl 1:S64–71.

24. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Feb;182(2):346–50.
25. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol.* 2002 Nov;100(5 Pt 1):925–30.
26. O’SULLIVAN JB, MAHAN CM. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. *Diabetes.* 1964 Jun;13:278–85.
27. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010 Mar;33(3):676–82.
28. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1980;646:1–80.
29. 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 Jul;30 Suppl 2:S251–260.
30. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008 May 8;358(19):1991–2002.
31. Kendrick JM. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus revisited: implications from HAPO. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2011 Sep;25(3):226–232; quiz 233–234.
32. Lieberman N, Kalter-Leibovici O, Hod M. Global adaptation of IADPSG recommendations: a national approach. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2011 Nov;115 Suppl 1:S45–47.
33. Segura Vega L, Agustí C. R, Ruiz Mori E. La hipertensión arterial en el Perú según el estudio TORNASOL II. *Rev Peru Cardiol Lima.* 2011 Apr;37(1):19–27.
34. Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Hörner D, Fernández Ballart JD, Salas Salvadó J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2011 Oct;14(10):1702–13.

35. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1973 Aug 1;116(7):895–900.
36. American Diabetes Association Workshop-Conference on gestational diabetes: summary and recommendations. *Diabetes Care.* 1980 Jun;3(3):499–501.
37. Summary and recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 1985;34(Suppl 2):197–201.
38. Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 1991 Dec;40 Suppl 2:197–201.
39. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Dec 1;144(7):768–73.
40. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care.* 1998 Aug;21 Suppl 2:B161–167.
41. Duncan JM. On puerperal diabetes. *Trans Obstet Soc Lond* 1882; 24:256-285.
42. Allen E. The glycosurias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1939;38:982-992.
43. Paton DM. Pregnancy in the prediabetic patient. *Am J Obstet Gynecol* 1948;56(3):558-560
44. Barns HH, Morgans ME. Prediabetic pregnancy, *J Osbetet Gynaecol Br Emp* 1948; 55(4):449-454
45. Miller HC. The effect of diabetic and prediabetic pregnancies on the fetus and newborn infant. *J Pediatr* 1946 Oct; 29(4):455-61
46. Jackson WPU. Studies in prediabetes. *Br Med J* 1952; 3:690-6
47. Carrington ER, Shuman CR, Reardon HS. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1957;9:664-9.

48. Pettitt DJ, Bennett PH, Hanson RL, Narayan KM, Knowler WC. Comparison of World Health Organization and National Diabetes Data Group procedures to detect abnormalities of glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes Care*. 1994 Nov;17(11):1264–8.
49. Deerochanawong C, Putiyanun C, Wongsuryrat M, Serirat S, Jinayon P. Comparison of National Diabetes Data Group and World Health Organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1996 Sep;39(9):1070–3.
50. Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ, et al. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. A preliminary review. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21 Suppl 2:B33–42.
51. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2001 Jul;24(7):1151–5.
52. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jun;202(6):654.e1–6.
53. Hadar E, Hod M. Establishing consensus criteria for the diagnosis of diabetes in pregnancy following the HAPO study. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Sep;1205:88–93.
54. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35 Suppl 1:S11–63.
55. Pacora Portella P. Un nuevo criterio para la evaluación de la intolerancia gestacional a la glucosa en la mujer peruana. *Diagnóstico Perú*. 1995 Oct;34(5):15–21.
56. Pacora P. ¿Es el antecedente familiar de diabetes un factor de riesgo obstétrico independiente? *Rev Médica Peru*. 1994;66(351):63–7.
57. Buzzio Y, Pacora P, Santivañez A, Huiza L, Ingar W, Capcha E. El síndrome prediabético: La historia de diabetes y/o hipertensión arterial en la familia identifica a la gestación con riesgo materno y perinatal aumentado. *An Fac Med Lima*. 2002;63(Suplemento):46.

58. Pacora Portella P. Factores determinantes de la salud y condicionantes de la enfermedad en la mujer peruana. *Diagnóstico Perú*. 2012 Sep;51(3):125–33.
59. Diabetes mellitus. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1965;310:1–44.
60. 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 J Br Diabet Assoc*. 1998 Jul;15(7):539–53.
61. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care*. 1997 May;20(5):785–91.
62. Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Nov;26(11):3160–7.
63. Davidson MB, Landsman PB, Alexander CM. Lowering the criterion for impaired fasting glucose will not provide clinical benefit. *Diabetes Care*. 2003 Dec;26(12):3329–30.
64. World Health Organization/International Diabetes Federation, International Federation of Diabetes. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of the WHO/IDF consultation [Internet]. World Health Organization; 2006.
65. Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes*. 1980 Dec;29(12):1023–35.
66. Pacora P, Santivañez A, Buzzio Y. Variación de la glicemia durante el embarazo en la mujer peruana no diabética y el diagnóstico de la intolerancia gestacional a la glucosa. *An Fac Med Lima*. 2004;65(Suplemento):41.
67. Adam PA, Teramo K, Raiha N, Gitlin D, Schwartz R. Human fetal insulin metabolism early in gestation. Response to acute elevation of the fetal glucose concentration and placental transfer of human insulin-I-131. *Diabetes*. 1969 Jun;18(6):409–16.
68. Parretti E, Mecacci F, Papini M, Cioni R, Carignani L, Mignosa M, et al. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care*. 2001 Aug;24(8):1319–23.

69. Fraser R. Third Trimester Maternal Glucose Levels From Diurnal Profiles in Nondiabetic Pregnancies: Correlation With Sonographic Parameters of Fetal Growth A response to Parretti et al. and Jovanovic. *Diabetes Care*. 2002 Jun 1;25(6):1104–1104.
70. Jovanovic L. Response to Fraser. *Diabetes Care*. 2002 Jun 1;25(6):1104–5.
71. Weiss PAM. A survey and the Graz approach to diagnosis and therapy. *Gestational Diabetes*. Wien, Austria: Springer-Verlag; 1988. p. 1–55.
72. Weiss PA, Haeusler M, Tamussino K, Haas J. Can glucose tolerance test predict fetal hyperinsulinism? *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2000 Dec;107(12):1480–5.
73. Weiss PA, Scholz HS, Haas J, Tamussino KF. Effect of fetal hyperinsulinism on oral glucose tolerance test results in patients with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Feb;184(3):470–5.
74. Catalano PM, Tyzbit ED, Sims EA. Incidence and significance of islet cell antibodies in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1990 May;13(5):478–82.
75. Catalano PM, Bernstein IM, Wolfe RR, Srikanta S, Tyzbit E, Sims EA. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Dec;155(6):1255–62.
76. Pinter E, Reece EA, Leranath CZ, Sanyal MK, Hobbins JC, Mahoney MJ, et al. Yolk sac failure in embryopathy due to hyperglycemia: ultrastructural analysis of yolk sac differentiation associated with embryopathy in rat conceptuses under hyperglycemic conditions. *Teratology*. 1986 Feb;33(1):73–84.
77. Freinkel N, Metzger BE. Pregnancy as a tissue culture experience: the critical implications of maternal metabolism for fetal development. *Ciba Found Symp*. 1978 Apr 30;(63):3–28.
78. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development--Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Jan;164(1 Pt 1):103–11.
79. Miodovnik M, Lavin JP, Harrington DJ, Leung L, Seeds AE, Clark KE. Cardiovascular and biochemical effects of infusion of beta hydroxybutyrate into the fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Nov 1;144(5):594–600.

80. Philipps AF, Rosenkrantz TS, Raye J. Consequences of perturbations of fetal fuels in ovine pregnancy. *Diabetes*. 1985 Jun;34 Suppl 2:32–5.
81. Miodovnik M, Mimouni F, Berk M, Clark KE. Alloxan-induced diabetes mellitus in the pregnant ewe: metabolic and cardiovascular effects on the mother and her fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 May;160(5 Pt 1):1239–44.
82. Teramo K, Ammälä P, Ylinen K, Raivio KO. Pathologic fetal heart rate associated with poor metabolic control in diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1983 May;61(5):559–65.
83. Kariniemi V, Forss M, Sieberg R, Ammälä P. Reduced short-term variability of fetal heart rate in association with maternal hyperglycemia during pregnancy in insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 Dec 1;147(7):793–4.
84. Hughes AB. Fetal heart rate changes during diabetic ketosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1987;66(1):71–3.
85. Bracero L, Schulman H, Fleischer A, Farmakides G, Rochelson B. Umbilical artery velocimetry in diabetes and pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1986 Nov;68(5):654–8.
86. Miller ME, Higginbottom M, Smith DW. Short umbilical cord: its origin and relevance. *Pediatrics*. 1981 May;67(5):618–21.
87. Miller ME, Jones MC, Smith DW. Tension: the basis of umbilical cord growth. *J Pediatr*. 1982 Nov;101(5):844.
88. Moessinger AC, Blanc WA, Marone PA, Polsen DC. Umbilical cord length as an index of fetal activity: experimental study and clinical implications. *Pediatr Res*. 1982 Feb;16(2):109–12.
89. Naeye RL. Umbilical cord length: clinical significance. *J Pediatr*. 1985 Aug;107(2):278–81.
90. Naeye RL. The clinical significance of absent subchorionic fibrin in the placenta. *Am J Clin Pathol*. 1990 Aug;94(2):196–8.
91. Eden JA. Fetal-induced trauma as a cause of antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Oct;157(4 Pt 1):830–1.
92. Naeye R. Disorders of the Placenta and Decidua. *Disorders of the Placenta, Fetus and Neonate Diagnosis and Clinical Significance*. USA: Mosby Year Book; 1992. p. 214.

93. Wladimiroff JW, Barentsen R, Wallenburg HC, Drogendijk AC. Fetal urine production in a case of diabetes associated with polyhydramnios. *Obstet Gynecol.* 1975 Jul;46(1):101–2.
94. Kurjak A, Kirkinen P, Latin V, Ivankovic D. Ultrasonic assessment of fetal kidney function in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Oct 1;141(3):266–70.
95. Chung CS, Myrianthopoulos NC. Factors affecting risks of congenital malformations. II. Effect of maternal diabetes on congenital malformations. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975;11(10):23–38.
96. Alexander ES, Spitz HB, Clark RA. Sonography of polyhydramnios. *AJR Am J Roentgenol.* 1982 Feb;138(2):343–6.
97. Hoet JJ. The world Scope of Gestational Diabetes. *Gestational Diabetes.* Wien, Austria: Springer-Verlag; 1988. p. 59–63.
98. Faulk WP, Galbraith RM, Keane M. Immunological consideration of the fetoplacental unit in maternal diabetes. *Immunology of diabetes.* Edinburgh: Teviot; 1980. p. 309.
99. Naeye R. Discussion on congenital syphilis. *Maternity services in the developing world What the community needs.* England: Royal Collage of obstetricians and gynecologists; 1979. p. 33–4.
100. Craighead JE. Viral diabetes. En :*The diabetic pancreas.* Second edition. Volk, BW Arquilla, ER (eds). New York-London: Plenum Medical Book Co.; 1985. p. 439– 466
101. Forrest JM, Menser MA, Burgess JA. High frequency of diabetes mellitus in young adults with congenital rubella. *Lancet.* 1971 Aug 14;2(7720):332–4.
102. Romero R, Mazor M, Wu YK, Sirtori M, Oyarzun E, Mitchell MD, et al. Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin Perinatol.* 1988 Oct;12(4):262–79.
103. Naeye R. Disorders of the placenta and decidua. *Disorders of the Placenta, Fetus, and Neonate Diagnosis and Clinical Significance.* USA: Mosby Year Book; 1992. p. 225.
104. Pedersen JF, Mølsted-Pedersen L, Lebech PE. Is the early growth delay in the diabetic pregnancy accompanied by a delay in placental development? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65(7):675–7.

105. Quispe A, Santivañez A, Leyton I, Pomasunco D, Cesáreas en siete hospitales públicos de Lima: Análisis de tendencia en el periodo 2001-2008, Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2010; 27(1): 45-50
106. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Cesarean Delivery and Peripartum Hysterectomy. Williams Obstetrics. 23rd ed. USA: McGraw-Hill Companies; 2010. p. 544–64.
107. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO Technical report series. Geneva :OMS; 2000.
108. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. J Pediatr. 1978 Jul;93(1):120–2.
109. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Pregnancy hypertension. Williams Obstetrics. 23rd ed. USA: McGraw-Hill Companies; 2010. p. 706–56.
110. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Obstetrical Hemorrhage. Williams Obstetrics. 23rd ed. USA: McGraw-Hill Companies; 2010. p. 757–803.
111. Santolaya-Forgas J, Romero R, Espinoza J, Eres O, Friel L, Kuzanovic J, et al. Prelabor rupture of the membranes. Clinical Obstetrics: The fetus & Mother. Third Edition. USA: Blackwell Publishing; p. 1130–88.
112. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Overview of Obstetrics. Williams Obstetrics. 23rd ed. USA: McGraw-Hill Companies; 2010. p. 2- 13.
113. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. The Newborn Infant. Williams Obstetrics. 23rd ed. USA: McGraw-Hill Companies; 2010. p. 590–604.
114. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Preterm Birth. The McGraw-Hill Companies. Williams Obstetrics. 23rd ed. USA: McGraw-Hill Companies; 2010. p. 804–31.
115. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Diseases and Injuries of the Fetus and Newborn. Williams Obstetrics. 23rd ed. USA: McGraw-Hill Companies; 2010. p. 605–45.
116. Departamento de Pediatría Hospital San Bartolomé. Protocolo de Manejo en el Servicio de Neonatología. Lima-Peru; 2000. 82 p.

117. Ticona M, Huanco D. Curva de crecimiento intrauterino propias del Peru y su efecto en la identificación de una nueva población neonatal de alto riesgo nutricional [Internet]. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud del Perú; 2007.
118. Departamento de Ginecología y Obstetricia- Hospital San Bartolomé A. Protocolo del Manejo en el el Servicio de Obstetricia. Lima-Peru; 1994. 102 p.
119. 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(1):89-93.
120. Reed BD Screening for gestational diabetes--analysis by screening criteria. *J Fam Pract.* 1984 ;19(6):751-5
121. Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatol.* 1985 ;2(1):7-9.
122. Wirth K, Peter RS, Saely CH, Concin H, Nagel G. Long-term weight change: association with impaired glucose metabolism in young Austrian adults. *PLoS One.* 2015 May 29;10(5):e0127186.
123. Wei Y, Guo Q, Sun W, Yang H. Characteristics of oral glucose tolerance test in 9803 pregnant women of different pre-pregnancy body mass index and its relationship with the incidence of gestational diabetes mellitus. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2015 ;50(11):830-3.
124. Larrabure G, Luque-Fernandez, Sanchez S, Mascaró P, Ingar J, Castillo W, Zumaeta R, Grande M, Motta V, Pacora P, Gelaye B, Williams M. Findings from a Universal Gestational Diabetes Mellitus Screening Feasibility Program in Lima, Peru. American Diabetes Association 75th Scientific Sessions P-1541, Boston, MA, June 5-9, 2015.
125. Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, Huayta E, Medina CA. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015 Oct 19;3(1):e000110.
126. Leikin EL, Jenkins JH, Pomerantz GA, Klein L. Abnormal glucose screening tests in pregnancy: a risk factor for fetal macrosomia. *Obstet Gynecol.* 1987 ;69(4):570-3.

127. Mello G, Parretti E, Mecacci F, Lucchetti R, Lagazio C, Pratesi M, Scarselli G. Risk factors for fetal macrosomia: the importance of a positive oral glucose challenge test. *Eur J Endocrinol.* 1997; 137(1):27-33.
128. Thomas A, Kaur S, Somville T. Abnormal glucose screening test followed by normal glucose tolerance test and pregnancy outcome. *Saudi Med J.* 2002 Jul;23(7):814-8.
129. Hernández TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care* 2011; 34:1660–1668.
130. Leslie MS, Briggs LA. Preeclampsia and the Risk of Future Vascular Disease and Mortality: A Review. *J Midwifery Womens Health.* 2016 ; 61(3):315-24.
131. Cirillo PM, Cohn BA. Pregnancy complications and cardiovascular disease death: 50-year follow-up of the Child Health and Development Studies pregnancy cohort. *Circulation.* 2015;132(13):1234-42
132. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Lockwood CJ, Triche EW, Paidas MJ. Mortality of mothers from cardiovascular and non-cardiovascular causes following pregnancy complications in first delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010; 24(4):323-30
133. Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. *Circulation.* 2011;124(25):2839-46.
134. Ray JG, Booth GL, Alter DA, Vermeulen MJ. Prognosis after maternal placental events and revascularization: PAMPER study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(1):106.e1-106.e14
135. Veerbeek JH, Hermes W, Breimer AY, van Rijn BB, Koenen SV, Mol BW, Franx A, de Groot CJ, Koster MP. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension. *Hypertension.* 2015r;65(3):600-6.
136. Boivin A, Luo ZC, Audibert F, Mâsse B, Lefebvre F, Tessier R, Nuyt AM. Pregnancy complications among women born preterm. *CMAJ.* 2012 ;184(16):1777-84.
137. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension.* 2010;56(1):166-71.

138. Heida KY, Franx A, van Rijn BB, Eijkemans MJ, Boer JM, Verschuren MW, Oudijk MA, Bots ML, van der Schouw YT. Earlier Age of Onset of Chronic Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus after a Hypertensive Disorder of Pregnancy or Gestational Diabetes Mellitus. *Hypertension*. 2015 Dec;66(6):1116-22.
139. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders, subsequent cardiovascular morbidity, and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*. 2009 Jun; 53(6):944-51.
140. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, Cherry L, Butler E, Sattar N, Lawlor DA. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation*. 2012;125(11):1367-80.
141. Rich-Edwards JW, Klungsoyr K, Wilcox AJ, Skjaerven R. Duration of pregnancy, even at term, predicts long-term risk of coronary heart disease and stroke mortality in women: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4):518.e1-8.
142. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005; 352:2477–2486.
143. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339–1348.
144. Cundy T, Holt RI. Gestational diabetes: paradigm Lost?. *Diabet Med* 2016 Aug 9. doi: 10.1111/dme.13200
145. Sacks DA, Coustan DR, Hadden DR et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study. *Diabetes Care* 2012;35(3).526-528.
146. Standards of medical care in diabetes—2014. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014 Jan; 37 Suppl (1): S14-80.

147. Benhalima K, Leuridan L, Calewaert P, Devlieger R, Verhaeghe J, Mathieu C. Glucose intolerance after a Recent History of Gestational Diabetes, *Int J Endocrinol* 2014;2014: 727652, 9 pages.
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/727652>
148. Oza-Frank R. Postpartum diabetes testing among women with recent gestational diabetes mellitus: PRAMS 2009-2010. *Matern Child Health J* 2014 Apr; 18(3):729-736.
149. Kitzmiller JL, Dang-Kilduff L, Taslimi MM. Gestational diabetes after delivery. Short-term management and long-term risks. *Diabetes Care*. 2007 1;30 Suppl 2:S225-35.
150. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AS, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009 May 23; 373(9677): 1773-9.
151. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2005;28:888–894
152. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005;142: 323–332
153. Barakat R, Pelaez M, Cordero Y, Perales M, Lopez C, Coteron J, Mottola MF. Exercise during pregnancy protects against hypertension and macrosomia: randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 May;214(5):649.e1-8.
154. Guyatt GH; Haynes RB, Jaeschke RZ, et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the User's Guides to patient care. Evidence –Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000; 284:1290-1296.

9. ANEXOS

9.1. TABLAS

Tabla 1. Características maternas y perinatales de 1,117 mujeres gestantes estudiadas. Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé”. Lima, Perú, 2000-2012

Característica (Variables continuas)	Promedio	Desviación estándar	Rango
Edad materna, años	29.2	6.7	13.0 – 49.0
Talla materna, cm	154.0	6.7	102.0-180.0
Peso materno pregestacional, kg	60.2	11.0	37.0-120.0
Índice de masa corporal materno, kg/m ²	25.4	5.0	15.2-64.4
Edad gestacional en la PTOG*, semanas	28.7	2.3	24.0 – 32.0
Peso del recién nacido, g	3,356	614	530-5200
Edad gestacional al nacer, semanas	38.4	2.2	25.0-42.0
Talla del recién nacido, cm	49.7	3.0	30.0-59.0
Perímetro cefálico neonatal, cm	34.2	2.0	21.0-49.8
Glicemia en la PTOG*, mg/dl			
Ayunas	79.8	23.7	53.0-791.0
1 hora	118.3	30.1	53.0-322.0
2 horas	95.2	22.7	11.0-260.0

* PTOG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Tabla 2. Características maternas y perinatales de las 1,117 mujeres gestantes estudiadas. Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé”. Lima, Perú, 2000-2012

Características maternas (Variables categóricas)	Frecuencia	(%)
Estado nutricional materno antes del embarazo*		
Normal: IMC (18.5, 24.99] kg/m ²	480	43.0
Sobrepeso/obesidad: IMC ≥ 25.0 kg/m ²	405	36.3
Bajo peso: IMC < 18.5 kg/m ²	25	2.2
No disponible	207	18.5
Grado de instrucción		
Al menos un año de primaria	38	3.4
Al menos un año de secundaria	786	70.4
Al menos un año de superior	242	21.7
No disponible	51	4.6
Estado Marital		
Soltera	172	15.4
Casada	371	33.2
Conviviente	529	47.4
No disponible	45	4.0
Paridad		
Nulípara	583	52.2
Múltipara	534	47.8
Sexo del recién nacido		

Femenino	551	49.3
Masculino	563	50.4
No disponible	3	0.3

Tabla 3. Complicaciones maternas y perinatales de las 1,117 mujeres gestantes estudiadas. Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé”. Lima, Perú, 2000-2012

Complicaciones	Frecuencia	(%)
Maternas		
Parto por cesárea	418	37.4
Cesárea primaria*	227	20.3
<i>Abruptio placentae</i>	2	0.2
Preeclampsia-eclampsia	16	1.4
Hipertensión arterial	17	1.5
Perinatales		
Neonato con peso alto	129	11.5
Neonato con peso bajo	97	8.7
Rotura prematura de membranas fetales	8	0.7
Muerte fetal	2	0.2
Neonato grande para la edad de gestación	243	21.8
Neonato prematuro	144	12.9
Neonatal pequeño para la edad de gestación	51	4.6
Trastorno metabólico neonatal	49	4.4

Sepsis neonatal	40	3.6
Distocia de hombros	2	0.2
Muerte neonatal	13	1.2

*Partos por cesárea en 583 gestantes nulíparas

Tabla 4. Valores de glicemia para el diagnóstico de la normalidad, prediabetes y la diabetes mellitus en el embarazo empleando la prueba de tolerancia a la glucosa en semana 24 a 32 de gestación. Hospital San Bartolomé, Lima, Perú 2000-2012

Tolerancia a la glucosa	Glicemia (mg/dl)		
	Ayunas	1 hora	2 horas
Normal	≤ 85	≤136	≤106
Prediabetes	(85, 95]	(136, 169]	(106, 133]
Diabetes mellitus	>95	>169	> 133

Tabla 5. Tolerancia a la glucosa en 1,117 gestantes sin riesgo de enfermedad vascular en semana 24 a 32 incluidas en el estudio. Hospital San Bartolomé, Lima, Perú 2000-2012

Tolerancia a la glucosa	Número de gestantes	Porcentaje (%)
Normal*	608	54.4
Prediabetes**	396	35.5
Diabetes mellitus***	113	10.1

*Los tres valores de glicemia con glicemia en ayunas ≤ 85 mg/dl, glicemia- 1 h ≤ 136 mg/dl y glicemia-2h ≤ 106 mg/dl

** Por lo menos un valor de glicemia mayor que los normales sin llegar a los valores de diabetes mellitus

*** Por lo menos un valor de glicemia con glicemia en ayunas > 95 mg/dl, glicemia- 1 h > 169 mg/dl y glicemia-2h > 133 mg/dl

Tabla 6. Características maternas y perinatales de 1,117 mujeres gestantes de embarazos simples sin factor de riesgo vascular según el resultado de la tolerancia a la glucosa. Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé”. Lima, Perú, 2000-2012.

Características maternas y perinatales	Normal Promedio ± DE	Prediabetes Promedio ± DE	Diabetes mellitus Promedio± DE
Edad materna, años	28.2 ± 6.4 (n:603)	30.0 ± 6.9 ^c (n:393)	31.7 ± 6.2 ^c (n: 113)
Edad gestacional en PTOG, semanas	28.5 ± 2.3 (n: 608)	28.9 ± 2.3 ^b (n:396)	29.0 ± 2.1 ^a (n: 113)
Índice de masa corporal, kg/m ²	24.6 ± 4.2 (n:486)	26.0 ± 5.3 ^c (n:327)	27.8 ± 5.9 ^c (n:97)
Talla materna, cm	154.2 ± 6.5 (n:500)	153.6 ± 6.8 (n: 339)	154.8 ± 7.3 (n:98)
Peso habitual materno, kg	58.5 ± 10.3 (n:538)	61.3 ± 11.1 ^b (n:357)	66.3 ± 11.9 ^c (n:105)
Número de embarazos	1.0 ± 1.3 (n:608)	1.2 ± 1.4 ^a (n:396)	1.4 ± 1.4 ^b (n:113)
Número de partos prematuros	0.7 ± 1.00 (n:608)	0.9 ± 1.1 ^a (n:396)	0.9 ± 1.1 ^a (n:113)
Número de cesáreas	0.1 ± 0.4 (n:608)	0.2 ± 0.5 (n:388)	0.2 ± 0.4 (n:113)
Número de partos a término	0.7 ± 1.0 (n: 608)	0.9 ± 1.1 ^a (n:396)	1.0 ± 1.1 ^a (n: 113)
Número de hijos vivos	0.7 ± 1.0 (n:608)	0.9 ± 1.1 ^a (n:396)	0.9 ± 1.1 ^a (n:113)
Edad gestacional al nacer, semanas	38.6 ± 2.1 (n:608)	38.2 ± 2.4 ^a (n:396)	38.2 ± 2.4 (n:113)
Peso del recién nacido, g	3328 ± 566 (n:608)	3380 ± 673 (n:396)	3426 ± 642 (n:113)
Talla del recién nacido, cm	49.8 ± 2.5 (n:605)	49.6 ± 3.3 (n:393)	49.5 ± 3.7 (n:113)
Perímetro cefálico neonatal, cm	34.1 ± 1.7 (n:603)	34.3 ± 2.2 (n:392)	34.5 ± 2.6 (n:112)

DE: Desviación estándar

Valores de p para la prueba “t” de Student:

a : p < 0.05 en comparación con gestantes normo-glicémicas

b : p < 0.01 en comparación con gestantes normo-glicémicas

c : p < 0.001 en comparación con gestantes normo-glicémicas

Tabla 7. Características maternas y perinatales de 1,117 mujeres gestantes de embarazos simples sin factor de riesgo vascular según el resultado de la tolerancia a la glucosa. Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé”. Lima, Perú, 2000-2012.

Características maternas y perinatales	Normal n/N (%)	Prediabetes n/N (%)	Diabetes mellitus n/N (%)
Características maternas			
Multiparidad	273/608 (44.9)	197/396 (49.7)	64/113 (56.6) ^a
Soltera	100/579 (17.3)	56/382 (14.7)	16/111 (14.4)
Casada	186/579 (32.1)	140/382 (36.7)	45/111 (40.5)
Educación secundaria	426/574 (74.2)	276/382 (72.3)	84/111 (75.7)
Educación superior	127/574 (22.1)	92/382 (24.1)	23/111 (20.7)
Sobrepeso y obesidad	174/486 (35.8)	164/327 (50.2) ^c	67/97 (69.1) ^c
Sexo del recién nacido			
Femenino	311/608 (51.2)	184/394(46.7)	56/112 (50.0)
Masculino	297/608 (48.8)	210/394 (53.3)	56/112 (50.0)
Complicación materna			
Parto por cesárea	206/608 (33.9)	160/396 (40.4) ^a	52/113 (46.0) ^a
Cesárea primaria*	120/335(35.8)	85/199(42.7)	22/49 (44.9)
<i>Abruptio placentae</i>	0/608 (0.0)	2/396 (0.50)	0/113 (0.0)
Hipertensión arterial	11/608 (1.8)	6/396 (1.5)	0/113 (0.0)
Preeclampsia	10/608 (1.6)	6/396 (1.5)	0/113 (0.0)
Complicación perinatal			
Muerte fetal	0/608 (0.0)	2/396 (0.5)	0/113 (0.0)
Rotura premat. Membrana	4/608 (0.7)	2/396 (0.5)	2/113 (1.8)
Neonato con peso bajo	55/608 (9.0)	32/396 (8.1)	10/113 (8.9)
Neonato con peso alto	57/608 (9.4)	57/396 (14.4) ^a	15/113 (13.3)

Muerte neonatal	8/608 (1.3)	3/396 (0.8)	2/113 (1.8)
Neonato prematuro	72/608 (11.8)	55/396 (13.9)	17/113 (15.0)
Sepsis neonatal	16/608 (2.6)	16/396 (4.0)	8/113 (7.1) ^b
Neonato grande para la edad	108/608 (17.8)	103/396 (26.0) ^b	32/113 (28.3) ^a
Neonato pequeño para la edad	32/608 (5.3)	16/396 (4.0)	3/113 (2.7)
Trastorno metabólico neonatal	30/608 (4.9)	14/396 (3.5)	5/113 (4.4)
Distocia de hombro	0/608 (0.0)	1/396 (0.3)	1/113 (0.9)

Rotura premat. membrana fetal: Rotura prematura de membrana fetal

Valores de p para la prueba de Chi-cuadrado:

a : $p < 0.05$ en comparación con gestantes normo glicémicas

b : $p < 0.01$ en comparación con gestantes normo glicémicas

c : $p < 0.001$ en comparación con gestantes normo glicémicas

Tabla 8. Riesgo relativo y riesgo relativo ajustado para presentar complicaciones maternas, fetales y neonatales en 388 embarazos con prediabetes comparado con 616 embarazos normo-glicémicos. Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé”. Lima, Perú, 2000-2012.

Complicaciones	Riesgo relativo (IC 95%)	Valor de p	Riesgo relativo ajustado * (IC 95%)	Valor de p
Parto por cesárea	1.19 (1.01 - 1.40)	0.034	1.20 (1.01 – 1.42)	0.038
Neonato con peso alto	1.54 (1.09-2.17)	0.015	1.55 (1.08 – 2.25)	0.019
Neonato grande para la edad	1.46 (1.15 -1.86)	0.002	1.45 (1.13 – 1.87)	0.004

*Ajustado para edad materna, tiempo del embarazo en la prueba de tolerancia a la glucosa, multiparidad, índice de masa corporal materno y sexo fetal.

Tabla 9. Características maternas y perinatales de 1,004 mujeres gestantes no diabéticas con embarazos simples según el número de valores de glucosa en el rango de prediabetes. Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé”. Lima, Perú, 2000-2012.

Características maternas y perinatales	Número de valores de glucosa en el rango de prediabetes			
	Cero Promedio ± DE	Uno Promedio ± DE	Dos Promedio ± DE	Tres Promedio ± DE
Edad materna, años	28.2 ±6.4 (n:603)	29.4±7.0 ^a (n:271)	30.9±6.6 ^b (n:97)	32.6±5.5 ^c (n:25)
Edad gestacional en PTOG, semanas	28.5±2.3 (n.608)	28.9±2.2 ^a (n.272)	29.4±2.3 ^b (n:99)	27.9±2.8 (n:25)
Índice de masa corporal, kg/m ²	24.6±4.2 (n:486)	25.6±5.4 ^b (n:221)	26.4±5.1 ^b (n:83)	27.9±4.6 ^b (n:23)
Talla, cm	154.2±6.5 (n:500)	153.6±7.4 (n:229)	153.4±5.3 (n:87)	154.4±6.2 (n:23)
Peso habitual, kg	58.5±10.3 (n:538)	60.1±10.4 (n:245)	62.3±12.2 ^a (n:88)	65.8±12.0 ^b (n:24)
Número de embarazos	1.0± 1.3 (n:608)	1.2± 1.4 (n:272)	1.3± 1.5 (n:99)	1.6±1.4 (n:25)
Número de partos prematuros	0.7± 1.0 (n:608)	0.8± 1.1 (n:272)	1.0± 1.2 (n:99)	1.1±1.2 (n:25)
Número de	0.1± 0.4	0.2± 0.5	0.2± 0.5	0.2±0.5

cesáreas	(n:608)	(n:272)	(n:99)	(n:25)
Número de partos a termino	0.7 ± 1.0 (n:608)	0.8 ± 1.0 (n:272)	0.9 ± 1.2 (n:99)	1.1±1.2 ^a (n:25)
Número de hijos vivos	0.68± 0.97 (n:608)	0.82± 1.02 ^a (n:272)	0.89± 1.1 (n:99)	1.0±1.2 (n:25)
Edad gestacional al nacer, semanas	38.6±2.1 (n:608)	38.2±2.6 ^a (n:272)	38.4±2.0 (n:99)	38.5±1.9 (n:25)
Peso del recién nacido, g	3328± 566 (n:608)	3348 ±720 (n:272)	3436±527 (n:99)	3503±660 (n:25)
Talla del recién nacido, cm	49.8± 2.5 (n:605)	49.5± 3.5 (n:269)	49.6± 2.8 (n:99)	50.2±3.0 (n:25)
Perímetro cefálico, cm	34.1± 1.7 (n:603)	34.2± 2.3 (n:268)	34.3± 1.8 (n:92)	34.7±1.6 (n:25)

DE: Desviación estándar

PTOG: Prueba de tolerancia a la glucosa con 75 g y dos horas de duración

Valores de p para la prueba de Chi-cuadrado:

a : $p < 0.05$ en comparación con gestantes con cero valores de glucosa en el rango de prediabetes (normo-glicémicas)

b : $p < 0.01$ en comparación con gestantes con cero valores de glucosa en el rango de prediabetes (normo-glicémicas)

c : $p < 0.001$ en comparación con gestantes con cero valores de glucosa en el rango de prediabetes (normo-glicémicas)

Tabla 10. Características maternas y perinatales en 1,004 mujeres gestantes no diabéticas con embarazos simples según grado de tolerancia a la glucosa.

Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé”. Lima, Perú, 2000-2012.

Características	Número de valores de glucosa en el rango de prediabetes			
	Cero n/N (%)	Uno n/N (%)	Dos n/N (%)	Tres n/N (%)
Características maternas				
Multiparidad	273/608 (44.9)	129/272 (47.4)	52/99 (52.5)	16/25 (64.0)
Soltera	100/579 (17.3)	43/262 (16.4)	11/95 (11.6)	2/25 (8.0)
Casada	186/579 (32.1)	94/262 (35.9)	35/95 (36.8)	11/25 (44.0)
Educación secundaria	426/574 (74.2)	192/262 (73.3)	69/95 (72.6)	15/25 (60.0)
Educación superior	127/574 (22.13)	61/262 (23.28)	21/95 (22.10)	10/25 (40.00) ^d
Sobrepeso y obesidad ^c	174/486 (35.8)	104/221 (47.1) ^e	47/83 (56.6) ^f	13/23 (56.5) ^d
Sexo del recién nacido				
Femenino	311/608 (51.2)	125/270 (46.3)	49/99 (49.5)	10/25 (40.0)
Masculino	297/608 (48.8)	145/270 (53.7)	50/99 (50.5)	15/25 (60.0)
Complicación materna				
Parto por cesárea	206/608 (33.9)	108/272 (39.7)	39/99 (39.4)	13/25 (52.0)
Cesárea primaria* ^a	120/335 (35.8)	57/143 (39.9)	21/47 (44.7)	7/9 (77.8)
<i>Abruptio</i>	0/608 (0.0)	2/272 (0.7)	0/99 (0.0)	0/25 (0.0)

<i>placentae</i>				
Hipertensión arterial	11/608 (1.8)	4/272 (1.5)	1/99 (1.0)	1/25 (4.0)
Preeclampsia	10/608 (1.6)	4/272 (1.5)	1/99 (1.0)	1/25 (4.0)
Complicación perinatal				
Muerte fetal	0/608 (0.0)	2/272 (0.7)	0/99 (0.0)	0/25 (0.0)
Rotura premat. membrana fetal	4/608 (0.7)	1/272 (0.4)	1/99 (1.0)	0/25 (0.0)
Neonato con peso bajo	55/608 (9.1)	26/272 (9.6)	4/99 (4.0)	2/25 (8.0)
Neonato con peso alto ^b	57/608 (9.4)	38/272 (14.0) ^d	14/99 (14.1)	5/25 (20.00)
Muerte neonatal	6/608(1.0)	3/272(1.1)	0/99 (0.0)	0/25 (0.0)
Neonato prematuro	72/608 (11.8)	40/272 (14.7)	11/99 (11.1)	4/25 (16.0)
Sepsis neonatal	16/608 (2.6)	12/272 (4.4)	2/99 (2.0)	2/25 (8.0)
Neonato grande para la edad ^b	108/608 (17.8)	71/272 (26.1) ^e	25/99 (25.3)	7/25 (28.0)
Neonato pequeño para la edad	32/608 (5.3)	13/272 (4.8)	3/99 (3.0)	0/25 (0.0)
Trastorno metabólico	30/608 (4.9)	8/272 (2.9)	6/99 (6.1)	0/25 (0.0)
Distocia de hombro	0/608 (0.0)	0/272 (0.0)	1/99 (1.0)	0/25 (0.0)

*En 583 gestantes nulíparas. Rotura premat. membrana fetal: Rotura prematura de membrana fetal

Valores de p para la prueba de Chi-cuadrado:

a: $p < 0.05$ para la tendencia lineal; b: $p = 0.01$ para la tendencia lineal ; c: $p < 0.001$
para la tendencia lineal

d: $p < 0.05$ en comparación con gestantes con cero valores de glucosa en el rango de prediabetes

e: $p < 0.01$ en comparación con gestantes con cero valores de glucosa en el rango de prediabetes

f: $p < 0.001$ en comparación con gestantes con cero valores de glucosa en el rango de prediabetes

Tabla 11. Índice diagnóstico de la prediabetes, la diabetes mellitus y la prediabetes-diabetes para la identificación de la morbilidad materna y perinatal. Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé”. Lima, Perú, 2000-2012.

Resultado Perinatal	Índice diagnóstico	Prediabetes	Diabetes mellitus	Prediabetes y diabetes
Parto por cesárea Prevalencia: 37.4% (418/1,117)	Sensibilidad	56.3%	20.2%	50.7%
	Especificidad	63.0%	86.8%	57.5%
	Valor predictivo positivo	40.4%	46.0%	41.7%
	Valor predictivo negativo	66.1%	66.1%	66.1%
Neonato de peso alto Prevalencia: 11.5% (129/1,117)	Sensibilidad	50.0%	20.8%	55.8%
	Especificidad	61.9%	84.9%	55.8%
	Valor predictivo positivo	14.4%	13.3%	14.1%
	Valor predictivo negativo	90.6%	90.6%	90.6%
Neonato grande para la edad de gestación Prevalencia: 21.8% (243/1,117)	Sensibilidad	48.8%	22.9%	55.6%
	Especificidad	63.1%	86.1%	57.2%
	Valor predictivo positivo	26.0%	28.3%	26.5%
	Valor predictivo negativo	82.2%	82.2%	82.2%
Morbilidad compuesta Prevalencia: 50.5%	Sensibilidad	54.9%	20.2%	51.8%
	Especificidad	66.0%	88.4%	60.8%
	Valor predictivo positivo	56.3%	61.1%	57.4%

(564/1,117)	Valor predictivo negativo	55.3%	55.3%	55.3%
-------------	----------------------------------	-------	-------	-------

Tabla 12. Índice diagnóstico de los criterios prediabetes- diabetes mellitus (DM), criterios del grupo internacional de asociaciones de estudio de la diabetes y el embarazo (IADPSG o ADA 2012), Carpenter y Coustan, Organización Mundial de la Salud (OMS) 1980, Grupo Nacional de Datos en Diabetes (NDDG) y O’Sullivan y Mahan para identificar la morbilidad materna y perinatal. Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé”. Lima, Perú, 2000-2012.

Resultado Perinatal	Índice diagnóstico	Pre-diabetes-DM	ADA 2012	Carpenter y Coustan	OMS 1980	NDDG	O’Sullivan y Mahan
Parto por cesárea Prevalencia: 37.4% (418/1,117)	Sensibilidad	50.7%	12.7%	3.1%	4.8%	2.4%	6.7%
	Especificidad	57.5%	90.6%	99.0%	97.9%	99.3%	97.1%
	Valor predictivo positivo	41.7%	44.5%	65.0%	57.1%	66.7%	58.3%
	Valor predictivo negativo	66.1%	63.4%	63.1%	63.2%	63.0%	63.5%
Neonato de peso alto Prevalencia: 11.5% (129/1,117)	Sensibilidad	55.8%	12.4%	3.1%	3.9%	2.3%	4.7%
	Especificidad	55.8%	89.6%	98.4%	97%	98.8%	95.7%
	Valor predictivo positivo	14.1%	13.4%	20.0%	14.3%	20.0%	12.5%
	Valor predictivo negativo	90.6%	88.7%	88.6%	88.5%	88.6%	88.5%
Neonato grande para la edad Prevalencia: 21.8% (243/1,117)	Sensibilidad	55.6%	14.0%	2.9%	4.5%	2.9%	6.2%
	Especificidad	57.2%	90.3%	98.5%	97.3%	99.1%	96.2%
	Valor predictivo positivo	26.5%	28.6%	35.0%	31.4%	46.7%	31.3%
	Valor predictivo negativo	82.2%	79.1%	78.5%	78.6%	78.6%	78.7%

Morbilidad compuesta Prevalencia: 50.5% (564/1,117)	Sensibilidad	51.8%	12.9%	2.7%	4.4%	2.3%	6.0%
	Especificidad	60.8%	91.7%	99.1%	98.2%	99.6%	97.5%
	Valor predictivo positivo	57.4%	61.3%	75.0%	71.4%	86.7%	70.8%
	Valor predictivo negativo	55.3%	50.8%	50.0%	50.2%	50.0%	50.4%

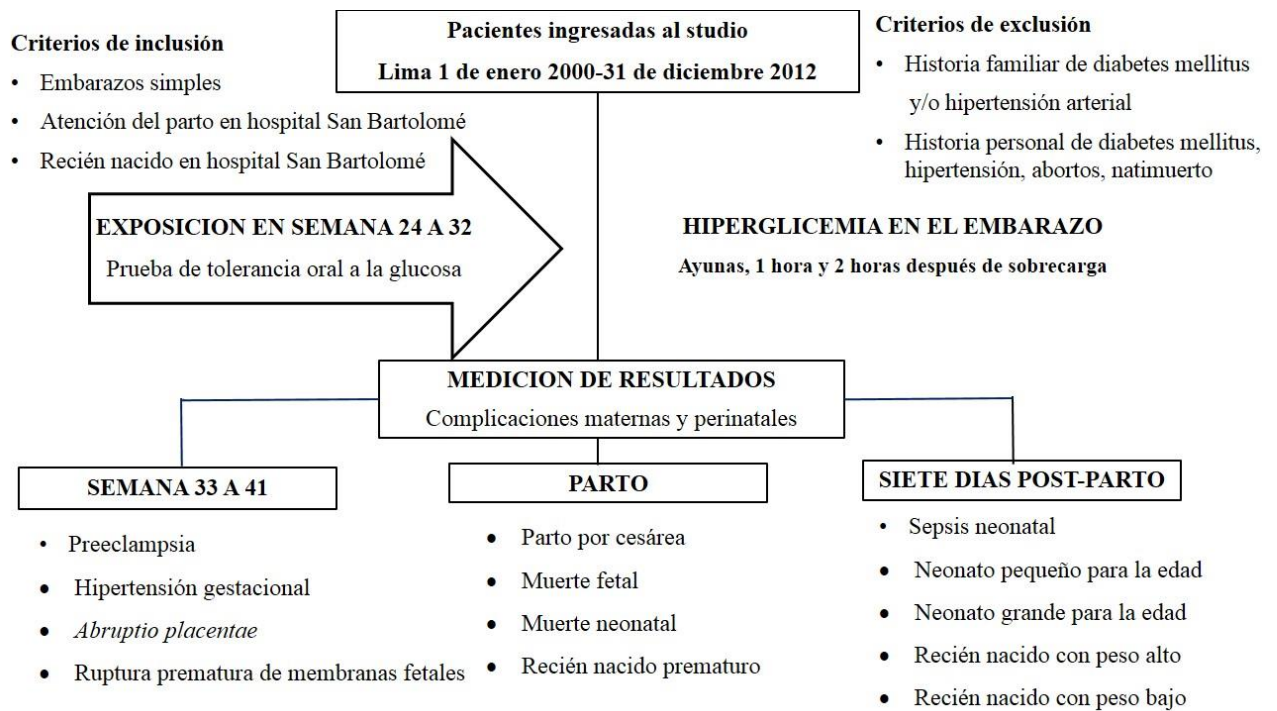


Figura 1 . Diagrama del estudio de cohorte realizado en mujeres gestantes. Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolome”. Lima, Peru, 2000-2012.

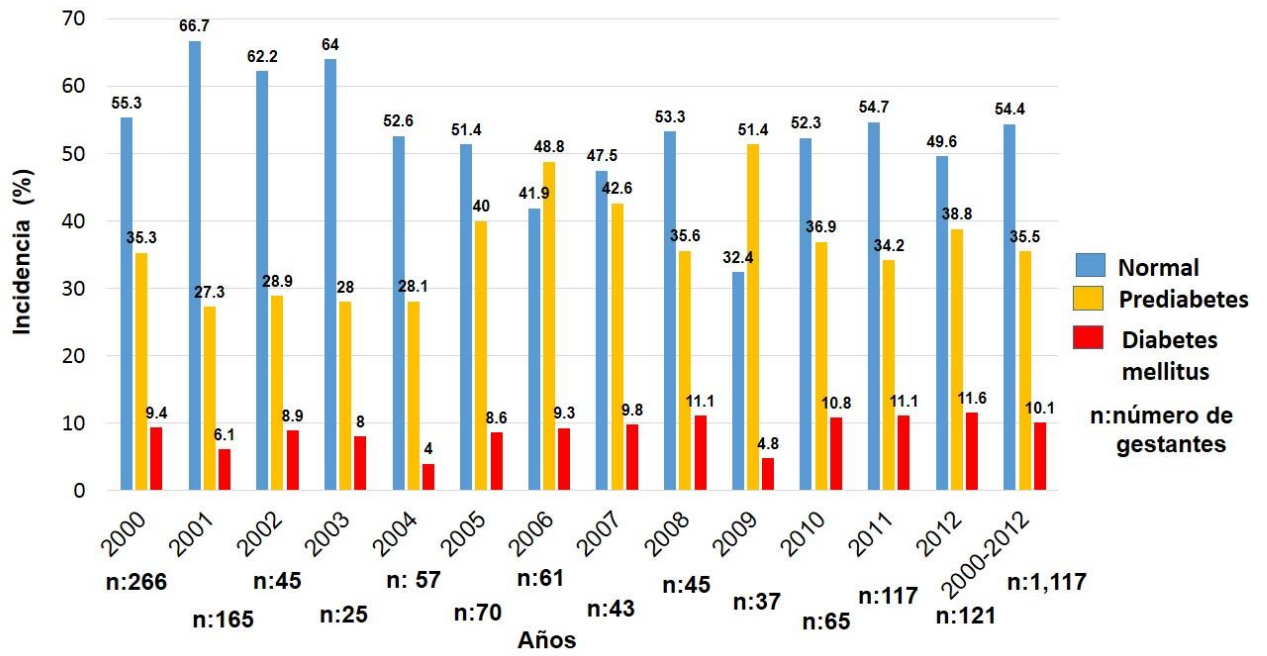


Figura 2. Incidencia anual y acumulada de prediabetes y diabetes mellitus en el embarazo mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Hospital San Bartolomé, Lima, Perú, 2000-2012.

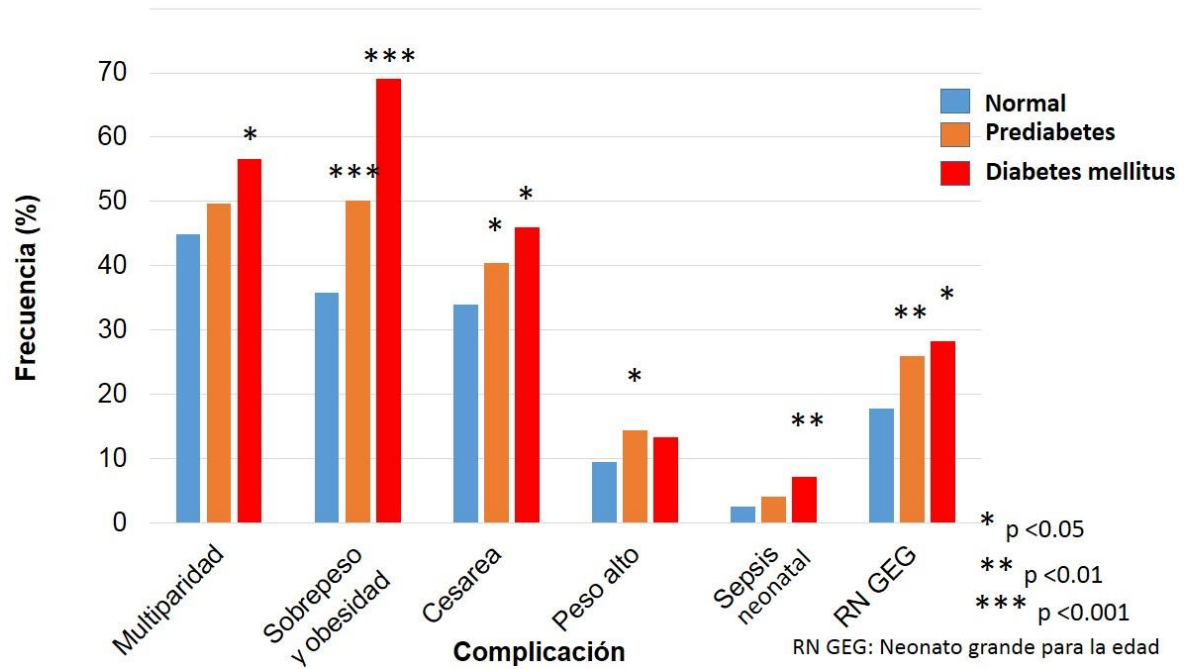


Figura 3. Complicaciones maternas y perinatales en 1,117 mujeres gestantes sin factor de riesgo vascular según el resultado de la tolerancia a la glucosa. Hospital “San Bartolomé”. Lima, Perú, 2000-2012

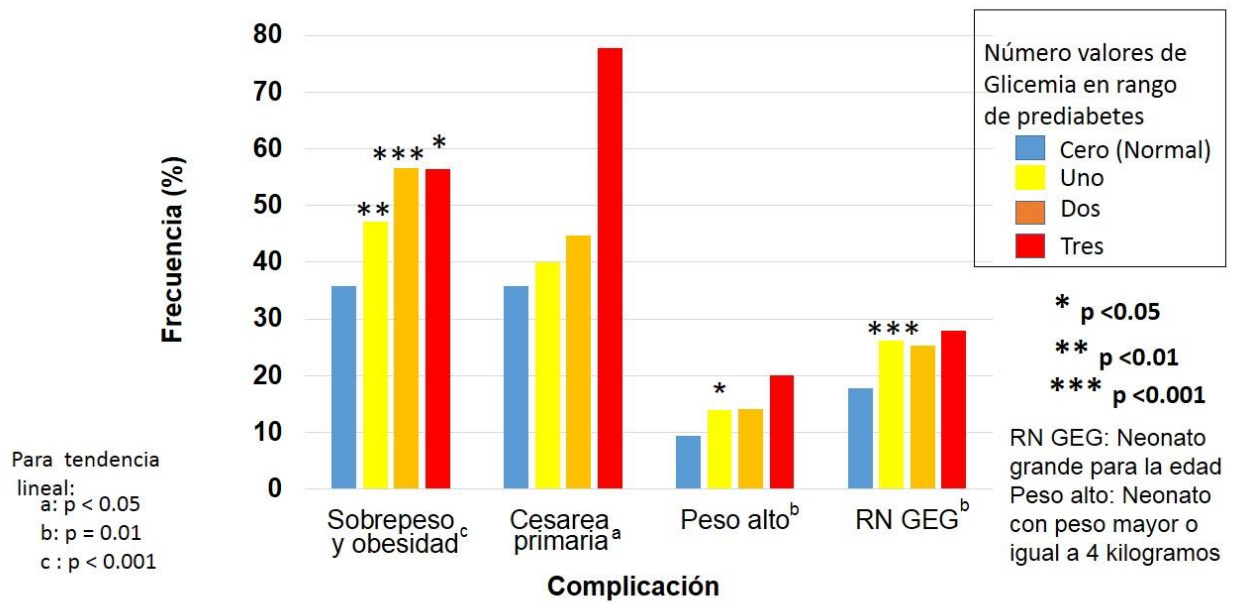


Figura 4. Características y complicaciones maternas en 1,004 mujeres gestantes no diabéticas con embarazos simples según el número de valores de glicemia en el rango de prediabetes. Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé”. Lima, Perú, 2000-2012

9.2 DEFINICION DE VARIABLES: DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL

VARIABLE INDEPENDIENTE GLICEMIA MATERNA			
Dimensión	Indicador	Definición Conceptual	Definición Operacional
Glicemia normal	Glicemia materna.	Glicemia plasmática normal durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (53)	Valores de glicemia durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa no mayores al percentil 75
Prediabetes	Glicemia materna	Hiperglicemia no diabética durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (53)	Valores de glicemia durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa superiores al percentil 75 y no mayores al percentil 95
Diabetes	Glicemia materna	Hiperglicemia extrema durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (53)	Valores de glicemia durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa mayores al percentil 95

VARIABLE DEPENDIENTE
COMPLICACIONES MATERNAS Y PERINATALES

Dimensión	Indicador	Definición Conceptual	Definición Operacional
Hipertensión arterial gestacional	Presión arterial sistólica Presión arterial diastólica	Presencia de presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg y presión arterial diastólica mayor de 90 mmHg en por lo menos dos ocasiones con un intervalo de 6 horas después de la semana 20 del embarazo (109)	Presencia de presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg y presión arterial diastólica mayor de 90 mmHg en por lo menos dos ocasiones con un intervalo de 6 horas después de la semana 20 del embarazo en la historia clínica
Preeclampsia	Presión arterial sistólica Presión arterial diastólica Proteinuria	Presencia de presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg y presión arterial diastólica mayor de 90 mmHg en por lo menos dos ocasiones con un intervalo de 6 horas después de la semana 20 del embarazo y proteinuria mayor de 300 mg/24 horas o proteinuria cualitativa 1(+)(109)	Presencia de presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg y presión arterial diastólica mayor de 90 mmHg en por lo menos dos ocasiones con un intervalo de 6 horas después de la semana 20 del embarazo y proteinuria mayor de 300 mg/24 horas o proteinuria cualitativa 1(+) en la historia clínica
<i>Abruptio placentae</i>	Volumen de sangrado antes del parto	Sangrado por detrás de la placenta antes del trabajo de parto mayor de 30 cc en placenta normalmente insertada en el fondo uterino (110)	Sangrado o coágulo sanguíneo detrás de la placenta insertada en el fondo uterino antes del parto
Parto por cesárea	Uso de incisión abdominal para el nacimiento del niño y sutura abdominal	Nacimiento por vía abdominal (112)	Nacimiento por vía abdominal en la historia clínica

Rotura prematura de membranas fetales	Líquido amniótico en fondo de saco vaginal, ph vaginal \geq 5.0, Fern (+)	Pérdida de líquido amniótico antes del parto (111)	Pérdida de líquido amniótico antes de presentar contracciones uterinas cada 10 minutos. en la historia clínica
Muerte fetal	Latidos fetales antes de nacer	Gestación mayor de 22 semanas con ausencia de latidos cardiacos fetales antes del nacimiento (112)	Gestación mayor de 22 semanas con ausencia de latidos cardiacos fetales antes del nacimiento. en la historia clínica
Neonato con bajo peso al nacer	Peso al nacer	Peso al nacer menor de 2.5 Kg. (112)	Peso del recién nacido menor de 2.5 Kg. en la historia clínica
Neonato con peso alto al nacer	Peso al nacer	Peso al nacer mayor de 4 Kg. (112)	Peso del recién nacidor mayor de 4 Kg. en la historia clínica neonatal
Nacimiento Prematuro	Edad gestacional al nacer	Nacimiento en semana 22 a 37 de gestación (114)	Nacimiento en semana 22 a 37 de gestación en la historia clínica
Sepsis neonatal	Neumonía congénita Hemocultivo positivo Oliguria Hipotensión Arterial	Recién nacido con signos clínicos y de laboratorio de hipoperfusión tisular asociado a infección (113)	Recién nacido con signos clínicos y de laboratorio de hipoperfusión tisular asociado a infección len la historia clínica neonatal
Distocia de hombros neonatal	Tiempo de salida de hombros	Demora en la salida de los hombros del recién nacido mayor de 60 segundos (113)	Demora en la salida de los hombros del recién nacido mayor de 60 segundos en la historia clínica neonatal.
Muerte neonatal	Fallecimiento en los primeros 7 días	Recién nacido vivo que fallece dentro de los primeros 7 días (112)	Recién nacido vivo que fallece dentro de los primeros 7 días en la historia clínica neonatal
Trastorno metabólico neonatal	Glicemia neonatal Calcemia nonatall Bilirrubinemia neonatal	Glicemia de recién nacido menor de 40 mg/dL Calcemia del recién nacido menor de 3.5 mEq/L (edad menor de 37 semanas) Calcemia del recién nacido menor de 4 mEq/L en recién nacido mayor de 37	Glicemia de recién nacido menor de 40 mg/dL en la historia clínica neonatal Calcemia del recién nacido menor de 3.5 mEq/L (edad menor de 37 semanas) en la historia clínica neonatal Calcemia del recién nacido menor de 4 mEq/L en recién nacido mayor de 37

		semanas Hiperbilirrubinemia mayor de 12.5 mg/dL dentro de las primeras 24 horas (113,116)	semanas en la historia clínica neonatal Hiperbilirrubinemia mayor de 12.5 mg/dL dentro de las primeras 24 horas en la historia clínica neonatal
Recién nacido pequeño para la edad gestacional	Percentil 10 al nacer	Peso al nacer para la edad gestacional menor del percentil 10 (117)	Peso al nacer para la edad gestacional menor del percentil 10 según Ticona y Huancoen la historia clínica neonata
Recién nacido grande para la edad gestacional	Percentil 90 al nacer	Peso al nacer para la edad gestacional menor del percentil 90 (117)	Peso al nacer para la edad gestacional menor del percentil 10 según Ticona y Huancoen la historia clínica neonatal

VARIABLES INTERVINIENTES

Variables Intervinientes	Indicador	Definición Conceptual	Definición Operacional
Edad materna	Edad en años	Edad de la madre en años antes del parto	Edad de la madre en años antes del parto en la historia clínica
Grado de instrucción	Grado de educación escolarizada	Estudios escolarizados de la madre	Estudios escolarizados de la madre registrados en la historia clínica
Estado marital	Estado de unión conyugal	Situación de unión con la pareja	Situación de unión con la pareja registrada en la historia clínica
Peso pregestacional	Kilogramos de peso	Peso en kilogramos de la madre sin zapatos y con ropa ligera antes del embarazo actual	Peso en kilogramos de la madre sin zapatos y con ropa ligera antes del embarazo actual registrado en la historia clínica
Talla materna	Metros de estatura	Estatura de la madre en posición de bipedestación sin zapatos en metros	Estatura de la madre en posición de bipedestación sin zapatos en metros registrado en la historia clínica
Índice de masa corporal	Kg/m ²	Cociente del peso pregestacional en kilogramos dividido por la talla en metros elevado al cuadrado (116)	Cociente del peso pregestacional en kilogramos dividido por la talla en metros elevado al cuadrado registrado en la historia clínica
Gestaciones	Número de embarazos	Número de embarazos considerando el embarazo actual	Número de embarazos considerando el embarazo actual registrado en la historia clínica
Paridad	Número de partos	Número de partos previos	Número de partos previos registrado en la historia clínica
Edad gestacional en la prueba de tolerancia a la	Semanas de embarazo	Semanas de embarazo en el momento de la prueba de tolerancia oral a la glucosa	Edad en semanas del recién nacido menos la diferencia en semanas entre la fecha de parto y la fecha de la prueba

glucosa			
Edad gestacional en el nacimiento	Semanas de embarazo	Semanas de embarazo calculadas mediante el examen físico del recién nacido (117)	Semanas de embarazo calculadas mediante el examen físico del recién nacido empleando el método de Capurro y registrado en la historia clínica

9. 3 DESCRIPCION DE LA VARIABLE							
	VARIABLES	DIMENSION	TIPO	INDICADOR	INSTRUMENTO	CATEGORIAS	MEDICION DE LAS CATEGORIAS
VARIABLE INDEPENDIENTE	Glicemia Materna	Glicemia Basal	Cuantitativa Continua de razón	Glicemia plasmática en mg/dL	Registro del resultado del laboratorio	Normoglicemia Prediabetes Diabetes	$0 \leq \text{percentil} \leq 75$ $75 < \text{percentil} \leq 95$ $95 < \text{percentil} \leq 100$
		Glicemia -1 hora	Cuantitativa Continua de razón	Glicemia plasmática en mg/dL	Registro del resultado del laboratorio	Normoglicemia Prediabetes Diabetes	$0 \leq \text{percentil} \leq 75$ $75 < \text{percentil} \leq 95$ $95 < \text{percentil} \leq 100$
		Glicemia-2 horas	Cuantitativa Continua de razón	Glicemia plasmática en mg/dL	Registro del resultado del laboratorio	Normoglicemia Prediabetes Diabetes	$0 \leq \text{percentil} \leq 75$ $75 < \text{percentil} \leq 95$ $95 < \text{percentil} \leq 100$
VARIABLES DEPENDIENTES	Complicaciones Maternas	Hipertensión Arterial	Cualitativa Nominal	Presión arterial en mmHg	Sistema Informático Materno Perinatal	Ausente Presente	$< 140/90 \text{ mmHg}$ $\geq 140/90 \text{ mmHg}$
		Preeclampsia	Cualitativa Nominal	Hipertensión arterial y proteinuria $> 300 \text{ mg/dL}$	Sistema Informático Materno Perinatal	Ausente Presente	$< 140/90 \text{ mmHg}$ $\geq 140/90 \text{ mmHg}$
		Abruptio placentae	Cualitativa Nominal Categórica	Hemorragia antes del parto y coagulo retroplacentario en placenta normoinsera antes del expulsivo	Sistema Informático Materno Perinatal	Ausente Presente	
		Parto Por cesárea	Cualitativa Nominal Categórica	Extracción del recién nacido via abdominal	Sistema Informático Materno Perinatal	Ausente Presente	
	Complicaciones perinatales	Rotura prematura de membranas fetales	Cualitativa Nominal	Perdida de liquidi annitico por vagina	Sistema Informático Materno Perinatal	Ausente Presente	
		Muerte fetal	Cualitativa Nominal	Ausencia de signos vitales del feto antes del nacimiento	Perinatal	Ausente Presente	
		Neonato con bajo	Cualitativa	Peso al nacer $< 2.5 \text{ kg}$	Sistema	Ausente	

		peso al nacer	Nominal		Informático Materno Perinatal	Presente	
		Neonato con peso alto al nacer	Cualitativa Nominal	Peso al nacer > 4 kg	Sistema Informático Materno Perinatal	Ausente Presente	
		Nacimiento Prematuro	Catagórica Dicotómica	Edad gestacional en semanas al examen físico al nacer	Sistema Informático Materno Perinatal	Ausente Presente	>Semana 36 < Semana 37
		Sepsis neonatal	Catagórica Dicotómica		Sistema Informático Materno Perinatal	Ausente Presente	
		Distocia de hombros	Catagórica Dicotómica		Sistema Informático Materno Perinatal	Ausente Presente	
		Muerte neonatal	Catagórica Dicotómica	Cese de funciones vitales del recién nacido vivo	Sistema Informático Materno Perinatal	Ausente Presente	
		Trastorno metabólico	Catagórica Dicotómica		Sistema Informático Materno Perinatal	Ausente Presente	
		Recién nacido pequeño para la edad gestacional	Cualitativa Nominal Catagórica	Menor del percentil 10 de peso al nacer para la edad de gestación	Sistema Informático Materno Perinatal	Ausente Presente	
		Recién nacido grande para la edad gestacional	Cualitativa Nominal Catagórica	Mayor del percentil 90 de peso al nacer para la edad de gestación	Sistema Informático Materno Perinatal	Ausente Presente	De 500 g a 6000 g

VARIABLE INTERVINIENTE	Edad materna	Cuantitativa Continua		Sistema Informático Materno Perinatal	Ausente Presente	De 15 a 49 años
	Grado de Instrucción	Cualitativa Ordinal		Sistema Informático Materno Perinatal		Analfabeta Primaria incompleta Primaria completa Secundaria incompleta Secundaria completa
	Estado Civil	Cualitativa Categorica nominal		Sistema Informático Materno Perinatal		Soltera Conviviente Casada Divorciada/separada Viuda
	Peso pregestacional	Cuantitativa Escala de razón	Numero de kilogramos antes del embarazo	Sistema Informático Materno Perinatal		De 20 a 70 kg
	Talla materna	Cuantitativa Escala de razón	Número de metros de estatura sin zapatos	Sistema Informático Materno Perinatal		De 1 a 2 metros
	Indice de masa corporal	Cuantitativa Escala de razón		Sistema Informático Materno Perinatal		De 18,5 kg/m ² hasta 40.0 kg/m ²
	Gestaciones	Cuantitativa discreta	Número total de embarazos	Sistema Informático Materno Perinatal		Cero a Diez
	Paridad	Cuantitativa discreta	Número total de partos	Sistema Informático Materno Perinatal		Cero a Diez

	Edad gestacional en la Prueba de tolerancia oral a la glucosa	Cuantitativa discreta	Semana de gestación cuando se realizó la prueba de tolerancia oral a la glucosa	Sistema Informático Materno Perinatal		De 24 a 32 semanas
	Edad gestacional en el nacimiento	Cuantitativa discreta	Semana de gestación al momento del nacimiento por examen físico	Sistema Informático Materno Perinatal		De 24 a 42 semanas

9.4 FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- No. de Registro:
- Fecha de realización de prueba de tolerancia a la glucosa(día/mes/año):
- Fecha de parto o aborto (día/mes año):
- Edad gestacional del recién nacido por examen físico (semanas)
- Edad (años):
- Número de embarazos:
- Número de partos a términos:
- Número de abortos:
- Número de partos prematuros
- Número de cesáreas previas:
- Estado Civil: 1. Soltera 2, Conviviente 3. Casada 4. Viuda
- Talla materna (m):
- Peso previo al embarazo (kg):
- Historia familiar de enfermedad cardiovascular (diabetes, hipertensión); 1. Si 2. No
- Historia personal de enfermedad cardiovascular: 1. Si 2. No
- Peso del recién nacido (g):
- Sexo del recién nacido: 1. Mujer 2. Varón
- Perímetro cefálico neonatal (cm):
- Talla del recién nacido (cm):
- Puntaje de Apgar en minuto 1;
- Puntaje de Apgar en minuto 5:

GLICEMIA EN LA PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

- Glicemia en hora ayunas (mg/dL):
- Glicemia en hora 1 (mg/dL):
- Glicemia en hora 2 (mg/dL):

COMPLICACIONES MATERNAS ; 1. Si 2. No.

- Parto por cesárea: 1. Si 2.No
- Hipertensión gestacional : 1. Si 2. No
- Preeclampsia : 1. Si 2.No
- Abruption placentae : 1. Si 2. No

COMPLICACIONES PERINATALES: 1. Si 2. No.

- Rotura prematura de membranas: 1. Si 2.No
- Neonato con bajo peso al nacer (< 2.5 kg) : 1. Si 2. No
- Neonato con peso alto al nacer (4 kg o más);: 1. Si 2.No
- Muerte fetal: 1. Si 2. No
- Muerte neonatal: 1. Si 2.No
- Prematuridad (<37 semanas) : 1. Si 2. No
- Sepsis neonatal;: 1. Si 2.No
- Trastorno metabólico: 1. Si 2. No
- Recién nacido grande para la edad: 1. Si 2.No
- Recién nacido pequeño para la edad: 1. Si 2. No
- Distocia de hombros;: 1. Si 2.No