



Universidad
Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Cribado de la diabetes gestacional:
O'Sullivan *versus* Hemoglobina Glicada**

Screening for gestational diabetes:
O'Sullivan *versus* Glycated Hemoglobin

Autora

María Lalueza Cosculluela

Tutoras

Rosa Magallón Botaya

Purificación Mateo Alcalá

Facultad de Medicina.

Curso 2018/2019

ÍNDICE

1.	Resumen.....	2
	Palabras clave.....	2
2.	Abstract	3
	Key words.....	3
3.	Abreviaturas	4
4.	Introducción	5
	Definición de DMG y clasificación de la diabetes en el embarazo.....	5
	Epidemiología y factores de riesgo	7
	Fisiopatología y complicaciones.....	9
	Screening y diagnóstico.....	10
	Tratamiento y prevención	14
5.	Justificación	16
6.	Hipótesis y objetivos	18
7.	Material y métodos	19
	Metodología	19
	Cronograma o diagrama de gante.....	21
	Aspectos éticos y aplicabilidad.....	22
8.	Resultados	23
	Análisis descriptivo de la muestra.....	23
	Análisis bivariante y de correlación.....	25
	Sensibilidad y especificidad de HbA1c.....	27
9.	Discusión	30
10.	Conclusiones.....	35
11.	Aportación personal.....	36
12.	Bibliografía	37
13.	Anexos.....	41

1. RESUMEN

Introducción – La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una de las afectaciones metabólicas más frecuentes del embarazo y se asocia a un incremento del riesgo de morbilidad materna y fetal. A pesar de ello, no existe un método de cribado y diagnóstico universal, existiendo grandes controversias en cuanto a la prueba a realizar y el momento en el que realizarla. Es importante un cribado y diagnóstico precoz pues un adecuado control y tratamiento temprano disminuye los riesgos materno-fetales.

Objetivo – Determinar si la cifra de hemoglobina glicada (HbA1c) es igual de efectiva que el test de O’Sullivan en el cribado de la diabetes mellitus gestacional.

Material y métodos – Estudio analítico descriptivo, en una muestra inicial de 123 embarazadas en los sectores del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza y el Hospital de Barbastro a las que se les iba a realizar el test de O’Sullivan. Se determinó también la HbA1c para correlacionarla con el test de O’Sullivan.

Resultados – Encontramos una correlación de 0’4 con el Test de Correlación de Pearson entre el test de O’Sullivan y la HbA1c, que se traduce en una correlación lineal moderada. La incidencia de embarazadas con DMG en nuestra muestra es de un 5’63%. La sensibilidad y especificidad de la HbA1c son de 85’71% y 60’17% respectivamente, utilizando un punto de corte de 5’1% de HbA1c.

Conclusión – Existe una correlación lineal moderada entre las variables O’Sullivan y la HbA1c. Sin embargo, no es posible extrapolarlo a la población general debido a la diferencia de incidencias entre nuestra muestra y la determinada por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) en nuestro medio y el limitado tamaño muestral. Por ello, sería conveniente realizar más estudios en un futuro que presenten una mayor validez externa.

1.1. PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus gestacional, cribado, O’Sullivan, hemoglobina glicada.

2. ABSTRACT

Introduction – Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most frequent metabolic disorders in pregnancy and it is associated with an increased risk of maternal and fetal morbidity and mortality. Despite this, there is not an universal screening and diagnosis method as many controversies exist regarding the test to perform and when to perform it. Early screening and diagnosis is important, because an adequate control and early treatment reduces maternal and fetal risks.

Objective – To determine if the glycated hemoglobin (HbA1c) is as effective as the O'Sullivan test in the screening for gestational diabetes mellitus.

Material and methods – A descriptive analytical study, in an initial sample of 123 pregnant women in the sectors of the “Hospital Clínico Universitario de Zaragoza” and the “Hospital de Barbastro” to whom was going to be performed the O'Sullivan test. HbA1c was also determined in order to correlate it with the O'Sullivan test.

Results – A correlation of 0'4 was found with the Pearson Correlation Test between the O'Sullivan test and the HbA1c, which means a moderate linear correlation. The incidence of pregnant women with GDM in our sample is 5.63%. The sensitivity and specificity of HbA1c are 85'71% and 60'17% respectively, using a cut-off point of 5'1% HbA1c.

Conclusions – There is a moderate linear correlation between the O'Sullivan test and the HbA1c. However, it is not possible to extrapolate it to the general population due to the difference of incidences between our sample and the one determined by the GEDE in our environment and the limited sample size. Therefore, it would be advisable to carry out more studies in the future that present a greater external validity.

2.1. KEY WORDS

Gestational Diabetes Mellitus, screening, O'Sullivan, glycated hemoglobin.

3. ABREVIATURAS

ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists

ADA: American Diabetes Association

ADIPS: Australian Diabetes in Pregnancy Society

CEICA: Comité de Ética e Investigación de la Comunidad de Aragón

DM: diabetes mellitus

DMG: diabetes mellitus gestacional

DMT1 y DMT2: diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2

GEDE: Grupo Español de Diabetes y Embarazo

GEG: grande para edad gestacional

HAPO: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

HbA1c: hemoglobina glicada o glucosilada o glicosilada

IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study

IC: intervalo de confianza

IMC: índice de masa corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

IVE: interrupción voluntaria del embarazo

NDDG: National Diabetes Data Group

NIH: National Institutes of Health

OMS: Organización Mundial de la Salud

TFG: trabajo de fin de grado

TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa (también se puede denominar sobrecarga oral de glucosa o SOG)

4. INTRODUCCIÓN

4.1. DEFINICIÓN DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL Y CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES EN EL EMBARAZO

La diabetes mellitus gestacional o DMG es una de las endocrinopatías más frecuentes durante el embarazo.(1) Típicamente se ha definido como una intolerancia a la glucosa que conduce al aumento de la glucosa en sangre (hiperglucemia) y que comienza o se detecta por primera vez durante el embarazo.(2)

Sin embargo, en la actualidad, la American Diabetes Association (ADA) define la DMG como “Diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo, que no sea claramente una diabetes preexistente tipo 1 o tipo 2”. (3)

Aunque la DMG habitualmente se resuelve después del parto, se asocia con una morbilidad significativa para madres y lactantes a corto y largo plazo.(4)

La diabetes gestacional no tratada puede dar lugar a diferentes complicaciones como macrosomía fetal, hipoglucemia e hiperinsulinemia, prematuridad, necesidad de cesárea y preeclampsia, entre otras. Sin embargo, en ocasiones, la DMG puede ser asintomática en la madre.(5)

Además, las pacientes que sufren diabetes gestacional tienen mayor probabilidad de desarrollar diabetes tipo 2, cardiopatía y accidente cerebrovascular en etapas posteriores de la vida.(6)

4.1.1. CLASIFICACIÓN

Según la ADA en 2019, las mujeres diagnosticadas con los criterios estándar para diabetes en el primer trimestre deberían clasificarse como prediabetes o diabetes pregestacional (diabetes tipo 2, o menos frecuente tipo 1 o diabetes monogénica). Las mujeres diagnosticadas de prediabetes en el primer trimestre deben cambiar los estilos de vida para reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 o, bien, diabetes gestacional. (3)

Recientemente, se ha definido el término “Diabetes en la gestación” que incluye diversos grupos (7). Podemos dividir las diabetes en la gestación en: (8)

- **Diabetes mellitus pregestacional:** toda diabetes diagnosticada antes del inicio del embarazo.

- Diabetes mellitus tipo 1: destrucción de la célula β , generalmente con deficiencia absoluta de insulina
- Diabetes mellitus tipo 2: déficit en la secreción de insulina en presencia de resistencia a la insulina
- Otros tipos específicos de diabetes: defectos genéticos de la función de la célula β , defectos genéticos de la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, fármacos u otras sustancias químicas, infecciones, formas poco comunes de diabetes de naturaleza inmune y otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados a diabetes.
- **Diabetes mellitus gestacional:** Se define como tal, a toda diabetes diagnosticada por primera vez durante el embarazo, independientemente de la necesidad de tratamiento insulínico, del grado de trastorno metabólico o su persistencia una vez finalizada la gestación.

Esta última debe entenderse como casos no diagnosticados de diabetes mellitus identificados precozmente en el embarazo y verdadera diabetes mellitus gestacional que se desarrolla en etapas más avanzadas del embarazo.(9)

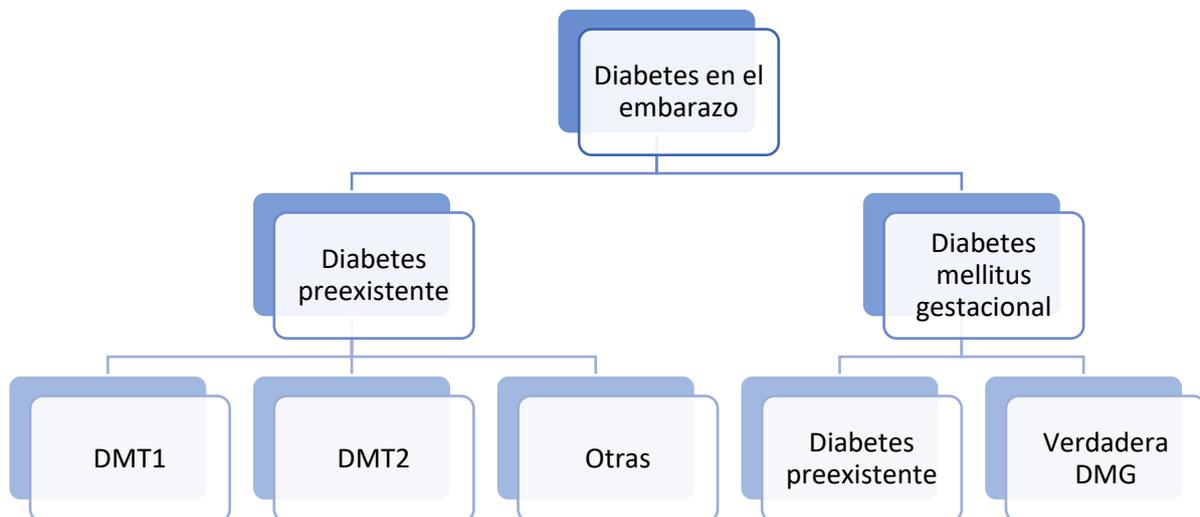


Figura 1: Clasificación de la diabetes en el embarazo. (9)

DMT1: diabetes mellitus tipo 1; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; DMG:

4.2. EPIDEMIOLOGÍA

Un estilo de vida poco saludable, el estrés y la falta de información acerca de la salud, entre otros, desencadenan el aumento sostenido de las enfermedades no transmisibles.(10) Es por ello que la prevalencia de la DMG está progresivamente aumentando como consecuencia del aumento de la prevalencia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 en la población general. Una mayor prevalencia de diabetes mellitus gestacional se correlaciona de manera paralela con una mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en la población.(9)

Se estima que la diabetes mellitus gestacional afecta alrededor de 7-10% de embarazos a nivel mundial.(1) Sin embargo, según la *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) que utiliza otro método diagnóstico del que hablaremos posteriormente, afecta alrededor del 17%, pero su incidencia puede variar sustancialmente dependiendo de los factores de riesgo maternos. (11)

El amplio intervalo de prevalencia registrado refleja no sólo la importancia de los factores genéticos y ambientales en distintas poblaciones, sino también la falta de homogeneidad de los criterios diagnósticos y estrategias de cribado de esta patología a nivel internacional. (12)

4.3. FACTORES DE RIESGO

La diabetes gestacional puede considerarse como una enfermedad poligénica, heterogénea, similar a la diabetes mellitus tipo 2 en la que intervienen múltiples factores de riesgo para desarrollar la enfermedad. (9)

Los múltiples factores de riesgo relacionados con la diabetes gestacional se pueden dividir en:

4.3.1. FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

Edad materna (mayor de 35 años), diabetes mellitus gestacional en embarazo previo, síndrome de ovario poliquístico, historia familiar de diabetes, glucosuria, grupo étnico e hipertensión gestacional, entre otros. (13, 14)

La etnia puede jugar un rol importante en el desarrollo de DMG con incidencias elevadas en determinados grupos étnicos (14); como en afroamericanas, nativas americanas, hispanas y orientales, según estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos. (15)

La raza asiática está emergiendo como factor de riesgo reconocido, con tasas de prevalencia tan elevadas como 11'4% en Malasia y 14% en el sur de India. (16, 17)

En cuanto a factores maternos, la incidencia de DMG aumenta un 30-60% en mujeres que tuvieron DMG en embarazos previos. Mientras que la hipertensión aumenta el riesgo relativo de desarrollar DMG al doble (RR=2.03) comparado con mujeres sin hipertensión. (14)

Con respecto a la genética, diferentes estudios han demostrado un aumento del riesgo de DMG en mujeres con historia familiar de DMG comparado con los grupos control. (9) Además, Ferber *et al.*, encontraron asociación con determinados genes HLA, como HLA-DR3 y DR4. (18)

4.3.2. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Incluyen el sobrepeso o la obesidad, la inactividad física o un estilo de vida sedentario, ganancia de peso materno mayor de 20 kg en embarazo actual, dieta baja en fibras y con carga glucémica elevada. (19, 12)

Estudios observacionales recientes han encontrado que la actividad física durante un embarazo normal disminuye la resistencia a la insulina y puede reducir el riesgo de desarrollar DMG. (19)

4.3.3. OTROS

Otros factores de riesgo comunes incluyen antecedentes de abortos espontáneos o mortinatos, antecedentes de macrosomía o polihidramnios, resultados adversos en embarazos anteriores, preeclampsia, multiparidad y mayor nivel socioeconómico. (5)

Además, algunos medicamentos utilizados para tratar otras enfermedades también pueden afectar a la intolerancia de la glucosa aumentando el riesgo de desarrollar DMG. (20)

4.4. FISIOPATOLOGÍA

El embarazo representa una condición metabólica y psicológica compleja que puede considerarse como un estado de mayor resistencia insulínica.(9)

Durante el embarazo se producen cambios importantes en el metabolismo materno, favoreciendo un aumento de la reserva nutricional al inicio de la gestación para satisfacer el incremento de las demandas materno-fetales en las etapas más avanzadas del embarazo y la lactancia.

Un embarazo normal se caracteriza por ser un estado diabetogénico, debido al aumento progresivo de las concentraciones de glucosa postprandiales y la disminución de la sensibilización de las células a la insulina en las etapas tardías de la gestación. (12)

En condiciones fisiológicas, la insulina se vuelve menos efectiva en cuanto a la transferencia de la glucosa del torrente sanguíneo a los tejidos de la madre para asegurar un suministro nutricional adecuado al feto. Esta resistencia a la insulina aumenta a medida que avanza el embarazo y la DMG ocurre cuando una madre no secreta suficiente insulina para poder hacer frente a esta resistencia. (19)

Se considera que la resistencia a la insulina y el daño que se produce en las células β pancreáticas son los principales mecanismos participantes en la generación de la diabetes mellitus gestacional.

La placenta está implicada en la fisiopatología de la diabetes mellitus gestacional a través de hormonas como lactógeno humano placentario, progesterona, cortisol, hormona del crecimiento y prolactina; el papel de estas hormonas durante el embarazo normal es incrementar el tamaño de la placenta, pero en la diabetes mellitus gestacional se han relacionado con el empeoramiento del estado metabólico de la paciente a través del curso del embarazo, con remisión rápida de la diabetes mellitus gestacional posterior al alumbramiento placentario.(12)

Además, la adaptación pancreática a esta resistencia progresiva a la insulina produce una hiperfuncionalidad de las células β (1), que puede llevar a la disfunción de las mismas en este contexto. (9)

4.5. COMPLICACIONES

La diabetes mellitus gestacional está asociada con una serie de complicaciones, tanto para la mujer embarazada como para el feto.

Por un lado, las pacientes con DMG tienen mayor riesgo de presentar hipertensión arterial, y preeclampsia durante el embarazo. (21)

Por el otro lado, los recién nacidos de pacientes con DMG tienen mayores probabilidades de ser grandes cuando nacen, lo que se puede vincular con que presenten traumatismos durante el parto (rotura de huesos, distocia de hombros, daño a nervios durante el parto) y la necesidad de realizar un parto por cesárea. (22)

La macrosomía fetal, definida como “peso del recién nacido mayor de 4.000 g”, aunque algunos establecen un límite mínimo de 4.500 g, es la complicación perinatal más importante de la diabetes mellitus gestacional. (23)

Otras complicaciones pueden ser: hemorragia posparto, muerte fetal, muertes neonatales, hipoglucemia fetal, hipocalcemia fetal, hiperbilirrubinemia fetal, enfermedades crónicas en los recién nacidos como diabetes, hipertensión arterial o derrame cerebral. (9, 24)

La hipoglucemia no es infrecuente, se produce debido a un aumento de la hiperinsulinemia en respuesta a la alta exposición de niveles elevados de glucosa de la madre. (9)

Además, tanto madres como lactantes pueden tener problemas de salud a largo plazo como mayor riesgo de enfermedad cardiovascular o de diabetes tipo 2. (21) Más concretamente, las madres tienen un riesgo del 40% de desarrollar diabetes tipo 2 dentro de los cinco años posteriores al parto, y mayor riesgo de diabetes gestacional en futuros embarazos. (25)

4.6. SCREENING Y DIAGNÓSTICO

Como hemos comentado previamente, la diabetes mellitus gestacional se asocia con un mayor riesgo de complicaciones tanto para la madre como para el recién nacido. La detección e identificación de estas mujeres es importante para mejorar los resultados maternos y fetales a corto y largo plazo. Sin embargo, existe una falta de uniformidad internacional en el enfoque de la detección y el diagnóstico de DMG. (13, 26)

Esas controversias se resumen en: (13)

- Momento óptimo de la detección,
- Método de detección apropiado (glucosa plasmática en ayunas, glucosa plasmática aleatoria, prueba de provocación de glucosa),
- Criterios de diagnóstico (1 o 2 pasos, 75 frente a 100 g de carga de glucosa),
- Valores de corte apropiados.

Haciendo historia, vemos como los criterios diagnósticos han ido cambiando a lo largo de los años. Si recordamos, los criterios originales de diagnóstico de DMG se establecieron basándose en una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 100 g en 1964. (27)

Estos criterios se modificaron por el *National Diabetes Data Group* convirtiéndolos de la sangre total a valores plasmáticos (9). Posteriormente, Carpenter y Coustan (28) también realizaron una modificación adicional a los criterios diagnósticos originales.

Sin embargo, la IADPSG desarrolló una nueva guía en 2010 (29), basada en la evidencia proporcionada por el estudio HAPO (30), que recomienda una prueba de diagnóstico universal de un solo paso que utiliza el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) con sobrecarga de 75 g de glucosa entre las 24 y 28 semanas de gestación, con un solo valor que se considera anormal. Utilizando los nuevos criterios, la prevalencia de DMG aumentó en el estudio HAPO a aproximadamente el 18%, pero varió ampliamente entre las diferentes características demográficas de la población. (13)

Los criterios de IADPSG han sido adoptados por varios grupos de expertos, incluidos el ADA, la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) (31) y la *Sociedad Australiana de Diabetes en el embarazo* (ADIPS). Mientras que el *Instituto Nacional de la Salud Americano* (NIH) y el *Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos* (ACOG) no reconocen estos valores de corte y continúan aconsejando el uso de criterios de diagnóstico basados en el TTOG con sobrecarga de 100 g de glucosa. (32)

Antes de hablar de los métodos de *screening* o cribado y de diagnóstico más concretamente, debemos tener en cuenta que, si la gestante presenta criterios diagnósticos de DM en la primera consulta prenatal, no es necesario realizar ninguna prueba y se considerará diabetes franca o manifiesta. (8)

Los puntos de corte para las pruebas recomendados para detectar la diabetes en el embarazo temprano son los mismos que los recomendados para la población no embarazada. (**Anexo 1**) (26).

4.6.1. SCREENING

Existen controversias sobre los dos enfoques principales del cribado de la DMG: “universal” o, “selectivo” o basado en factores de riesgo. (4)

Los factores de riesgo usados en la mayoría de los programas de cribado son: obesidad, historia familiar de diabetes, minorías étnicas, historia previa de DMG o hijo macrosómico. (33)

En España, el manejo diagnóstico-terapéutico se basa en la guía práctica clínica realizada por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) del 2014 (8).

Según la misma, se realiza un primer cribado o despistaje mediante la prueba de O’Sullivan (**Anexo 2**), en diferentes momentos, según la embarazada:

- **Primer trimestre:** en gestantes de alto riesgo como edad > 35 años, obesidad (IMC \geq 30), antecedentes personales de DMG u otras alteraciones del metabolismo de la glucosa, resultados obstétricos previos que hagan sospechar una DMG no diagnosticada (como macrosomía), historia de DM en familiares de primer grado y grupos étnicos de riesgo.
- **Segundo trimestre (semana 24-28):** en todas las gestantes no diagnosticadas previamente. Es el denominado *screening* o cribado universal.
- **Tercer trimestre:** en gestantes no estudiadas previamente o aquellas con resultado negativo que desarrollan complicaciones asociadas a la DMG (macrosomía fetal o polihidramnios). En estos casos se obviará la prueba de despistaje y se realizará directamente un test de tolerancia oral de glucosa (TTOG) diagnóstico.

Cuando la prueba de O’Sullivan resulte positiva, se procederá a la confirmación diagnóstica mediante la práctica de TTOG.

4.6.2. DIAGNÓSTICO

Las pruebas de tolerancia oral a la glucosa se utilizan como pruebas de confirmación para DMG y son el *Gold Standard* actual para el diagnóstico (33). Pueden consistir en un proceso de uno o dos pasos (**Anexo 3**):

Test de tolerancia oral a la glucosa de “un paso” de 75 g:

El IADPSG definió los puntos de corte de diagnóstico para la DMG como el promedio de los valores de glucosa plasmática en ayunas, 1 hora y 2 horas durante la realización del TTOG con sobrecarga de 75 g de glucosa en mujeres de 24 a 28 semanas de gestación que participaron en el estudio HAPO.

Se anticipó que esta estrategia de un solo paso aumentaría significativamente la incidencia de DMG, principalmente porque solo un valor anormal, es suficiente para hacer el diagnóstico.

El TTOG con 75 g debe realizarse la mañana siguiente a un ayuno de 5 horas, sobre las semanas 24-28. Se determinan los valores de glucosa basales, a la hora y a las 2 horas tras la ingesta de 75 g de solución de glucosa.

Se considerará diagnóstico de DMG el hallazgo de al menos un valor con determinación de glucosa igual o superior a (3):

- Basal: 92 mg/dl
- 1 h: 180 mg/dl
- 2 h: 153 mg/dl

Estrategia de “dos pasos”:

Se comienza realizando una prueba de screening de sobrecarga de 50 g de glucosa, el utilizado como método de cribado en nuestro medio, explicado anteriormente. (Remito a Anexo 2)

Tras un resultado positivo (≥ 140 mg/dl) en la primera prueba, se realiza una segunda prueba diagnóstica con TTOG con sobrecarga de 100g de glucosa (**Anexo 4**). (26)

En el momento actual, el GEDE no considera adecuado cambiar a los criterios diagnósticos derivados del estudio HAPO, tanto por su aplicabilidad a nuestra población, como porque no han sido testados en un ensayo clínico. Por los datos previos en nuestro medio, se presupone que los criterios IADPSG diagnosticarían un grupo de gestantes con una morbilidad inferior a la que pretenden identificar. Esto supondría una prevalencia de hiperglucemia gestacional probablemente superior al 17% (8). Por ello, la GEDE recomienda el diagnóstico en dos pasos en nuestro país.

4.7. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento de la diabetes mellitus gestacional tiene como objetivo reducir la hiperglucemia y, a su vez, reducir el riesgo de las complicaciones perinatales, la macrosomía, la distocia de hombros, la hipoglucemia neonatal o la necesidad de una cesárea, entre otras. (36)

Es importante el control glucémico en la etapa preconcepcional y de embriogénesis, logrando un control glucémico con cifras menores de 6% de HbA1c y disminuir la hipoglucemia para disminuir la probabilidad de malformaciones. (12)

4.7.1. TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Las intervenciones en el estilo de vida son la estrategia terapéutica principal para las pacientes con diabetes mellitus gestacional, (22) seguidas de tratamiento farmacológico, si no se alcanzan los objetivos glucémicos.

Intervenciones en el estilo de vida:

El cambio en el estilo de vida es un componente esencial del manejo de la diabetes mellitus gestacional y puede ser suficiente para el tratamiento de muchas mujeres. (37)

Las intervenciones incluidas son: terapia dietética y control de peso, actividad física y autocontrol de los niveles de glucosa en sangre, principalmente.

Terapia farmacológica:

El tratamiento farmacológico debe considerarse cuando no se logra un control adecuado de la glucosa tras la dieta y el ejercicio. (14) Se ha demostrado que el tratamiento de la DMG con estilo de vida e insulina mejora los resultados perinatales.

La insulina es el agente de primera línea recomendado para el tratamiento de la DMG.

Algunos ensayos clínicos aleatorizados apoyan la eficacia limitada de la metformina y la gliburida; sin embargo, no se recomiendan como primera línea de tratamiento para la DMG porque se sabe que atraviesan la placenta y faltan datos sobre su teratogenia. (37)

Se recomienda iniciar con la dosis mínima de insulina e incrementarla de manera progresiva según los autocontroles glucémicos. (12)

4.7.2. CONTROL POSPARTO

La sensibilidad a la insulina se incrementa en el periodo posparto inmediato y, normalmente, regresa a la normalidad en una a dos semanas, por lo que debe suspenderse la administración de insulina tras este periodo en pacientes con diabetes mellitus gestacional. (12)

Se recomendarán hábitos de vida saludables para prevenir la progresión de DMG a DMT2, debida a su gran asociación. Además, se procederá a la reclasificación metabólica de la diabetes gestacional. Para ello, a partir de las 6-8 semanas tras el parto y/o una vez finalizada la lactancia, se llevará a cabo un TTOG con sobrecarga de 75 gramos. (8) Los resultados se valorarán según los criterios del Comité de Expertos de la ADA (28) para pacientes no embarazadas.

A su vez, se recomienda seguimiento metabólico cada 1-3 años dependiendo de otros factores de riesgo. (8)

4.7.3. PREVENCIÓN

Es conocida la relación entre obesidad y mayor riesgo de DMG, por lo tanto, es evidente que una intervención conductual en forma de modificación dietética y ejercicio puede reducir el riesgo de DMG o, al menos, disminuir las comorbilidades gestacionales relacionadas con la obesidad. (9) Es importante en su prevención la adherencia a estilos de vida saludable, como actividad física, dieta sana y otros como, por ejemplo, no fumar.

5. JUSTIFICACIÓN

Se han evaluado muchos métodos diferentes para la detección de DMG en el embarazo temprano, que habitualmente son utilizados en diagnóstico y/o seguimiento de otros tipos de diabetes. Existen marcadores glucémicos directos como glucosa plasmática o TTOG, métodos indirectos como la hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c), también llamada glicada, o la fructosamina y marcadores bioquímicos más recientes. (13)

Debido a la gran prevalencia e importancia de esta enfermedad, me planteo si pudiera existir unas pruebas de cribado más rápidas y efectivas, con menos costes tanto económicos como laborales para el sistema y para las embarazadas, pues esperar 1 hora en caso de cribado, o 3 horas en el caso del diagnóstico, impide a la mujer ir a trabajar esa mañana y al sistema mayores tiempos de espera, además de los efectos adversos que puede producir la prueba como vómitos o náuseas, y mareos, principalmente.

Comparándolo con los criterios de diagnóstico y cribado de la Diabetes Mellitus, o con criterios de cribado y diagnósticos en animales, me planteo si la hemoglobina glucosilada pudiese servirnos como cribado de la diabetes gestacional.

La HbA1c, sirve como indicador del control de la glucosa en la sangre en los 3-4 meses anteriores, puede ser una vía para la identificación temprana de mujeres con riesgo de DMG. Sin embargo, aunque la HbA1c se usa actualmente entre las mujeres de alto riesgo en la primera visita prenatal para identificar a las mujeres con diabetes tipo 2 manifiesta, actualmente no se usa para detectar la DMG. (34) Este marcador, la HbA1c, tiene una estabilidad robusta a temperatura ambiente y se puede realizar en muestras de sangre capilar sin ayuno. (35)

Buscando información sobre este tema, encuentro pocos datos sobre la misma. Casi todos los estudios sólo hablan de los criterios de cribado nombrados anteriormente ya protocolizados, sin plantear diferencias con otros posibles métodos.

En un estudio suizo, recientemente publicado en noviembre de 2018, por Evelyn A.Huhn *et al.* se concluye que los niveles de hemoglobina glicada entre 5'7 y 6'4% podrían identificar pacientes con elevado riesgo de desarrollar DMG. (13)

Otro estudio realizado en Nueva Zelanda indicó que la HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol / mol) es altamente predictiva para la diabetes preexistente y complicaciones gestacionales (38). Además,

otro estudio de Suiza concluyó que todas las mujeres embarazadas y niveles de HbA1c $\geq 6.0\%$ durante el primer trimestre (42 mmol / mol) desarrollaron DMG posteriormente en el embarazo, mientras que aquellas con HbA1c $< 4.5\%$ (26 mmol / mol) no lo hicieron (39).

Arianne N. Sweeting *et al.*, también encontraron que valores de HbA1c por encima de 5.9% estaban relacionados con mayor riesgo de GEG (grande para la edad gestacional), macrosomía, cesárea y desórdenes hipertensivos; por lo tanto, complicaciones de la diabetes mellitus gestacional. (40)

A la inversa, Agarwal *et al.* concluyeron en otro estudio que la HbA1c evaluada entre las 24 y 28 semanas siendo una prueba de detección deficiente para DMG utilizando los criterios de la OMS de 1999 (41).

La incomodidad de las mujeres en una prueba de cribado, los costes en tiempo y efectos secundarios entre los que encontramos mareos, náuseas, vómitos, bajadas de tensión, etc. secundan hallar un método de cribado más eficaz, rápido y menos perjudicial.

Si la hemoglobina glicada nos sirve en la primera visita prenatal para detectar DM no conocida previamente o su estado de control en las conocidas, ¿por qué no utilizarla también como método de screening en DMG, encontrando una sensibilidad y especificidad suficientes que permitiesen obviar la actual prueba de cribado?

Tras esta investigación no hemos encontrado evidencias suficientes que den respuesta a nuestra pregunta en nuestro entorno, y, por ello, nos planteamos realizar este estudio, con el fin de facilitar el cribado de la diabetes gestacional tanto en tiempo como en gasto de personal y pacientes y, en la disminución de los efectos adversos de la prueba.

6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

6.1. HIPÓTESIS

Pregunta: ¿Es igual de efectiva la determinación de hemoglobina glucosilada que el test de O'Sullivan para el cribado de la diabetes gestacional?

Hipótesis: La determinación de la hemoglobina glucosilada nos permite un cribado de las embarazadas que presentan diabetes gestacional con mejor coste-beneficio que el test de O'Sullivan.

6.2. OBJETIVOS

Determinar si la cifra de hemoglobina glucosilada en embarazadas es igual de efectiva que el test de O'Sullivan en cribado de la diabetes gestacional.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. METODOLOGÍA

7.1.1. DISEÑO

Estudio analítico-descriptivo, correlacionando una intervención con la prueba estándar.

7.1.2. POBLACIÓN

Todas las embarazadas a las que se les iba a realizar el test de O'Sullivan en los hospitales colaboradores (Barbastro y Clínico Universitario Lozano Blesa).

Para calcular el tamaño muestral, hemos utilizado la prevalencia de diabetes gestacional, que según GEDE (8), es de un 12% aproximadamente en nuestro entorno. Y, la sensibilidad y especificidad del test de O'Sullivan, que determinadas por Scott *et al.* (16), son del 96%, y 84%, respectivamente.

Con estos valores podemos determinar el total de embarazadas con resultado positivo en el test O'Sullivan.

	Enfermas	Sanas	TOTAL
Test positivo	1152	1408	2560
Test negativo	48	7392	7440
TOTAL	1200	8800	10000

Tabla 1: Estimación de los resultados de la prueba de cribado de DMG según datos. (8, 16)

Una vez obtenido el total de positivos, podemos estimar que un 25'6% de las mujeres embarazadas darían positivo en el test O'Sullivan.

Con este porcentaje, calculamos el tamaño muestral con un nivel de confianza o seguridad del 95% y una precisión del 8%.

$$n = (2^2 \times p \times q) / d^2 = (4 \times 0'256 \times 0'744) / 0'08^2$$

$$n=119'8$$

Por lo tanto, analizaremos a un total aproximado de 120 embarazadas aproximadamente.

7.1.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterio de inclusión: Mujer embarazada a la que se le realizó el cribado universal de diabetes gestacional en los centros colaboradores durante el periodo de obtención de datos independientemente de la edad gestacional y habiendo firmado el consentimiento informado previamente a la extracción sanguínea. (**Anexo 5**)

Criterio de exclusión: Diagnóstico previo de diabetes o prueba de cribado positiva en el primer trimestre; y, negación de la paciente a participar en el estudio.

7.1.4. MÉTODO DE MUESTREO

De conveniencia. Todas las embarazadas a las que se les realizaba el test de O'Sullivan, tanto en primer como en segundo trimestre, en ambos centros colaboradores durante el periodo de recogida de datos, y que habían aceptado el consentimiento.

El periodo de recogida de datos duró desde la aprobación del CEICA (18 marzo del 2019) hasta que alcanzó el tamaño muestral establecido, 4 semanas después.

En el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa se recogieron datos de 50 pacientes; mientras que, en el Hospital de Barbastro, de 73.

7.1.5. VARIABLES

Variables principales:

- Test de O'Sullivan: medida en glucemia (mg/dl)
- HbAc1: medida en % de hemoglobina glucosilada en sangre.

Variables secundarias:

- Edad de la embarazada: medido en años
- Nº de embarazos previos
- Nº de partos previos
- Obesidad: determinada como IMC > 30 kg/m²
- Antecedentes personales de DMG en anterior embarazo (sí/no)
- TTOG y diagnóstico de diabetes (sí/no) en el caso de realizarse
- País de origen

7.1.6. PROCEDIMIENTO

La captación se realizó en el momento en el que se realizaba la prueba de cribado actual.

Se determinó la HbA1c a la embarazada en el mismo momento que se realizaba el Test de O'Sullivan, obteniendo un tubo extra de sangre (con aditivo, denominado tubo EDTA) que nos sirve para determinar la hemoglobina glicada. Está demostrada la transferibilidad de datos entre los equipos de ambos hospitales, lo que nos permite analizar los datos en conjunto.

Ese valor es el que correlacionamos con los resultados del test de O'Sullivan.

7.1.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Los datos obtenidos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS-15.

En una primera parte se realiza un estudio descriptivo de la muestra de las diferentes variables.

Posteriormente, realizamos un análisis bivariable, entre las diferentes variables, todas con distribución normal determinada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Cuando comparamos dos variables cualitativas utilizamos el test Chi-cuadrado, con una cuantitativa y una cualitativa dicotómica, la prueba T de Student de comparación de medias; y, finalmente, realizamos la correlación de Pearson para las variables principales (HbA1c y test de O'Sullivan).

7.2. CRONOGRAMA O DIAGRAMA DE GANTE

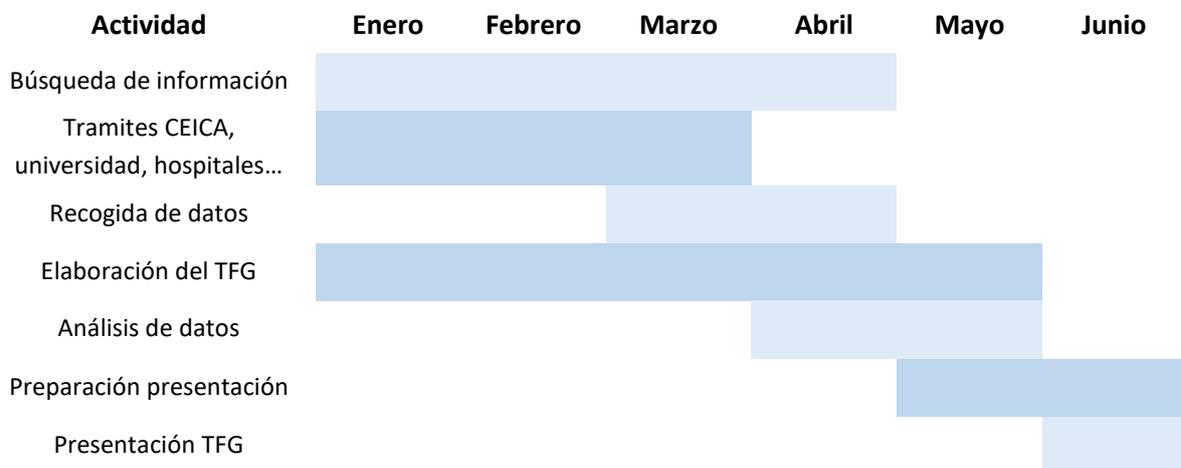


Figura 2: Cronograma del estudio realizando en los meses siguientes del año 2019.

7.3. ASPECTOS ÉTICOS

Este TFG cuenta con la aprobación del CEICA con el Acta N° 05/2019 (**Anexo 6**) y con el consentimiento informado de las pacientes de las que obtenemos los datos.

Del análisis del riesgo/beneficio para nuestras pacientes se concluyó que no suponía ningún riesgo extra, pues ya se iban a someter a la extracción de sangre para sus pruebas de cribado, y sólo se extrajo un tubo extra de muestra sanguínea para la obtención de nuestros datos. Por otro lado, tampoco reciben beneficio, ni terapéutico ni retribución económica, pues sus datos solo han sido utilizados para la realización de esta investigación.

Los datos personales necesarios para el análisis se anonimizaron y han sido tratados según la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal. Se informó adecuadamente a la participante de los datos que se recogieron, los fines para los que se iban a utilizar los datos, las personas que iban a tener acceso a ellos, las medidas de seguridad que se iban a adoptar y los derechos de acceso, modificación, oposición, cancelación, portabilidad y limitación.

Se codificó la información, de forma que no se incluyan datos identificativos de la participante en la base de datos del estudio y nadie salvo el equipo investigador puede acceder a la identidad de la participante.

7.4. APLICABILIDAD

Muchas embarazadas se quejan de las pruebas actuales pues pueden producir mareos, náuseas o vómitos, entre otras. La prueba que proponemos es una prueba menos costosa en tiempo tanto para el Salud como para las embarazadas (pues se necesita una primera extracción y unas posteriores para los métodos actuales) y con menos efectos adversos.

8. RESULTADOS

8.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

(Anexo 7)

	BARBASTRO		HCU ZARAGOZA		TOTAL	
Total embarazadas	73		50		123	
Finalización gestación	71		49		120	
O'Sullivan +	18	24'65%	13	26%	31	25'20%
Diabetes gestacional	4	5'63%	3	6'12%	7	5'83%
% Diabéticas con O'Sullivan positivo	22'22%		23'07%		22'58%	
Primigestas	34	46'6%	18	36%	52	42'3%

Tabla 2: Datos descriptivos del estudio.

La incidencia en porcentajes de diabetes gestacional la realizamos teniendo en cuenta las embarazadas que llegaron a finalizar la gestación en nuestro estudio, sin contar las 3 pérdidas del mismo. En el resto de las variables sí se tienen en cuenta, pues su abandono tardío sólo afecta el diagnóstico de diabetes.

Pasamos en una primera fase a un análisis descriptivo con el resto de las variables:

		BARBASTRO		ZARAGOZA		TODAS	
		n	%	n	%	N	%
Antecedentes de DMG	- ¹	34	46'6%	18	36%	52	42'3%
	NO	36	49'3%	32	64%	68	55'3%
	SÍ	3	4'1%	-	0%	3	2'4%
Obesidad (IMC > 30)	NO	66	90'4%	42	84%	108	87'8%
	SÍ	7	9'6%	8	16%	15	12'2%

Tabla 3: Análisis descriptivo de las variables cualitativas.

¹ Consideramos antecedentes de DMG nulos a aquellas mujeres primigestas.

Con respecto al país de origen encontramos una mayoría española, con un 63% en el área del Hospital de Barbastro, 52% en el área del Hospital Clínico de Zaragoza, lo que se traduce en un 58'5% de la totalidad de nuestra muestra.

Los siguientes países con mayor frecuencia son: Rumanía (7'3% del total), Marruecos (6'5% del total) y Argelia (3'3% del total). (**Anexo 7**)

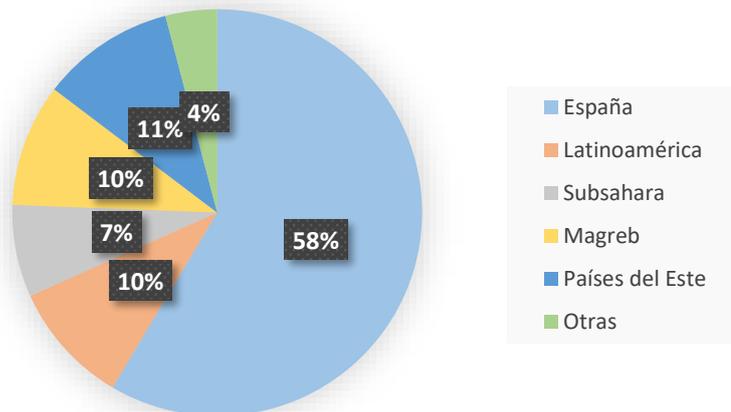


Figura 3: Gráfico circular sobre Procedencia de las embarazadas del estudio.

Para las variables cuantitativas, antes de comenzar con su análisis, debemos comprobar su normalidad con la Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Con el resultado de distribución normal en el caso de las variables: HbA1c, valor del Test de O'Sullivan y edad de la embarazada (para Barbastro, Zaragoza y el total). Mientras que distribución no normal ($p > 0'05$) para nº de embarazos previos y nº de partos previos.

	BARBASTRO		ZARAGOZA		TODAS	
	Media	D.Típica	Media	D.Típica	Media	D.Típica
HbA1c %	5'0452	0'26825	5'042	0'2963	5'044	0'2788
Test O'Sullivan	115'84	32'352	119'82	27'774	117'46	30'518
Edad embarazada	30'93	5'279	32'96	5'684	31'76	5'508
	Mediana	R.interc	Mediana	R.interc	Mediana	R.interc
Embarazos previos	1	2	1	2	1	2
Nº partos previos	1	1	1	2	1	1

Tabla 4: Análisis descriptivo de las variables cuantitativas.

Los valores medidos con el SPSS-15 son “Media” y “Desviación Típica” para las variables con distribución normal, y “Mediana” y “Rango intercuartílico” para aquellas que no tienen normalidad.

Finalmente, además de conocer la media de edad de todas las embarazadas, pareció interesante la media de las madres primerizas que, lógicamente, disminuye levemente con respecto a la total. En Barbastro disminuye hasta una media de 28'36 años, mientras que en Zaragoza de 30'75 años. La media de edad de nuestras embarazadas primigestas es de 29'21 (con una desviación típica de 5'630).

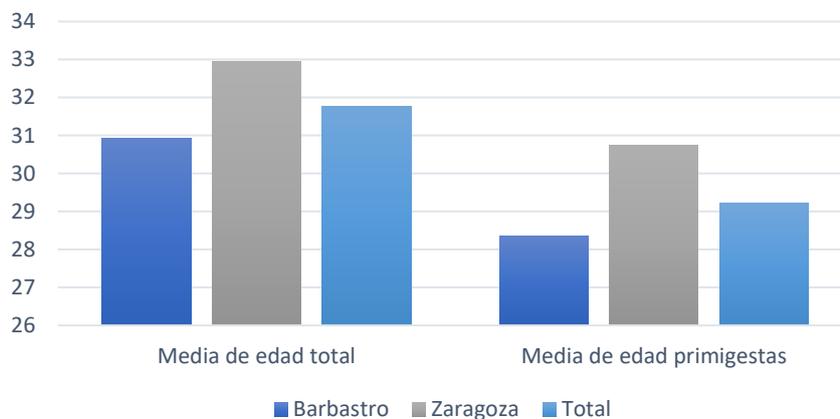


Figura 4: Gráfico diferencias de media de edad entre las muestras.

8.2. ANÁLISIS BIVARIANTE Y DE CORRELACIÓN

(Anexo 8)

En este apartado se ha realizado un análisis entre diferentes variantes, dependiendo del tipo de las mismas. Todas las variables poseen una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov, por lo que los test utilizados para el análisis son paramétricos.

Relación del diagnóstico de DMG con diferentes variables:

Para relacionar la DMG con la **obesidad** utilizamos la prueba de Chi-cuadrado, que resultó significativa ($p=0'012$), con un riesgo relativo (RR) de 5'250 de las obesas con respecto a las no obesas. Sin embargo, la prevalencia es muy baja, con un número superior de diagnosticadas obtendríamos una mayor objetividad de la muestra.

Resultados similares se obtienen al relacionarlo con el **antecedente de DMG**, con significación estadística ($p=0'040$) y un RR de 6'5 de las que sí tenían antecedentes de DMG con respecto a las que no.

Al relacionar el diagnóstico de DMG con la **HbA1c** debemos utilizar la prueba de T de Student, pues relacionamos una variable cualitativa dicotómica (Diagnóstico de DMG) con una cuantitativa (HbA1c). La comparación de medias es estadísticamente significativa ($p=0'001$), con un 5'366% de HbA1c de media en las diagnosticadas de DMG, frente a un 5'018% en las no diagnosticadas.

Finalmente, comparamos el diagnóstico de DMG con el **test de O'Sullivan**, utilizando de nuevo la prueba T para la igualdad de medias. Como la $p<0'05$ ($p=0'000$), también podemos asumir las diferencias del resultado de O'Sullivan como significativas. 156'57 de glucosa sanguínea en las diabéticas gestacionales frente a 113'88 de media en el resto.

Relación de obesidad con diferentes variables:

Para analizar la relación entre obesidad y **test de O'Sullivan** se realizó un análisis bivalente (T para la igualdad de medias), cuyo resultado es estadísticamente significativo ($p=0'000$). Con una diferencia de medias de 141'60 en el test de cribado para las pacientes obesas, frente a un 112'77 en aquellas no obesas.

Para poder obtener el RR de ambas variables, se convirtió la variable cuantitativa que era el test de O'Sullivan (con su valor de glucosa sanguínea) en una variable cualitativa dicotómica como aquellas con el test positivo frente a aquellas con el cribado negativo.

De esta forma se obtuvo un riesgo relativo de 4'929 de obesidad y O'Sullivan positivo, que resulta estadísticamente significativo (con un Chi-cuadrado previo y $p=0'000$).

Al comparar la obesidad con la **HbA1c**, mediante la prueba de T de Student, también sale significación ($p=0'019$), con un 5'196% de HbA1c para las obesas, frente a un 5'016 en las no obesas.

Correlación HbA1c con O'Sullivan:

Para correlacionar ambas variables cuantitativas, tras haber comprobado su normalidad previamente, utilizamos el test de Pearson.

Este mismo nos muestra una correlación estadísticamente significativa ($p=0'000$) y una correlación lineal de 0'4 entre ambas variables, que se traduce en una correlación moderada.

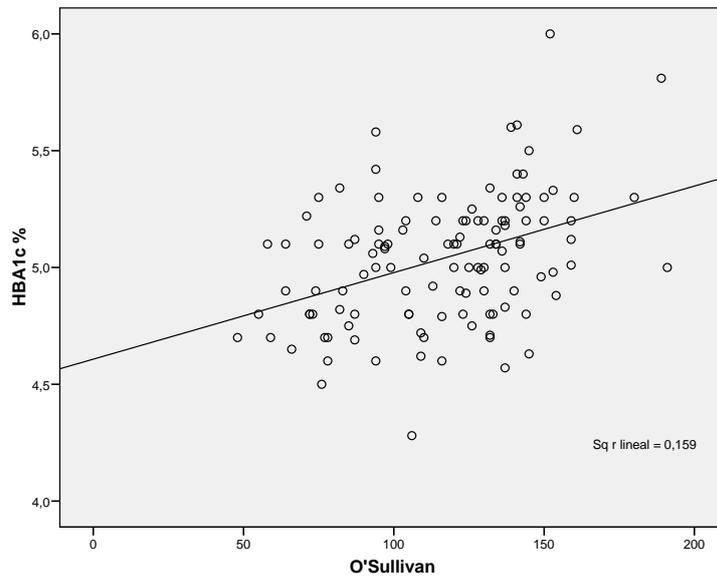


Figura 5: Correlación lineal HbA1c y O'Sullivan

8.3. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE HBA1C

(Anexo 9)

El análisis de nuestro test lo hemos realizado con 4 puntos de corte diferentes, pues la bibliografía ya referenciada no determina ninguno en concreto.

En un primer momento, el corte de la muestra lo he realizado en un 4'9% de HbA1c, por lo tanto:

	DMG	No	Total
+	6	71	77
-	1	42	43
TOTAL	7	113	120

Tabla 5: Tabla de contingencia con punto de corte en 4'9%

De este modo obtenemos los siguientes datos:

Sensibilidad = 0'8571 → 85'71%

Valor predictivo positivo = 0'0779 → 7'79%

Especificidad = 0'3716 → 37'13%

Valor predictivo negativo = 0'9767 → 97'67%

La sensibilidad nos dice el porcentaje de las embarazadas diabéticas que ha detectado nuestra prueba con respecto al total de las enfermas, y resulta un porcentaje aceptable. Mientras que el porcentaje de la especificidad es más bajo y equivale a las mujeres que han obtenido un resultado negativo en nuestro test del total de sanas. Ambos valores son característicos del test, no se modifican con la prevalencia.

Mientras que el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) dependen de la prevalencia de la enfermedad. Al aumentar la prevalencia, aumenta el VPP y disminuye el VPN; mientras que al disminuir la prevalencia ocurre lo contrario.

Sin embargo, si situamos el corte en 5% de HbA1c:

	DMG	No	Total
+	6	58	64
-	1	55	56
TOTAL	7	113	120

Tabla 6: Tabla de contingencia con punto de corte en 5%

Sensibilidad = 0'8571 → 85'71%

Valor predictivo positivo = 0'0937 → 9'37%

Especificidad = 0'4867 → 48'67%

Valor predictivo negativo = 0'9821 → 98'21%

La sensibilidad se mantiene, pero conseguimos aumentar la especificidad de nuestro test, por lo que, en nuestra muestra, el corte en 5% tiene mejor sensibilidad y especificidad que en 4'9% de HbA1c.

Como ha habido mejoría, seguimos aumentando el punto de corte hasta que los resultados empeoren, y se determinará el punto de corte previo al empeoramiento como el mejor de nuestro estudio.

Por lo tanto, situando el punto de corte en 5'1% de HbA1c:

	DMG	No	Total
+	6	45	51
-	1	68	69
TOTAL	7	113	120

Tabla 7: Tabla de contingencia con punto de corte en 5'1%

Sensibilidad = 0'8571 → 85'71%

Valor predictivo positivo = 0'1176 → 11'76%

Especificidad = 0'6017 → 60'17%

Valor predictivo negativo = 0'9855 → 98'55%

De este modo determinamos que un punto de corte de 5'1% de HbA1c es, hasta el momento, el mejor punto de corte con mayores porcentajes tanto en sensibilidad, como especificidad y ambos valores predictivos.

Paralelamente al paso anterior, puesto que 5'1% es mejor que 5%, nos disponemos a realizar el punto de corte en 5'2% de HbA1c:

	DMG	No	Total
+	3	26	29
-	4	87	91
TOTAL	7	113	120

Tabla 8: Tabla de contingencia con punto de corte en 5'2%

Sensibilidad = 0'4285 → 42'85%

Valor predictivo positivo = 0'1034 → 10'34%

Especificidad = 0'7699 → 76'99%

Valor predictivo negativo = 0'9560 → 95'60%

En este caso la sensibilidad disminuye notablemente hasta casi la mitad, aunque la especificidad aumenta debido al aumento de los verdaderos negativos.

Tras el empeoramiento de los resultados con este corte, podemos concluir que 5'1% es el mejor punto de corte para nuestra muestra.

9. DISCUSIÓN

En nuestro análisis la correlación medida con el coeficiente de Karl-Pearson, que describe una relación lineal entre dos variables cuantitativas, ha resultado significativa, con un valor de 0'4, lo que se traduce en una correlación moderada entre la hemoglobina glicada y el test de O'Sullivan.

Tras una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos y fuentes informativas como PubMed, Scielo, Cochrane y Trip, entre otros, no se han encontrado publicaciones con un estudio de correlación entre ambas variables.

En nuestra muestra encontramos una incidencia de 5'83% de embarazadas con DMG; mientras que según GEDE (8) es de aproximadamente un 12% en España.

Puede haber menor porcentaje de casos de diabetes gestacional en nuestra muestra, entre otras cosas, debido a la exclusión de 3 pacientes con O'Sullivan positivo por 3 abortos, y si finalmente hubiesen resultado diabéticas al final de la gestación, en caso de no haberse finalizado, podría haber subido nuestra incidencia hasta 8'33%.

La estimación a nivel mundial es, aproximadamente, entre un 7-10% (1), lo que se acercaría más a nuestro estudio. Pero, en general, hay un amplio intervalo de prevalencias en diferentes poblaciones que puede variar sustancialmente en dependencia de factores genéticos, ambientales y falta de unificación de los criterios diagnósticos. (11, 12)

Esto nos produce una diferencia de prevalencias importante dependiendo de etnias y países. Por ejemplo, existe un 10'9% en mujeres filipinas, mientras que en afroamericanas disminuye hasta un 4'4%. (16, 17). Debemos tener en cuenta, además, que entre nuestras embarazadas existe un amplio repertorio de países de procedencia (Marruecos, Rumanía, Argelia...) que también pueden alterar la incidencia.

En nuestro estudio, 3 pacientes realizaron una interrupción voluntaria del embarazo (IVE), lo que significa un 2'27% de la muestra inicial. En Aragón, la tasa de abortividad en mujeres (que corresponde al número de IVEs por cada 1.000 mujeres en edad fértil) es de 9'1 por cada 1000 mujeres (42). Estos datos son difíciles de comparar pues no conocemos el motivo de las mujeres de nuestro estudio y la tasa aumenta considerablemente con la existencia de factores de riesgo.

En cuanto a la positividad del test de O'Sullivan, es de un 25'6% en la población (16), muy cercana a la encontrada en nuestro estudio, 25'2%; de las cuales, sólo un 22'58% han resultado diagnosticadas, finalmente, de DMG (un 5'83 % del total).

Llama la atención el elevado número de inmigrantes en nuestra muestra, con mayor porcentaje en el área de Zaragoza (48%) que en el área barbastrense (37%), quizás debido, entre otros factores, a la mayor oportunidad laboral en la capital.

La población inmigrante femenina global representa un 13'77% de la población femenina en España, en cambio, representan un mayor porcentaje en cuanto a la gestación, aumentando la tasa de embarazos del país contribuyendo a un menor envejecimiento de la población. Las principales nacionalidades son Rumanía en primer lugar, seguida de Marruecos, y, por detrás, Ecuador y Colombia. (43) En nuestro estudio encontramos también mayor porcentaje en mujeres de nacionalidad rumana, seguida de las marroquíes. Sin embargo, el tercer lugar lo ocupan las procedentes de Argelia.

También es notable la diferencia de edad entre ambas poblaciones, una media de 30'93 en el sector de Barbastro, frente a 32'96 en Zaragoza. Según el Instituto Nacional de Estadística, la media de edad en la provincia de Zaragoza fue de 32'43 en el 2017 (sólo dispone datos, actualmente, hasta ese año), y de la provincia de Huesca, de 32'24; ambos cercanos a los obtenidos en nuestro estudio. En tanto en nuestro estudio como los datos aportados por el INE, hay una media de edad inferior en la provincia de Huesca (a la que pertenece Barbastro).

En cuanto a las primigestas el porcentaje de las mismas alcanza el 42'3% de la totalidad de nuestra muestra. La población del sector de Barbastro disminuye su media hasta 28'36 años, y la muestra del Hospital Clínico Universitario es de 30'71. Mientras que el INE determinó 31'1 años de media en la provincia oscense; y, un poco más elevado, como en nuestra muestra, en la provincia de Zaragoza con 31'38 años de media.

Referente a la obesidad (IMC >30), hay una importante diferencia entre ambas muestras. Con un porcentaje notablemente superior en la capital aragonesa, de un 16%, con respecto al 9'6% del sector de Barbastro. Aranceta-Bartrina *et al.* en su estudio ENPE (44), determinan una prevalencia de obesidad en mujeres de un 20'5% (IC95%, 18'5-22'5%), lo que está por encima de nuestra muestra. Sin embargo, nuestra muestra son mujeres en edad fértil, mientras que el estudio está realizado en pacientes entre 25-64, con aumento de la prevalencia de la misma con la edad, lo que puede explicar nuestro menor porcentaje.

Con respecto al análisis bivalente y de correlación, hemos encontrado significación estadística en todas ellas, aunque correlación moderada entre nuestras variables principales.

Existen muchos estudios que determinan aumento de incidencia del diagnóstico de DMG tanto en obesas como en antecedentes de diabetes gestacional, pues ambos son factores de riesgo.

Padayachee, en su estudio realizado en 2015, (14) encuentra un aumento del riesgo de entre 43 y 74% en pacientes obesas frente a las no obesas. En nuestro estudio, el riesgo relativo es de 5'25 (IC95% 1'3-21'2).

El resultado del O'Sullivan significativo, con una media de 156'57 en diabéticas frente a un 113'88 en mujeres sin DMG, era previsible pues es la prueba *standard*. Sin embargo, la HbA1c también tiene significación con respecto al diagnóstico, apoyando el objetivo de nuestro estudio.

Al comparar la obesidad con nuestras variables glucémicas, tanto O'Sullivan como HbA1c, también sale significación con medias más elevadas para ambas en las mujeres obesas. Ya analizados en infinidad de estudios, igual que también aumentan otros factores de riesgo cardiovascular. (9, 13, 45)

Por lo que concierne al objetivo principal del estudio, nuestra correlación entre las variables principales, HbA1c y O'Sullivan ha resultado ser de un 0'4 con significación estadística. La correlación de Pearson nos describe que existe una leve correlación lineal, aunque en estudios posteriores se podrían determinar otro tipo de correlaciones.

Es posible que la incidencia de la DMG por debajo de la establecida en la literatura pueda alterar la correlación de este estudio. Por ello, sería conveniente realizar otro estudio con un mayor tamaño muestral para intentar aumentar la correlación de las variables.

Finalmente, hemos determinado cuatro puntos de corte en la hemoglobina glicada (4'9, 5, 5'1 y 5'2%) para determinar el valor de la misma como test de cribado. Con la sensibilidad y la especificidad podemos ver la aplicabilidad del estudio.

Poniendo el corte en 4'9% de HbA1c encontramos una sensibilidad de 85'71% (probabilidad que una embarazada con DMG tenga el test positivo), con una baja especificidad de 37'13% (probabilidad que una mujer sana tenga el test negativo), y un elevadísimo valor predictivo negativo de 97'67% (son las verdaderas negativas, mujeres sanas, entre las que el test ha

detectado como negativas). El valor predictivo positivo, en cambio, es bajo (7'79%) debido a un gran número de falsos positivos.

Sin embargo, si ponemos el corte en 5% de HbA1c, encontramos la misma sensibilidad, 85'71%, (pues seguimos teniendo el mismo número de diagnosticadas con positivo en el test) y una especificidad mayor (48'67%), ya que tenemos más verdaderos negativos. También son mayores el VPP, con 9'37% y el VPN, con 98'21%.

Aumentando el punto de corte a 5'1% de HbA1c, la sensibilidad se mantiene estable, y conseguimos aumentar la especificidad hasta un 60'17%, pues seguimos teniendo más verdaderos negativos. Además, también aumentan levemente los valores predictivos, tanto positivo (11'76%) como negativo (98'55%).

Como ha habido mejoría aumentando el punto de corte de 5% a 5'1%, intentamos determinando el corte en 5'2%. Lo que se traduce en una disminución de la sensibilidad a casi la mitad, 42'85% y pequeño aumento de la especificidad (76'99%). Tanto VPP como VPN disminuyen.

De esta manera, concluimos que el mejor punto de corte para nuestro estudio es de 5'1%. Si utilizáramos este test con ese corte en nuestra muestra como primer test de cribado, hubiésemos ahorrado el test de O'Sullivan a 68 mujeres (56'66% del total de la muestra), pero nos hubiésemos dejado sin diagnosticar 1 mujer (0'83%, es decir, 1 de cada 120).

Lowe *et al.* (30) encontraron que la medición de la hemoglobina glicada entre las semanas 24 y 32 de gestación podía predecir la macrosomía con una Odds Ratio de 1'93 en mujeres con HbA1c mayor que 5'8% frente a aquellas con una HbA1c menor que 4'5%. Otro estudio mostraba que mujeres con HbA1c >5'3% experimentaban más complicaciones durante el embarazo. (46)

Por otro lado, un estudio retrospectivo exponía que valores de HbA1c < 4'8% mostraban una sensibilidad adecuada (85%), con una baja especificidad (31'8%), similar a la resultante en nuestro corte en 4'9%. Pero, cuando el corte se determinaba en 5'5%, presentaba una adecuada especificidad (95'7%) pero baja sensibilidad (14'8%). (47)

Nuestros resultados no son lo suficientemente concluyentes debido al limitado tamaño muestral y escaso número de diagnosticadas, para poder determinar un punto de corte más preciso y una correlación mayor, sería necesario continuar el estudio en un futuro con un número mayor de embarazadas.

9.1. DEBILIDADES Y FORTALEZAS

La principal debilidad de este trabajo está relacionada con una limitada validez externa, con dificultad de extrapolarlo a la población general debido al bajo número de embarazadas, y la menor incidencia de DMG con respecto a la existente en nuestro medio según la GEDE. (8) Sólo tenemos 7 diabéticas en el grupo, por lo que es difícil encontrar diferencias importantes o correlación fuerte con tan pocos diagnósticos de DMG.

El estudio se ha realizado en dos sectores, por lo que no podemos hablar de los resultados en la provincia, ni en la comunidad; sólo en las áreas de ambos sectores.

El estudio sólo ha durado los meses de preparación del TFG, por lo que muchas mujeres, aunque ya estén diagnosticadas de DMG no han llegado a dar a luz ni hemos realizado el seguimiento para ver si posteriormente era DM tipo 2, por ejemplo, o si en otras no diagnosticadas aparecían signos de DMG como la macrosomía fetal.

Finalmente, el análisis estadístico es el realizado por la estudiante, lo que presenta las limitaciones de conocimiento en estadística a los obtenidos durante la carrera y el curso de SPSS que podrían haber sido mejorados por un experto en análisis de datos.

En cuanto a las fortalezas, se ha realizado un análisis descriptivo con un tamaño muestral que en muchos casos se asemejaba a los valores de estudios publicados en revistas de impacto y con una muestra mayor.

Los análisis bivariantes han salido estadísticamente significativos permitiéndonos analizar y discutir cuestiones importantes con respecto a la DMG y a nuestra población.

La correlación también resulta de significación estadística, aunque no sea una correlación fuerte, lo que puede dar pie a futuros estudios con mejor metodología y mayor tamaño muestral.

Se han seguido los pasos éticos necesarios, con la aprobación del CEICA y el consentimiento informado de las pacientes.

Aunque el estudio tenga limitaciones de validez externa, puede servir de base para futuros estudios o continuación del mismo.

10. CONCLUSIONES

- Existe correlación entre la hemoglobina glicada y el test de O'Sullivan en mujeres embarazadas en nuestra muestra, aunque es una correlación lineal moderada (0'4).
- Con un punto de corte de 5'1% en la HbA1c, obtenemos un 85'71% de sensibilidad, un 60'17% de especificidad y un elevado valor predictivo negativo (98'55%) en nuestra muestra.
- 1 de cada 4 embarazadas (25'20%) tiene el O'Sullivan positivo, y debe realizarse el test de tolerancia oral a la glucosa con sobrecarga de 100 gramos de glucosa, y sólo el 22'58% de ellas tiene diabetes.
- Hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre la DMG y la obesidad (IMC>30) y los antecedentes de DMG, así como con la HbA1c y el test de O'Sullivan.
- Son necesarios más estudios teniendo en cuenta nuestros resultados antes de poder utilizar HbA1c como método de cribado.

11. APORTACIÓN PERSONAL

Este trabajo me ha permitido acercarme a la investigación desde un punto de vista práctico, y no sólo el teórico aprendido previamente en la universidad.

Gracias a su realización he podido aprender las dificultades y gratificaciones que encontramos en un proceso de investigación. Comenzando por el proceso de búsqueda bibliográfica, y aceptación del trabajo por el Comité de Ética e Investigación de Aragón (que costó más de lo que me hubiese gustado), seguido de la interacción con las pacientes participantes en el estudio y del resto de procesos de investigación como la recogida de datos, análisis de los mismos con el SPSS y desarrollo de los datos obtenidos.

Para poder hacer el trabajo he necesitado desenterrar conocimientos casi olvidados de primero de carrera de estadística, desempolvar los libros y recordar todo el proceso de análisis.

Con respecto a nuestro estudio, he estado presente en la determinación del test de cribado, y, me ha sorprendido la cantidad de embarazadas que se marean o vomitan con el test de tolerancia oral a la glucosa, tanto de 50 gramos de glucosa como de 100 g. Lo que aumentó mi afán por obtener datos concluyentes, de cara a una mejora en ese aspecto.

Para concluir, me siento orgullosa de realizar una investigación con resultados positivos, y que, desde mi punto de vista, puede ser fruto de futuros estudios para mejorar el cribado y diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Ramezani Tehrani F. The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: A systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2019 Feb 1 [citado a 2019 Feb 22];11(1):11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30733833>
2. Raman P, Shepherd E, Dowswell T, Middleton P, Crowther CA. Different methods and settings for glucose monitoring for gestational diabetes during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Oct 29 [citado a 2019 Feb 22];(10). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011069.pub2>
3. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in diabetes - 2019. *Diabetes Care*. 2019;
4. Tieu J, McPhee AJ, Crowther CA, Middleton P, Shepherd E. Screening for gestational diabetes mellitus based on different risk profiles and settings for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Aug 3 [citado a 2019 Feb 22];(8). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007222.pub4>
5. Li KT, Naik S, Alexander M, Mathad JS. Screening and diagnosis of gestational diabetes in India: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* [Internet]. 2018 Jun [citado a 2019 Feb 22];55(6):613–25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29582160>
6. Martis R, Crowther CA, Shepherd E, Alsweiler J, Downie MR, Brown J. Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Aug 14 [citado a 2019 Feb 22];(8). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012327.pub2>
7. Chamberlain C, Yore D, Li H, Williams E, Oldenburg B, Oats J, et al. Diabetes in pregnancy among indigenous women in Australia, Canada, New Zealand, and the United States: A method for systematic review of studies with different designs. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;
8. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Asistencia a la gestante con diabetes. Guía de práctica clínica actualizada en 2014. *Av en Diabetol* [Internet]. 2015 Mar 1 [citado a 2019 Feb 22];31(2):45–59. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134323014001525>
9. Mirghani Dirar A, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes*. 2017;
10. Rico Sánchez R, Juárez Lira A, Sánchez Perales M, Muñoz Alonso L del R. Nivel de conocimientos, Estilos de Vida y Control Glicémico en Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. *Ene* [Internet]. 2018 [citado a 2019 Feb 22];12(1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2018000100006&lang=pt
11. Dainelli L, Prieto-Patron A, Silva-Zolezzi I, Sosa-Rubi SG, Sosa SEY, Reyes-Muñoz E, et al. Screening and management of gestational diabetes in Mexico: Results from a survey of multilocation, multi-health care institution practitioners. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2018;
12. Medina-Pérez EA, Sánchez-Reyes A, Hernández-Peredo AR, Martínez-López MA, Jiménez-Flores CN, Serrano-Ortiz I, et al. Diabetes gestacional. Diagnóstico y

- tratamiento en el primer nivel de atención. *Med Interna Mex.* 2017;
13. Huhn EA, Rossi SW, Hoesli I, Göbl CS. Controversies in Screening and Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in Early and Late Pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018 [citado a 2019 Feb 23];9:696. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30538674>
 14. Padayachee C. Exercise guidelines for gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015;
 15. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: A public health perspective. *Diabetes Care.* 2007;
 16. Balaji V, Balaji M, Anjalakshi C, Cynthia A, Arthi T, Seshiah V. Inadequacy of fasting plasma glucose to diagnose gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;
 17. Tan PC, Ling LP, Omar SZ. Screening for gestational diabetes at antenatal booking in a Malaysian university hospital: The role of risk factors and threshold value for the 50-g glucose challenge test. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2007;
 18. Ferber KM, Keller E, Albert ED, Ziegler AG. Predictive value of human leukocyte antigen class II typing for the development of islet autoantibodies and insulin-dependent diabetes postpartum in women with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;
 19. Han S, Middleton P, Crowther CA. Exercise for pregnant women for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Jul 11 [citado a 2019 Feb 23];(7). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009021.pub2>
 20. Bodeñ R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Kieler H. Antipsychotics during pregnancy: Relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;
 21. Tieu J, Shepherd E, Middleton P, Crowther CA. Dietary advice interventions in pregnancy for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Jan 3 [citado a 2019 Feb 23];(1). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006674.pub3>
 22. Brown J, Alwan NA, West J, Brown S, McKinlay CJ, Farrar D, et al. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 May 4 [citado a 2019 Feb 26];(5). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011970.pub2>
 23. Ruiz-Hoyos BM, Londoño-Franco ÁL, Ramírez-Aristizábal RA. Prevalencia de Diabetes Mellitus Gestacional por curva de tolerancia a la glucosa en semanas 24 a 28. Cohorte prospectiva en Armenia Colombia, 2015-2016. *Rev Colomb Obstet Ginecol* [Internet]. 2018 Jun 29 [citado a 2019 Feb 26];69(2):108. Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/3056>
 24. Esther Amaefule C, Sasitharan A, Kalra P, Rogozinska E, Thangaratinam S. The accuracy of HbA1c in detecting gestational diabetes in pregnancy [Internet]. *Prospero.* 2018 [citado a 2019 Feb 26]. Disponible en: http://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42018080538
 25. Eades CE, Styles M, Leese GP, Cheyne H, Evans JMM. Progression from gestational diabetes to type 2 diabetes in one region of Scotland: An observational follow-up study.

- BMC Pregnancy Childbirth. 2015;
26. Gupta Y, Kalra B, Baruah MP, Singla R, Kalra S. Updated guidelines on screening for gestational diabetes. *International Journal of Women's Health*. 2015.
 27. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964;
 28. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;
 29. Metzger BE. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010.
 30. LP L, BE M, AR D, Lowe J, DR M, TR L, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;
 31. WHO Guideline Development Group. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. World Health Organization. 2013.
 32. Saglam B, Uysal S, Sozdinler S, Dogan OE, Onvural B. Diagnostic value of glycemic markers HbA1c, 1,5-anhydroglucitol and glycated albumin in evaluating gestational diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2017;
 33. Ahmed Z, Saravanan P, Sukumar N, Fang Q. Assessing the role of HbA1c for the early prediction of gestational diabetes: a systematic review [Internet]. *Prospero*. 2018 [citado a 2019 Feb 26]. Disponible en: http://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42018099124
 34. Hinkle SN, Tsai MY, Rawal S, Albert PS, Zhang C. HbA1c Measured in the First Trimester of Pregnancy and the Association with Gestational Diabetes. *Sci Rep*. 2018;
 35. Lim WY, Ma S, Heng D, Tai ES, Khoo CM, Loh TP. Screening for diabetes with HbA1c: Test performance of HbA1c compared to fasting plasma glucose among Chinese, Malay and Indian community residents in Singapore. *Sci Rep*. 2018;
 36. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, et al. Treatments for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017.
 37. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standard medical care in diabetes - 2019. *J Clin Appl Res Educ*. 2019;
 38. Hughes RCE, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2014;
 39. Amylidi S, Mosimann B, Stettler C, Fiedler GM, Surbek D, Raio L. First-trimester glycosylated hemoglobin in women at high risk for gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;
 40. Sweeting AN, Ross GP, Hyett J, Molyneaux L, Tan K, Constantino M, et al. Baseline HbA1c to identify high-risk gestational diabetes: Utility in early vs standard gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;
 41. Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J, Koster G. Gestational diabetes: A reappraisal of HBA1c as a screening test. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;

42. Gobierno de Aragón. Interrupción Voluntaria del embarazo. Aragón. Año 2016 [Internet]. [citado a 2019 May 22]. Disponible en: www.aragon.es/vigilanciaepidemiologica
43. Organización Internacional para las Migraciones (IOM), Gobierno de España, Ministerio de Empleo y Seguridad Social. Estudio sobre la situación laboral de la mujer inmigrante en España [Internet]. [citado a 2019 May 22]. Disponible en: https://www.comillas.edu/images/OBIMID/Estudio_Sobre_la_Situación_Laboral_de_la_Mujer_Inmigrante._OIM_2015_1.pdf
44. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25–64 años) 2014–2015: estudio ENPE. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2016 Jun 1 [citado a 2019 May 22];69(6):579–87. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893216001068>
45. González Martín C, Fernández Riejos P, Arrobas Velilla T, Barco Sánchez A, Fabiani Romero F. Sobrecarga oral de glucosa e identificación de pacientes con riesgo cardiovascular. *Clínica e Investig en Arterioscler* [Internet]. 2012 May 1 [citado a 2019 May 22];24(3):141–6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0214916812000289>
46. Paramasivam SS, Chinna K, Singh AKK, Ratnasingam J, Ibrahim L, Lim LL, et al. Continuous glucose monitoring results in lower HbA1c in Malaysian women with insulin-treated gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2018;
47. Wu K, Cheng Y, Li T, Ma Z, Liu J, Zhang Q, et al. The utility of HbA1c combined with haematocrit for early screening of gestational diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;

13. ANEXOS

ANEXO 1. DIAGNÓSTICO DE DIABETES (26)

Los puntos de corte para las pruebas, recomendados para detectar la diabetes en el embarazo temprano son:

- Glucosa en ayunas: ≥ 126 mg / dL (7.0 mmol / L)
- Glucosa plasmática aleatoria: ≥ 200 mg / dL (11.1 mmol / L)
- HbA1c: $\geq 6.5\%$ (47 mmol / mol)

ANEXO 2. PRUEBA DE O'SULLIVAN (8)

Determinación de glucemia en plasma venoso, una hora después de la ingesta de 50 g de glucosa, en cualquier momento del día e independientemente de la ingesta previa de alimentos.

Se acepta como resultado positivo:

- Una cifra de glucemia ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L).

ANEXO 3. Un paso vs Dos pasos (3)

Estrategia de un paso:

La paciente ingiere 75 g de glucosa y se realizan mediciones plasmáticas de glucosa tras 1 hora y, posteriormente a las 2 horas de la ingesta. Esta prueba se realiza a las 24-28 semanas de gestación en mujeres no diagnosticadas previamente de diabetes.

La prueba debe realizarse por la mañana tras al menos 8 horas de ayunas. El diagnóstico de DMG se realiza cuando al menos 1 valor de glucosa plasmática es igual o superior a:

- Basal: 92 mg/dL (5.1 mmol/L)
- 1 h: 180 mg/dL (10.0 mmol/L)
- 2 h: 153 mg/dL (8.5 mmol/L)

Estrategia de dos pasos:

Paso 1 (Prueba de O'Sullivan): La paciente ingiere 50 g de glucosa y se realizan mediciones plasmáticas de glucosa tras 1 hora. Se realiza entre las semanas 24 y 28 de gestación en mujeres no diagnosticadas previamente de diabetes.

Si esta primera prueba es positiva se continúa con el siguiente paso.

Paso 2 (Test de tolerancia oral a la glucosa): La paciente ingiere 100 g de glucosa y se realizan mediciones plasmáticas de glucosa tras 1 hora, 2 y 3 horas.

Los valores de ambos pasos están explicados con más detalle en sus respectivos anexos (2 y 4).

ANEXO 4. SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA EN GESTANTES (8)

Los tres días anteriores a su realización se recomienda a la embarazada la ingesta de una dieta que no sea restrictiva en carbohidratos o por lo menos con un aporte diario de carbohidratos superior a 150 g.

El día de la prueba y tras ayuno previo de 8 a 14 horas, se extraerá sangre y acto seguido se administrarán por vía oral 100 g de glucosa en un vehículo acuoso de 300 ml en el transcurso de cinco minutos. Posteriormente la mujer deberá permanecer sentada y sin fumar y se tomarán muestras de sangre venosa tras 1, 2 y 3 horas.

Se considerará diagnóstico de DMG el hallazgo de dos o más puntos \geq a los siguientes valores:

- Basal: 105 mg/dL (5,8 mmol/L)
- Una hora: 190 mg/dL (10,6 mmol/L)
- Dos horas: 165 mg/dL (9,2 mmol/L)
- Tres horas: 145 mg/dL (8,1 mmol/L)

ANEXO 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, he sido informada sobre el estudio "Cribado de la diabetes gestacional: O'Sullivan vs HbAc1".

He podido hacer preguntas sobre el estudio y recibido suficiente información sobre el mismo. He sido informada por María Lalueza Cosculluela.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo no participar sin que suponga modificación del trato recibido por el Salud.

Presto mi consentimiento para participar en este estudio y para el acceso y utilización de los datos necesarios. Los datos serán anonimizados conforme la ley vigente.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: Sí No

En caso afirmativo correo electrónico al que desea que se envíe:

Fecha: He explicado la naturaleza y propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del participante:

Firma del investigador:

ANEXO 6. APROBACIÓN CEICA



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI19/082

13 de marzo de 2019

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 13/03/2019, Acta Nº 05/2019 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Diagnóstico y cribado de la diabetes gestacional: SOG vs Hb Glicada.

Alumna: María Lalueza Cosculluela

Directoras: Rosa Magallón Botaya y Purificación Mateo Alcalá

Versión protocolo: V 1.2 de 04/03/2019

Versión documento de información y consentimiento. V 1.2 de 04/03/2019

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la correcta obtención del consentimiento informado, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del proyecto.

Lo que firmo en Zaragoza
GONZALEZ
HINJOS MARIA
- DNI
03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ
HINJOS MARIA - DNI
03857456B
Fecha: 2019.03.18
13:21:30 +01'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO 7. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

		FRECUENCIA	% VÁLIDO	% ACUMULADO
Antecedentes de DMG	-	52	42'3%	42'3%
	NO	68	55'3%	97'6%
	SÍ	3	2'4%	100%
Obesidad	NO	108	87'8%	87'8%
	SÍ	15	12'2%	100%
Sobrecarga de 100 g de glucosa	-	3	2'4%	2'4%
	NO	92	74'8%	77'2%
	SÍ	28	22'8%	100%
Dx DMG en este embarazo	-	3	2'4%	2'4%
	NO	113	91'9%	94'3%
	SÍ	7	5'7%	100%

	FRECUENCIA	% VÁLIDO	% ACUMULADO
España	72	58'5%	58'5%
Argelia	4	3'3%	61'8%
Marruecos	8	6'5%	68'3%
Rumanía	9	7'3%	75'6%
Otras*	30	24'4%	100%

En el término "Otras" incluimos diferentes países con una frecuencia menor de 4 mujeres por cada uno de ellos, que son: China, Colombia, Honduras, Bulgaria, Costa de Marfil, Francia, Ghana, Honduras, Malí, Nicaragua, Nigeria, Perú, Gambia, Italia, Senegal, Siria, Polonia, y dos embarazadas de origen desconocido.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv.típica
HbA1c %	4'3	6'0	5'044	0'2788
Test O'Sullivan	48	191	117'46	30'518
Edad embarazada	18	45	31'76	5'508

	Mínimo	Máximo	Mediana	R.intercuartílico
Nº embarazos previos	0	8	1	2
Nº partos previos	0	3	1	1

ANEXO 8. ANÁLISIS BIVARIANTE

DX DE DMG

- Con obesidad:

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,263(b)	1	,012		
Corrección por continuidad(a)	3,663	1	,056		
Razón de verosimilitudes	4,367	1	,037		
Estadístico exacto de Fisher				,041	,041

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Superior	Inferior
Razón de las ventajas para Obesidad (SÍ / NO)	6,313	1,259	31,648
Para la cohorte Dx Diabetes en este embarazo = SÍ	5,250	1,300	21,200
Para la cohorte Dx Diabetes en este embarazo = NO	,832	,644	1,074
N de casos válidos	120		

- Con antecedentes de DMG:

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Superior	Inferior
Razón de las ventajas para Ant. DMG (SÍ / NO)	9,250	,732	116,951
Para la cohorte Dx Diabetes en este embarazo = SÍ	6,500	1,096	38,544
Para la cohorte Dx Diabetes en este embarazo = NO	,703	,315	1,566
N de casos válidos	120		

- Con HbA1c:

Dx Diabetes en este embarazo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
HbA1c % SÍ	7	5,366	,3944	,1491
NO	113	5,018	,2588	,0243

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	df	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Superior	Inferior
HbA1c % Se han asumido varianzas iguales	2,679	,104	3,335	118	,001	,3473	,1041	,1411	,5535
No se han asumido varianzas iguales			2,300	6,324	,059	,3473	,1510	-,0177	,7123

- Con O'Sullivan:

Dx Diabetes en este embarazo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
O'Sullivan SÍ	7	156,57	15,967	6,035
NO	113	113,88	28,927	2,721

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Superior	Inferior
O'Sullivan. Se han asumido varianzas iguales	5,262	,024	3,857	118	,000	42,686	11,066	20,773	64,600	
No se han asumido varianzas iguales			6,448	8,669	,000	42,686	6,620	27,623	57,750	

OBESIDAD

- Con O'Sullivan:

	Obesidad	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
O'Sullivan	SÍ	15	141,60	26,543	6,853
	NO	105	112,77	28,838	2,814

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Superior	Inferior
O'Sullivan. Se han asumido varianzas iguales	,830	,364	3,655	118	,000	28,829	7,888	13,209	44,448	
No se han asumido varianzas iguales			3,891	19,047	,001	28,829	7,409	13,324	44,333	

- Con O'Sullivan positivo (como variable cualitativa):

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,884(b)	1	,000		
Corrección por continuidad(a)	10,648	1	,001		
Razón de verosimilitudes	10,900	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				,001	,001

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Superior	Inferior
Razón de las ventajas para Curva 100g (SÍ / NO)	6,789	2,158	21,363
Para la cohorte Obesidad = SÍ	4,929	1,921	12,647
Para la cohorte Obesidad = NO	,726	,559	,942
N de casos válidos	120		

- Con HbA1c:

Obesidad	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
HbA1c % SÍ	15	5,196	,2385	,0616
NO	105	5,016	,2775	,0271

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	df	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Superior	Inferior
HbA1c % Se han asumido varianzas iguales	,735	,393	2,384	118	,019	,1798	,0754	,0305	,3291
No se han asumido varianzas iguales			2,673	19,843	,015	,1798	,0673	,0394	,3202

CORRELACIÓN: HbA1c con O'Sullivan

		HbA1c %	O'Sullivan
HbA1c %	Correlación de Pearson	1	,399(**)
	Sig. (bilateral)		,000
	N	120	120
O'Sullivan	Correlación de Pearson	,399(**)	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	120	120

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

ANEXO 9. TABLAS CONTINGENCIA Y ESTUDIO DEL TEST

Corte en 4'9:

	Dx de DMG:		
	Sí	No	Total
+	6	71	77
-	1	42	43
Total	7	113	120

S=	0,85714286	85,7142857	VPP=	0,07792208	7,79220779
E=	0,37168142	37,1681416	VPN=	0,97674419	97,6744186

Corte en 5:

	Dx de DMG:		
	Sí	No	Total
+	6	58	64
-	1	55	56
Total	7	113	120

S=	0,85714286	85,7142857	VPP=	0,09375	9,375
E=	0,48672566	48,6725664	VPN=	0,98214286	98,2142857

Corte en 5'1:

	Dx de DMG:		
	Sí	No	Total
+	6	45	51
-	1	68	69
Total	7	113	120

S=	0,85714286	85,7142857	VPP=	0,11764706	11,7647059
E=	0,60176991	60,1769912	VPN=	0,98550725	98,5507246

Corte en 5'2:

	Dx de DMG:		
	Sí	No	Total
+	3	26	29
-	4	87	91
Total	7	113	120

S=	0,42857143	42,8571429	VPP=	0,10344828	10,3448276
----	------------	------------	------	------------	------------