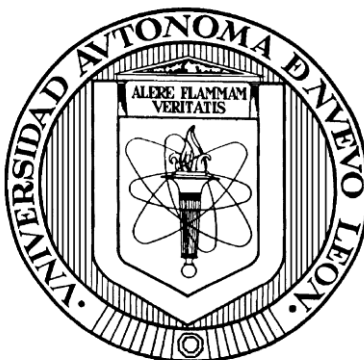


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



**EFICACIA DE LA ACARBOSA CONTRA LA INSULINA EN EL
TRATAMIENTO DE LA DIABETES GESTACIONAL**

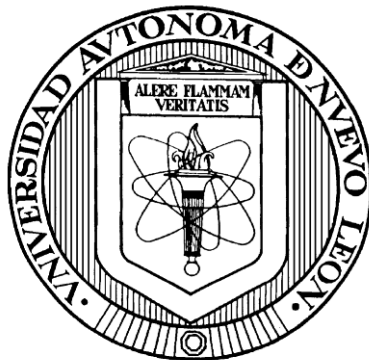
POR

JOSÉ ALBERTO VILLARREAL RODRÍGUEZ

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

MAYO, 2019

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”



**EFICACIA DE LA ACARBOSA CONTRA LA INSULINA EN EL
TRATAMIENTO DE LA DIABETES GESTACIONAL**

POR

JOSÉ ALBERTO VILLARREAL RODRÍGUEZ

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO
DE DOCTOR EN MEDICINA**

MAYO, 2019

**EFICACIA DE LA ACARBOSA CONTRA LA INSULINA EN EL
TRATAMIENTO DE LA DIABETES GESTACIONAL**

APROBACIÓN DE TESIS

Dr. med. Oscar de la Garza Castro
Director de la tesis

Dr. med. Donato Saldívar Rodríguez

Dr. med. Abel Guzmán López

Dr. med. Luis Humberto Sordia Hernández

Dr. med Carlos Alberto Montero Cantú

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, deseo expresar mi agradecimiento al director de esta tesis doctoral, así como al resto de los miembros de la comisión de tesis, por la dedicación y apoyo que han brindado a este trabajo, por el respeto a mis sugerencias e ideas y por la dirección y el rigor que han facilitado a las mismas. Gracias por la confianza ofrecida desde el inicio de este proyecto.

Gracias a mi universidad, mi alma mater, por haber permitido formarme en ella. Y a todas las personas que fueron partícipes de este proceso, ya sea de manera directa o indirecta. A todos mis maestros que vieron en mi la capacidad de desarrollarme profesionalmente confiando en mi progreso, ofreciendo lo mejor de si mismos siempre con la disposición de compartir sus conocimientos, los cuales me han hecho crecer como un mejor profesionalista.

Gracias infinitas a mis padres que fueron mis mayores promotores durante toda mi vida formándome como ser humano, pilar fundamental para seguir y culminar el camino trazado. Agradezco a Dios por ser mi guía en el transcurso de mi vida, brindandome paciencia y sabiduría para terminar con éxito las metas propuestas.

Dedico con mucho amor este proyecto a mis hijos, que han sido por siempre el motor más fuerte para seguir adelante, alentándome a darlo todo para ser cada día mejor, estando seguro que con ello, se educa y predica con el ejemplo.

Y principalmente, gracias a mi esposa por entenderme en todo, gracias a ella porque en todo momento ha sido un apoyo incondicional en mi vida desde el inicio de nuestra historia. Siempre ha sido la mayor motivación en mi vida encaminada al éxito, fue el ingrediente perfecto para con su inteligencia y experiencia poder lograr alcanzar esta dichosa y muy merecida victoria en la vida, el poder haber culminado esta tesis con éxito, y poder disfrutar del privilegio de ser agradecido con esa persona que se preocupó por mi en todo momento y que siempre quiso lo mejor para mi porvenir.

Este es un momento muy especial que espero, perdure en el tiempo, no solo en la mente de las personas a quienes agradecí, sino también en la de aquellas personas que directa o indirectamente han sido cómplices de lo que ahora soy. A todos ellos, les agradezco profundamente.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN.	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.	30
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.	31
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS.	32
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	37
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN.	43
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN.	48

Capítulo IX	
9. ANEXOS.....	50
Capítulo X	
10. BIBLIOGRAFIA.....	52
Capítulo XI	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	59

TABLAS

Tabla 1. Análisis descriptivo de los valores de CRG y CTG..... 40

Tabla 2. Análisis de las variables cuantitativas sobre el producto..... 42

FIGURAS

Figura 1. Factores de riesgo para DG.....	5
Figura 2. Complicaciones materno-fetales asociadas con DG.....	6
Figura 3. Prevalencia porcentual de factores de riesgo para DG en el grupo de estudio.....	38

ABREVIATURAS

DG Diabetes gestacional

IMC Índice de masa corporal

IRS Receptor de insulina

PPRA Receptor activado por el peroxisoma proliferador

TNF Factor de necrosis tumoral

ACOG Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología

ADA Asociación Americana de Diabetes

OMS Organización Mundial de la Salud

IGF Factor de crecimiento tipo insulina

FDA Food and Drug Administration

CUCI Colitis ulcerosa crónica inespecífica

CRG Carga rápida de glucosa

CTG Curva de tolerancia a la glucosa

NDDG National Diabetes Data Group

CAPITULO I

RESUMEN

Introducción: La diabetes gestacional (DG) es una de las complicaciones médicas más comunes del embarazo y puede aumentar la incidencia de enfermedades como preclamsia, macrosomía y nacimiento por cesárea, entre otras complicaciones. La terapia con insulina ha sido el principal manejo en aquellas pacientes en quienes ha fallado el tratamiento con dieta. El tratamiento a base de insulina incluye la necesidad de múltiples inyecciones, monitoreo intensivo de glucosa sérica, riesgo de hipoglucemia y angustia emocional. Diversas alternativas al tratamiento con insulina han sido estudiadas y la experiencia previa con acarbosa es limitada.

Objetivo: Demostrar si la acarbosa puede ser utilizada como tratamiento en pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional que no han sido controladas con dieta.

Material y métodos: Estudio experimental, longitudinal, comparativo, prospectivo, no ciego, donde se incluyeron 96 pacientes con diagnóstico de DG en las cuales no fue efectiva la terapia con dieta. Fueron divididas en 2 grupos: grupo control tratado con insulina y grupo de estudio tratado con acarbosa. Se consideraron como criterios de éxito niveles de glucosa preprandiales <95mg/dl y 2hrs postprandiales <120mg/dl.

Resultados: Un total de 104 pacientes fueron aleatorizados, (acarbosea n= 40). Dos pacientes del grupo de acarbosea y seis del grupo de insulina retiraron su consentimiento antes de cualquier intervención del estudio debido a preferencias personales. En el grupo de acarbosea, 27/38 sujetos (71%) lograron y mantuvieron objetivos glucémicos hasta el nacimiento, mientras que 11/38 (29%) recibieron terapia de rescate con insulina y suspendieron el fármaco de estudio. No se encontraron diferencias en el peso al nacer, edad gestacional al nacimiento o puntuación Apgar. Tres pacientes en el grupo de acarbosea y 5 en el grupo de insulina presentaron complicaciones perinatales.

Conclusión: En este estudio, se presenta la acarbosea como alternativa segura y eficaz al tratamiento con insulina. La terapia con insulina se evitó en más del 60% de los pacientes con DG que fracasaron a la terapia nutricional. Se necesitan estudios con un mayor tamaño muestral y seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: diabetes gestacional; tratamiento de insulina; acarbosea, resultados del embarazo.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

La diabetes gestacional (DG) es el trastorno en el metabolismo de los carbohidratos que se reconoce o inicia en una mujer previamente sana quien durante el embarazo desarrolla hiperglucemia, la cual desaparece después del parto. Las alteraciones en la tolerancia a la glucosa durante el embarazo es la mejor prueba disponible como factor predictivo para el desarrollo de diabetes, sobre todo en pacientes genéticamente propensas (1). Éste trastorno sigue siendo un tema controvertido en obstetricia. Existe una amplia gama de opiniones en cuanto a su detección y hay discrepancias acerca del tratamiento (2).

Se desconoce la frecuencia de la diabetes gestacional. Los datos porcentuales son muy variables y dependen mucho de las características de la población estudiada, así como de los criterios utilizados para establecer el diagnóstico. Se ha visto que el origen étnico y la edad son dos factores importantes. Los estudios de diversos grupos étnicos han informado una frecuencia de 0.4% en razas caucásicas, 1.5% en raza negra, 3.5 a 7.3% en asiáticas y hasta 16% en nativas americanas. En nuestro medio se menciona una frecuencia que varía entre el 4 y 11% de la población obstétrica, aunque depende de la acuciosidad con que se busque en consulta prenatal.

Respecto a la edad de la madre, se ha señalado que la incidencia es de 0.4 a 0.5 en menores de 25 años y de 4.3 a 5.5% en mayores de esa edad (2).

Los estudios de seguimiento han demostrado que 30 a 50% de estas mujeres desarrollará diabetes tipo 2 en los 10 años posteriores al evento obstétrico, además, 70% de las pacientes con DG repiten el trastorno en el siguiente embarazo (1).

GENERALIDADES

En la segunda mitad de la gestación se requiere un estado fisiológico de resistencia a la insulina para dirigir los nutrientes almacenados en la madre hacia la unidad feto-placentaria y dar un crecimiento adecuado al feto; sin embargo, cuando las mujeres desarrollan diabetes gestacional, la resistencia a la insulina es más acentuada, lo cual modifica el medio intrauterino y causa crecimiento acelerado del feto, con riesgo elevado de macrosomía. Existen varios factores que se consideran de riesgo para éste trastorno (figura 1) entre los que destacan mayor edad materna, familiares de primer grado con diabetes y mayor índice de masa corporal pregestacional.

Figura 1. Factores de riesgo para diabetes gestacional

- Edad mayor de 25 o 30 años
- IMC > 25 kg/m²SC
- Antecedentes de hijos macrosómicos
- Diabetes mellitus en familiares de primer grado
- Antecedentes de intolerancia a la glucosa
- Glucosuria
- Ganancia de más de 20 kg de peso en la actual gestación
- Antecedentes de problemas obstétricos serios
- Peso bajo del feto al nacimiento (<10 percentil) para la edad gestacional
- Peso alto del feto al nacer (>90 percentil)
- Origen étnico de alto riesgo para obesidad o diabetes mellitus

Medicina Interna de México Volumen 24, Núm. 2, marzo-abril, 2008

Antes de la introducción de la insulina en 1922 los índices de mortalidad materna eran cercanos al 30%, y la mortalidad neonatal era mayor al 90%. La insulina redujo de manera importante la mortalidad materna; no obstante, en comparación con embarazadas no diabéticas, la mortalidad perinatal continúa siendo hasta cinco veces más alta y en la diabetes pregestacional las malformaciones congénitas de los fetos son hasta 10 veces más frecuentes.

Los datos disponibles en la bibliografía muestran un aumento lineal en el índice de complicaciones en el feto conforme se eleva la cifra de la glucosa en la sangre materna: índices de mortalidad del feto de 4% cuando la glucosa es menor de 100 mg y hasta de 24% cuando la cifra excede 150 mg (2). Las complicaciones materno-fetales descritas se encuentran resumidas en la figura 2.

Figura 2. Complicaciones materno-fetales asociadas con Diabetes Gestacional.

<i>Feto</i>	<i>Madre</i>
Macrosomía	Preeclampsia
Muerte intrauterina	Eclampsia
Asfixia neonatal	Polihidramnios
Distocia de hombro y lesión nerviosa	Desgarros perineales
Hipoglucemia	Mayor número de cesáreas
Hipocalcemia	Riesgo de padecer diabetes mellitus 2
Ictericia	Parto prematuro
SIRPA. Taquipnea transitoria	
Cardiomiopatía (hipertrofia septal)	
Eritrocitosis	
Trombosis, sobre todo de la vena renal	
Como adultos: obesidad, diabetes mellitus, alteraciones neuropsicológicas	

Medicina Interna de México Volumen 24, Núm. 2, marzo-abril, 2008

Los hijos de mujeres con diabetes pregestacional tienen alto riesgo (6 a 8%) de sufrir malformaciones estructurales congénitas en su mayoría del sistema nervioso central, el corazón, el sistema urogenital y el tubo gastrointestinal, lo que se debe a que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia en el feto pueden ser teratogénicas, ya que existe una fuerte asociación entre un pobre control glucémico en el periodo periconcepcional y el riesgo de tales malformaciones.

FISIOPATOLOGIA

Aún se desconoce la patogénesis de la DG; sin embargo, se admite que los cambios en la acción de la insulina condicionan la adaptación del metabolismo materno para favorecer la disposición de los nutrientes que requiere el feto para su desarrollo. De esta forma se establece un estado de resistencia a la insulina que genera mayor producción de insulina a fin de compensar dicha resistencia, siempre que exista suficiente reserva funcional pancreática (3).

Los cambios en la acción de la insulina durante el embarazo se inician desde las 12 semanas de gestación, cuando se presenta aumento de la sensibilidad a la insulina y declinando para la semana 15. A las 28 semanas de gestación se aumenta la resistencia a la insulina para finalmente mejorar después del alumbramiento. Estos cambios pueden contribuir a la presentación de hipoglucemia durante el primer trimestre del embarazo, aumento de los requerimientos de insulina al final del embarazo y suspensión de insulina en el posparto.

Las causas de disfunción de las células beta pancreáticas que llevan a la insuficiencia insulínica en la diabetes gestacional no están enteramente definidas. Se han identificado tres categorías generales: 1) disfunción autoinmune de células beta, 2) anormalidades genéticas altamente penetrantes que llevan al deterioro de la secreción insulínica, y 3) disfunción de las células beta asociada a una resistencia insulínica crónica (4).

Se ha evidenciado que los defectos en las células beta pancreáticas son crónicos más que de inicio agudo durante la DG. Estudios recientes revelan que estos defectos están presentes antes y después del embarazo y están acompañados por un incremento en la concentración plasmática de glucosa. Esta hipótesis sugiere que al diagnosticar la DG, se incluye algunas mujeres con intolerancia a la glucosa preexistente que es manifestada durante el embarazo al realizarse las pruebas de tamizaje de rutina.

La mayoría de las mujeres con DG eventualmente desarrollan diabetes después del embarazo. Reportes publicados indican un incremento prácticamente lineal en la incidencia acumulativa de diabetes durante los primeros 10 años después del embarazo. El riesgo es similar entre todos los grupos étnicos con diabetes gestacional. Dos estudios reportan que nuevos casos de diabetes siguen apareciendo 1 o 2 décadas después de la diabetes gestacional (3).

Para fines de estudio, los factores que provocan la diabetes gestacional se clasifican en extrapancreáticos e intrapancreáticos (3).

Factores Intrapancreáticos

Periodo de lactación

Recientemente se reportó que el consumo de ciertos nutrientes en la edad temprana como causa de lesión para las células beta de los islotes pancreáticos; esto, a su vez, deja alteraciones en la respuesta y secreción de la insulina ante estados de mayor demanda, como el embarazo.

El inicio del proceso de lactación con leche de vaca en edad temprana puede desencadenar el proceso de lesión a los islotes; al parecer las proteínas de dicha leche tienen algún determinante inmunogénico, mismo que puede relacionarse con el corto tiempo de alimentación con leche humana, aunque estudios prospectivos en niños genéticamente seleccionados no han demostrado esta relación. Asimismo, los alimentos que contienen gluten (cereales y grano) desencadenan la autoinmunidad y destrucción de los islotes pancreáticos, sobre todo cuando se consumen antes de los seis meses de edad. Al parecer, el tiempo de exposición al consumo de gluten, lo mismo que la cantidad, son los factores que más influyen, aunque esto no es concluyente. El mecanismo por el que se desencadena el trastorno endocrino-autoinmunitario implica la respuesta inmunitaria aberrante a los antígenos del cereal, en individuos susceptibles con sistema inmunológico intestinal inmaduro (5, 6).

Actividad viral

Existen otras lesiones de los islotes pancreáticos que influyen predominantemente en el ambiente donde se desarrolla el feto. Estudios retrospectivos sugieren que las enfermedades virales pueden afectar el desarrollo de los islotes, aunque hasta ahora sólo la rubéola congénita se relaciona con el daño de los mismos. Algunas vacunas que se aplican durante la niñez están implicadas en la actual epidemia del trastorno en el metabolismo de los carbohidratos (7, 8).

El grado de lesión de las células beta pancreáticas, cuando la mujer se ha visto expuesta a alguno de estos factores lesivos, puede originar variación en la secreción de insulina y resultar insuficiente en los casos de sobrecarga metabólica, como en el embarazo.

Efecto celular de la insulina

Las señales de insulina incluyen la activación de múltiples vías de comunicación intracelular, por lo que una alteración en cualquiera de las proteínas implicadas en dichas señales puede conducir a un trastorno en el metabolismo de la glucosa. Esto ha impedido encontrar el nivel fisiopatológico como causa de diabetes gestacional y se hace evidente por los trastornos metabólicos descritos en las diferentes concentraciones moleculares estudiadas, desde el receptor hasta el ingreso de la glucosa a la célula (9-10).

Dichas concentraciones favorecen el metabolismo de la glucosa en la acción de la insulina, regulación del transporte de iones y aminoácidos, metabolismo de lípidos, síntesis de glucógeno, transcripción genética, síntesis y degradación de proteínas, formación de ARNm, así como síntesis de ADN. Para ello, la insulina se une al receptor de insulina en la subunidad alfa extracelular e inicia el cambio conformacional que moviliza al ATP hacia la subunidad beta intracelular. La unión del ATP en el aminoácido lisina activa la autofosforilación del receptor e induce la actividad cinasa del receptor para formar los sustratos proteínicos intracelulares que darán continuidad a las señales de la insulina. La afectación en la vía de las señales de la insulina puede ser en los sustratos del receptor de insulina (IRS), ya que la falta del IRS-1 condiciona un grave retraso en el crecimiento fetal intrauterino, con resistencia leve a la insulina. La ausencia del IRS-2 se considera causa de resistencia periférica a la insulina, así como trastorno en el crecimiento de las células beta pancreática. Estos hallazgos del IRS-2 muestran la evolución natural de la diabetes tipo 2. En mujeres con ambiente intrauterino adverso puede alterarse la actividad normal de estas señales que se hace manifiesta en la vida adulta. Los cambios en las vías de señales de la insulina son los que regulan el metabolismo materno, el cual se encarga de nutrir al feto durante la vida intrauterina.

Durante el embarazo, la resistencia a la insulina ayuda en la provisión de sustratos de energía al feto, ya que origina concentraciones elevadas de glucosa y ácidos grasos libres. Sin embargo, la misma resistencia produce

aumento en la secreción de insulina materna. Si la respuesta pancreática materna es inadecuada, en condiciones de mayor demanda de producción de insulina materna, puede desencadenarse la diabetes gestacional (11, 12, 13).

Teoría del “ahorro”

La relación entre la acción de la insulina y la diabetes se describe como el “fenotipo del ahorro”, en el que el feto deja de crecer en forma simétrica por la falta de nutrientes y sólo permite el crecimiento y desarrollo de los órganos vitales, lo que en la vida adulta lleva a índices elevados de síndrome metabólico, a la diabetes tipo 2 y diabetes gestacional. Podría decirse que es un aparente trastorno entre el crecimiento fetal y la proporción del crecimiento posterior al nacimiento, el cual se considera el principal factor de predicción de alteración del metabolismo de los carbohidratos en el vida adulta (14).

Se encontraron diversos factores patológicos y no patológicos concomitantes, los cuales influyen en el crecimiento fetal. Algunos pueden modificarse durante el embarazo (pedirle a la paciente que deje de fumar, que no consuma alcohol y que sus alimentos sean adecuados en nutrientes) y otros no (la talla materna y la composición corporal). Se han realizado estudios de madres de estatura baja, en las cuales las circunstancias maternas limitan la función uterina. Esto se convierte en un sistema regulador dominante del crecimiento fetal, como mecanismo protector para que la

madre no desarrolle un producto grande que impida un adecuado parto eutócico. El ambiente intrauterino es el principal factor supresor del crecimiento, mismo que responde a la herencia de los cromosomas paternos para producir productos apropiadamente pequeños, que permitan un parto vaginal. Por ende, las características maternas desempeñan un papel central en la programación fetal de la vida adulta. Si los recién nacidos susceptibles, con escasa grasa corporal, desarrollan excesivo tejido adiposo visceral tendrán índices elevados de trastornos de la susceptibilidad a la insulina en la vida adulta, lo cual se correlaciona inversamente con el peso al nacer. La mujer embarazada con dichos antecedentes en la vida fetal puede tener mayor riesgo de padecer diabetes gestacional (15, 16).

Factores extrapancreáticos

Hormonas durante la gestación

Los cambios en la resistencia a la insulina durante el embarazo se relacionan con la concentración creciente de las hormonas placentarias como el lactógeno placentario, hormona de crecimiento, progesterona, cortisol y prolactina. Estas hormonas desaparecen inmediatamente después del parto. Dichos cambios modifican el ambiente intrauterino y el metabolismo sistémico materno durante el embarazo, ya que pueden causar hipoglucemia en el primer trimestre, aumentar los requerimientos de insulina al final del mismo y, por último, condicionar la necesidad de suspender la insulina en el postparto inmediato (17).

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

Hormonas del tejido adiposo

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

insulina durante el embarazo (3). Otras hormonas que también se producen en el tejido adiposo y que interfieren en la acción de la insulina son: a) la adiponectina, que mejora la sensibilidad a la insulina; b) la resistina, que incrementa esta resistencia. A la resistina recombinante se le atribuye el papel principal en la fisiopatología de la obesidad y la resistencia a la insulina, ya que en estudios experimentales su administración conduce a un estado de hiperglucemia y trastorno en la acción de la insulina. Además, la aplicación de anticuerpos antirresistina mejora el metabolismo de la glucosa. Las concentraciones de resistina aumentan cuando se induce obesidad por aumento en el consumo de alimentos. Los estudios en humanos no han sido concluyentes en relación con la expresión de dicha hormona en el tejido graso de epiplón y el tejido subcutáneo abdominal. La expresión del ARNm de la resistina en la placenta es cuatro veces mayor durante el embarazo a término que al inicio de éste. A pesar de los cambios, la expresión del gen de resistina en el tejido adiposo no cambia significativamente durante el embarazo (18, 19).

En mujeres con diabetes gestacional se observan concentraciones bajas de adiponectina plasmática en comparación con las embarazadas sin resistencia. Esto es independiente de los antecedentes previos de sensibilidad a la insulina y del grado de obesidad de cada mujer, a lo que se le atribuye una proporción del 42% como factor de predicción explicativo de trastorno en la resistencia a la insulina.

ESCRUTINIO Y MONITORIZACIÓN

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomienda que se realice escrutinio para diabetes gestacional a toda mujer embarazada de acuerdo a su historia clínica, factores de riesgo, o prueba de tamizaje de laboratorio. Ellos reconocen que mujeres con bajo riesgo de padecer DG se benefician menos con una prueba de tamizaje de laboratorio; así mismo, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) estipula que a mujeres con bajo riesgo no se les debe de realizar tamizaje con una prueba de glucosa. Ambos consideran a una mujer con bajo riesgo de padecer DG cuando cuenta con los siguientes criterios: 1) edad menor de 25 años, 2) no pertenecer a un grupo étnico con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, 3) índice de masa corporal igual o menor de 25 kg/m², 4) sin historia previa de intolerancia a la glucosa o resultados obstétricos adversos usualmente asociados con diabetes gestacional, y 5) sin antecedentes de diabetes en familiares de primer grado (20, 21).

La mayoría de los autores recomiendan realizar una prueba de tamizaje con 50 gramos de glucosa oral entre las semanas 24 a 28 de la gestación. Una cifra de 140 mg/dl a la hora de la toma identificaría al 80% de las mujeres con DG o bien 130 mg/dl a la hora, que identificaría al 90%. Esta prueba tiene la mayor sensibilidad (79%) y especificidad (87%) de todas las pruebas de tamizaje disponibles. Si el resultado de esta prueba es anormal, se le debe de realizar a la paciente la prueba ideal de diagnóstico, una curva de tolerancia con 100 gramos de glucosa oral y toma a las 3 horas. Se hará el

diagnóstico de diabetes gestacional cuando resulten 2 o más valores anormales en dicha curva de tolerancia. Sin embargo, con esta prueba se obtiene una reproducibilidad sólo en 78% de los casos. Hasta hace poco, los puntos de corte utilizados eran los de la NDDG, pero se han ido remplazando por criterios más sólidos propuestos por Carpenter y Coustan.

Recientemente, una prueba con 75 gramos de glucosa y toma a las 2 horas ha sido recomendada por la ADA y por la Organización Mundial de la Salud (OMS), utilizando los mismos puntos de corte para la hora y las 2 horas de la curva de tolerancia con 100 gramos de glucosa (22).

Jovanovic ha demostrado recientemente en un estudio piloto que la monitorización continua de glucosa es mejor que las determinaciones al azar. Con éste método se mide la glucosa cada 5 minutos, y se realizan 288 determinaciones por día. En total, se realizan un promedio de 750 muestras en 72 horas y de esta manera se trata de establecer la cifra de glucosa normal durante la segunda mitad de la gestación. En mujeres no diabéticas el máximo valor postprandial se obtiene aproximadamente a los 70 minutos, con cifras de glucemia de 110 mg/dl, a diferencia de las mujeres con diabetes gestacional, en quienes la cifra máxima de glucosa postprandial ocurre aproximadamente a los 90 minutos sin variaciones en las tres comidas habituales. Asimismo, con esta técnica se ha demostrado hipoglucemia, la cual es asintomática hasta en 60% de las mujeres tratadas con insulina y en 28% de las tratadas con glibenclamida (23).

TRATAMIENTO

La dieta es el pilar del tratamiento para la diabetes gestacional, sea o no introducida la terapia farmacológica. El objetivo fundamental del tratamiento es mantener la normoglucemia con una dieta adecuada, reduciendo el consumo de carbohidratos a 35-40% de la ingestión calórica total, de preferencia hidratos de carbono con un bajo índice glucémico. La cantidad de ingesta calórica diaria es igual para mujeres con diabetes gestacional y pregestacional, y está calculada en base al índice de masa corporal (IMC) pregestacional (20, 21). En general, para mujeres con peso normal (IMC 20-25) se debe recomendar una ingestión calórica de 30 kcal/kg de peso corporal; para mujeres con sobrepeso u obesas (IMC > 25-34), la ingesta calórica se debe restringir en 30 a 33% o alrededor de 25 kcal/kg; y para mujeres con obesidad mórbida (IMC > 34), las calorías deben restringirse a 20 kcal/kg o menos. El peligro de la restricción calórica muy estricta en la embarazada es el incremento de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos con la subsiguiente producción de cetosis, que puede alterar el desarrollo psicomotor del feto. Por lo anterior, se requiere de una medición diaria matutina de cetonas en orina, y de resultar positiva, se deben confirmar con un examen sanguíneo (24).

El ejercicio físico sistemático y adaptado a la mujer gestante es otro punto importante en el tratamiento de la diabetes ya que puede mejorar los niveles de glucosa postprandial y la sensibilidad a la insulina. Tanto la dieta como el ejercicio deben ser supervisados por personal especializado, tomando en

cuenta los diversos factores que se presentan en la gestación, incluyendo la adaptación cardiopulmonar.

Si con los dos recursos terapéuticos señalados no se obtiene un control adecuado, será necesario administrar insulina. Langer estudió la incidencia de macrosomía, que aumentó con cifras de glucosa arriba de 104 mg/dl. Por el contrario, los fetos pequeños para la edad gestacional aumentaron cuando la glucemia era inferior a 87 mg/dl, lo que indica que el margen terapéutico de la insulina es muy estrecho. Más aún, los estudios de monitorización continua de glucosa mostraron hipoglucemia hasta en 60% de pacientes en tratamiento con insulina, muchas veces asintomática para la madre, pero con diversas repercusiones para el feto (23).

Insulina

La producción de insulina ha progresado desde preparaciones de origen animal hasta insulina humana producida con tecnología de DNA recombinante, hasta los actuales análogos de insulina diseñados principalmente para mejorar las características farmacocinéticas para su administración subcutánea. Cuando se compara la insulina lispro (Humalog) con la insulina humana, se debe considerar su paso transplacentario, su eficacia y el costo-beneficio que brindan. La insulina lispro, insulina aspartat y la insulina humana tienen ciertas diferencias en cuanto a fijación a receptores y en su potencial metabólico y mitogénico.

La glucosa materna cruza libremente la placenta, lo cual no sucede cuando se emplea insulina, a menos que ésta se una a anticuerpos del tipo IgG, que la pueden transportar a través de la placenta. La insulina humana modificada o análogos de insulina, han estado disponibles para su uso clínico desde hace unos 10 años. Sin embargo, se deben señalar ciertas cuestiones al respecto. Las modificaciones en la estructura molecular de esos fetos, en bases teóricas pueden elevar o reducir la fijación al receptor de insulina y al receptor del factor de crecimiento tipo insulina-1 (IGF-1). Esto puede influir en la acción de la misma insulina, en los efectos colaterales potenciales e incluso en la capacidad teratogénica. Por esta razón no han sido autorizadas para su uso clínico por la FDA (Food and Drug Administration) en la diabetes gestacional, no obstante que hay informes de su uso durante el embarazo.

La *insulina lispro* se ha utilizado durante la última década. Tiene un efecto máximo de una hora después de su administración y da mejor control de la glucemia postprandial. Esta molécula tiene cambios de lisina por prolina en la cadena B de la insulina (B-28 y 29). En 1999 se publicó el primer estudio acerca de la inocuidad y eficacia de la insulina lispro; sin embargo, Diamond y Kormas fueron los primeros en cuestionar la inocuidad de este tipo de insulina durante la gestación publicando los datos de dos pacientes que la recibieron durante el embarazo y el parto. Uno de esos embarazos terminó a las 20 semanas de gestación y en el segundo, se obtuvo un producto por cesárea que murió tres semanas después de manera inexplicable. Ambos productos tenían malformaciones congénitas. Por lo anterior, estos autores

no recomiendan el uso de la insulina lispro durante el embarazo ya que no está claro si tiene o no efectos teratogénicos. Wyatt y su grupo señalaron que el uso de insulina lispro en mujeres con diabetes mellitus tipo 1 pregestacional es inocua y efectiva, ya que en un estudio retrospectivo de 500 embarazos en los cuales se usó insulina lispro antes y después de la organogénesis, reportó 27 fetos con malformaciones (5.4%), que provenían de madres con elevación de la hemoglobina glucosilada con desviación estándar por arriba de 2 del promedio normal.

La *insulina aspartat* es otro análogo de la insulina de acción rápida que no ha sido usada durante el embarazo, tiene un efecto máximo en la sangre 40 minutos después de su administración; sólo tiene 60% de actividad sobre el receptor de IGF-1, en comparación con la insulina humana.

La *insulina glargina* es un análogo de insulina de acción prolongada aprobada por la FDA en el 2000 como una insulina de base. Esta molécula tiene una sustitución de glicina en la cadena A en la posición 21 y dos argininas ancladas en la posición 30 de la cadena B. Su acción dura 24 horas. Tiene afinidad seis veces mayor por el receptor de IGF-1 que la insulina humana. Hasta la fecha sólo se han informado 14 casos de diabetes mellitus tipo 1 tratados con esta insulina durante la gestación. En ninguno de estos casos hubo malformaciones congénitas; el peso de los productos varió de 2000 a 4800 gramos.

La *insulina humana natural* se fija al receptor de IGF-1 con una afinidad mil veces menor que la fijación a su propio receptor. Los nuevos análogos de insulina tienen modificaciones en su estructura; algunos tienen modificaciones postranslacionales, tales como la acilación de su molécula (insulina detemir). La inocuidad de estos análogos necesita ser establecida en la diabetes gestacional. Deben esclarecerse varios de los aspectos para saber si tienen efectos teratogénicos; cuál es el equilibrio entre la fijación que tienen en ambos receptores (insulina e IGF-1), si elevan el riesgo de retinopatía o si aumentan la formación de anticuerpos (25).

Hipoglucemiantes orales

Una variedad de hipoglucemiantes orales se pueden utilizar como alternativa a la terapia con insulina en mujeres con diabetes gestacional. Las sulfonilureas son secretagogos insulínicos teniendo como ejemplos a la glibenclamida y la glipizida. La acción primaria de la glibenclamida es el incremento de la secreción de insulina, la disminución de la producción hepática de glucosa resultando una reversión de la hiperglucemia y un mejoramiento indirecto de la sensibilidad a la insulina (26). Los hipoglucemiantes orales incluyen a las meglitinidas (secretagogos insulínicos, como la repaglinida de acción rápida, la cual limita la hiperglucemia postprandial), biguanidas (como la metformina, la cual disminuye la resistencia a la insulina), los inhibidores de la α -glucosidasa (como la acarbosa, que reduce la absorción intestinal de glucosa y almidón), y las tiazolidinedionas (como la rosiglitazona y pioglitazona). Todos han sido

utilizados con gran éxito en el tratamiento de pacientes no embarazadas con diabetes tipo 2. Cada uno puede ser utilizado solo o en combinación con otro hipoglucemiante oral o insulina.

La mayoría de estas drogas no se han estudiado o han sido muy poco estudiadas en pacientes embarazadas. La gran parte de los datos recabados con respecto a la seguridad de los hipoglucemiantes orales durante el embarazo ha sido con el uso de glibenclamida. Hasta la fecha, 1261 mujeres tratadas con glibenclamida han sido reportadas en la literatura. Ninguno de los estudios para los análogos de la insulina y los hipoglucemiantes orales fueron ciegos. Muchos expertos y grupos autoritarios recomiendan el uso de glibenclamida como una alternativa a la insulina en el tratamiento de la DG. Otros han abogado firmemente por no utilizar los hipoglucemiantes orales durante el embarazo y recomiendan evaluaciones adicionales. El uso de hipoglucemiantes orales es una alternativa pragmática a la insulina durante el embarazo debido a la facilidad de administración y la satisfacción de la paciente con un tratamiento no invasivo. Sin embargo, por más válidas que sean estas razones, la introducción de una nueva droga está injustificada si no ha sido evaluada totalmente para demostrar mejora en resultados perinatales y en el costo-efectividad del uso la misma.

Para que una droga sea potencialmente efectiva y segura de usar durante el embarazo, no deberá cruzar la placenta o ser perjudicial para el feto en concentraciones clínicamente indicadas para la madre. Varios casos

reportados y pequeños estudios retrospectivos en mujeres recibiendo sulfonilureas de primera generación crearon preocupación con respecto a anomalías congénitas. Los efectos potenciales reportados en el feto fueron principalmente hipoglucemia y estimulación en el crecimiento. Un reporte de un aumento en la tasa de malformaciones congénitas involucraba a 20 pacientes con diabetes tipo 2 que tenían hiperglucemia antes de la concepción (hemoglobina glucosilada > 8). Es imposible determinar si la tasa reportada de anomalías congénitas fue debida al uso de la droga o a la hiperglucemia preexistente. En contraste, varios estudios demostraron que las anomalías en los hijos de mujeres que recibieron hipoglucemiantes orales fueron asociadas con una alteración en el metabolismo materno de glucosa y no con la droga. Un meta-análisis falló en demostrar un incremento en el riesgo de anomalías fetales con el uso de sulfonilureas. La metformina parece no estar asociada con malformaciones congénitas en pacientes por síndrome de ovario poliquístico y reduce el riesgo de padecer diabetes gestacional y de aborto espontáneo (27-33).

Sulfonilureas

Este grupo de medicamentos incrementa la secreción de insulina, actúan sobre un receptor de membrana en la célula beta del páncreas, el cual está constituido por el receptor de sulfonilureas-1 y una subunidad Kir. Esta última estructura es un canal de potasio sensible al adenosin trifosfato, que al cerrarse modifica el potencial de acción de la membrana. Esto permite que se abran canales de calcio dependientes de voltaje, con un ingreso

subsecuente de este catión a un nivel crítico intracelular, lo que desencadena la secreción de insulina.

Hace seis años se publicó un estudio controlado, aleatorio, que demostró la equivalencia clínica de *glibenclamida (gliburide)* e insulina para tratar la diabetes gestacional. La ADA y la ACOG no recomiendan los hipoglucemiantes orales durante el embarazo. Sin embargo, Elliot y su grupo demostraron que la glibenclamida atraviesa la placenta en cantidades ínfimas, a diferencia de lo que ocurre con otras sulfonilureas. Dado que con la glibenclamida se obtiene la concentración máxima entre 2 y 4 horas después de tomar el fármaco y debido a que la glucosa se eleva al máximo a los 90 minutos postprandiales, la toma del medicamento debe ser cuando menos una hora antes del alimento, tratando de optimizar el control de la glucemia.

Las sulfonilureas reducen aproximadamente 20% las cifras de glucosa; la glibenclamida no fue detectada en la sangre del cordón de los recién nacidos cuyas madres tomaban el fármaco. Estas sustancias probablemente puedan ser utilizadas en mujeres con diabetes tipo 2 pregestacional, pero no en la tipo 1. Sin embargo, si se analiza con detenimiento la fisiopatología de la diabetes gestacional y se destaca la resistencia a la insulina, es posible que se obtenga una pobre respuesta con estos medicamentos, ya que existe exceso de insulina con sensibilidad muy baja (34).

Sensibilizadores de insulina

La *metformina* es una biguanida con peso molecular de 105 Kd que puede atravesar la placenta. Eleva la utilización de glucosa en tejidos periféricos y disminuye la gluconeogénesis en el hígado, y la salida de la glucosa hepática. Se sabe que activa a la AMP cinasa, una enzima importante en la regulación energética de las células que contribuyen a elevar el consumo de glucosa celular, y de ácidos grasos. A pesar de que atraviesa la placenta no hay evidencias de efectos fetales adversos y se considera un fármaco clase B para su uso en el embarazo. Hay informes de cerca de 20 años del uso de metformina en mujeres con diabetes gestacional o diabetes mellitus tipo 2 y embarazo; sin embargo, 30 a 50% de estas pacientes han requerido insulina en forma concomitante para el control óptimo (35).

Las *tiazolidinedionas* son agonistas del receptor que activa la proliferación de peroxisomas (PPAR γ), no hay datos disponibles para su uso en la diabetes gestacional. Un estudio señaló que la rosiglitazona cruza la placenta en etapas tempranas de la gestación (10 a 12 semanas), con niveles hasta del 50% de los de la sangre de la madre. Por ahora su uso en el embarazo debe esperar a la disponibilidad de mayores datos, debido a que el receptor nuclear donde actúan participa intensamente en la cascada adipogénica de nuestro organismo. Su efecto se ejerce sobre un receptor nuclear, que participa en la formación de varios factores de transcripción de genes importantes en la fisiología celular. Después de 10 años de uso clínico de estas sustancias en pacientes diabéticos tipo 2, algunos han mencionado

alteraciones en la fisiología ósea (osteoporosis) que hacen pensar que pudieran tener algún efecto en el desarrollo óseo del feto, por lo que se requieren más datos acerca de su inocuidad (36).

Inhibidores de α -glucosidasa

La *acarbose* es un fármaco que produce una mejoría del control metabólico de la diabetes mellitus disminuyendo la respuesta glucémica postprandial. Es el representante más antiguo de la familia de los inhibidores competitivos de las alfa glucosidasas. Las alfa glucosidasas son una familia de enzimas responsables de la hidrólisis de los carbohidratos en el aparato digestivo. Estas enzimas están localizadas fundamentalmente en el borde de las vellosidades del intestino delgado, y su inhibición produce un retraso en la digestión de los carbohidratos cuya absorción se prolonga. Esto significa que la elevación postprandial de la glucemia se reduce y se prolonga, pues no produce malabsorción. El impacto que esta disminución en la glucemia postprandial tiene sobre el control metabólico de la diabetes mellitus ha sido controvertido, y aunque admitida su eficacia, no está totalmente establecido en que momento de la historia de la diabetes mellitus, y en qué tipo de diabetes debe ser empleado. Además, la terapia con los inhibidores de la alfa glucosidasa reduce los niveles de la hemoglobina glucosilada en aproximadamente 0.5 a 1.0% (37). Por otro lado, los efectos secundarios que produce, sobre todo la flatulencia y aerofagia ha limitado de una forma sustancial su utilización (38, 39). Puesto que los problemas fundamentales en la DG son las alteraciones en el feto debidas a la hiperglucemia

postprandial en la madre, esta sustancia podría contribuir como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes gestacional, para disminuir la glucemia postprandial.

JUSTIFICACIÓN

La diabetes gestacional constituye un problema de salud en nuestro país que tiene una prevalencia de entre el 3 y 5%; afecta a todas las comunidades, es independiente de su grado de desarrollo y ocasiona un importante coste humano, social y económico. El buscar alternativas de tratamiento no invasivas y de fácil administración para alcanzar un adecuado control glucémico con una terapia intensificada es muy importante ya que estas pacientes tienen un riesgo aumentado para la morbilidad fetal y porque desarrollan diabetes con más frecuencia entre 5 y 10 años después.

Se han estudiado diversas alternativas farmacológicas al uso de insulina en el tratamiento de la diabetes gestacional. Entre los fármacos hipoglucemiantes orales estudiados se encuentra la acarbosa, obteniéndose hasta la fecha resultados alentadores en el control de la glucemia posterior a la ingesta de alimentos.

Es necesario que continúe estudiándose su efecto en pacientes embarazadas para así saber si su uso representa una alternativa plausible en la terapia de la diabetes gestacional.

CAPITULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis del trabajo:

El uso de acarbosa como tratamiento en pacientes con diagnóstico de Diabetes gestacional, quienes no han respondido de manera adecuada a tratamiento nutricional es eficaz.

Hipótesis nula:

La acarbosa como tratamiento en pacientes con diagnóstico de Diabetes gestacional, quienes no han respondido de manera adecuada a tratamiento nutricional es ineficaz.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Demostrar si la acarbosa puede ser utilizada como tratamiento en pacientes con diabetes gestacional que no han sido controladas con dieta.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

A) Comparar el uso de acarbosa con el tratamiento establecido para la diabetes gestacional a base de insulina.

B) Determinar la eficacia de ambos tratamientos para la reducción de la morbimortalidad perinatal.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño metodológico y población de estudio.

Se realizó un estudio experimental, longitudinal, comparativo, prospectivo y no ciego. Se incluyeron 104 pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de la ADA, tomando los valores de corte de Carpenter y Coustan, y en quienes haya fracasado la terapia con dieta, con un mínimo de 3 o más citas de control prenatal de alto riesgo en la consulta externa de obstetricia en el Hospital Universitario “Dr. José E. González”. Se excluyeron a las pacientes quienes decidieron continuar su control prenatal en otra unidad de salud, cuya atención del nacimiento no fue en el Hospital Universitario, quienes padecían alguna enfermedad crónica degenerativa ya diagnosticada tal como hipertiroidismo, hipertensión arterial, enfermedad renal, CUCI o enfermedad de Crohn, y aquellas en las cuales no se obtuvo su consentimiento firmado (Anexo 1). Se eliminaron a las pacientes cuyo expediente se encontraba incompleto o extraviado, y cuya hoja de recolección de datos se encontraba incompleta (Anexo 2). Ocho pacientes decidieron salir del estudio previo al inicio del tratamiento por razones personales.

El abordaje inicial de la paciente se realizó en la primera consulta de control prenatal. A las mujeres con factores de riesgo incluyendo familiar de primer grado con diabetes mellitus, antecedente de diabetes gestacional en embarazos previos, antecedente de producto macrosómico, obesidad y glucosuria, y antecedente de producto óbito de causa desconocida, se les realizó una carga rápida de 50 gramos de glucosa oral en la primera visita, tomándose como valor positivo ≥ 140 mg/dl. Si el resultado de la prueba fue negativo, se solicitó nuevamente entre la semana 24 y 28 de gestación al igual que a las mujeres sin factores de riesgo. A las pacientes con resultado positivo se les realizó una curva de tolerancia con 100 gramos de glucosa oral, diagnosticando así la diabetes gestacional con dos o más parámetros alterados según los criterios de la ADA, utilizando los valores de corte de Carpenter y Coustan.

Las pacientes diagnosticadas recibieron tratamiento a base de dieta según su índice de masa corporal que variaba entre 25 y 35 kcal/kg/día. Si la terapia con dieta no resultó efectiva (glucosa en ayuno mayor o igual a 95mg/dl o 2 horas postprandiales mayor o igual a 120mg/dl) se inició tratamiento farmacológico dividiendo a las pacientes en 2 grupos aleatoriamente, el primero formado por pacientes que recibieron terapia con insulina NPH y rápida a razón de 0.5 – 0.7 mg/kg/día según fuera el caso, y el segundo por pacientes que recibieron acarbosa a razón de 25mg cada 8 horas administradas 30 minutos antes de cada alimento, aumentando la dosis en caso de descontrol hasta llegar a un máximo de 100mg por toma.

A cada paciente se le asignó una hoja de recolección de datos en donde se consignaron su ficha de identificación, la edad gestacional al momento del diagnóstico, su peso, talla e índice de masa corporal, antecedentes familiares y personales de diabetes mellitus, sus antecedentes gineco-obstétricos (gesta, para, cesárea, aborto), antecedente de diabetes gestacional en embarazos previos, productos mayores de 4000 gramos y antecedente de producto óbito. Se incluyeron los resultados de la carga rápida de glucosa y los valores obtenidos en la curva de tolerancia oral a la glucosa de cada paciente, la edad gestacional al inicio del tratamiento farmacológico y su tolerancia al fármaco. Se registraron además el monitoreo glucémico, la vía de nacimiento y su indicación, así como los datos de los productos tales como peso, talla, APGAR y Capurro, y las complicaciones perinatales que se presentaron (Anexo 2).

Análisis estadístico

Se utilizó el software MS Excel para Windows versión 14.0 para la recopilación de datos y el software SPSS® versión 17 para el análisis de los mismos. En el análisis descriptivo de las variables discretas se utilizó la mediana, y en las continuas la media. Se analizaron las variables demográficas cualitativas con tablas de contingencia utilizando Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher; las cuantitativas comparando medias con chi cuadrada. Se utilizó prueba de Kolmogorov Smirnov para verificar la normalidad de la muestra, en aquellas paramétricas se aplicó T de Student, y en las no paramétricas se utilizó U de Mann Whitney para el análisis. Se

tomó el valor de p como estadísticamente significativo cuando se encontró menor o igual a 0.05, dado que el intervalo de confianza fue del 95%.

Ética

El presente estudio fue evaluado por el comité de ética del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL, y aceptado bajo el registro: GI05-033.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

POBLACIÓN GENERAL

Se analizó la información obtenida de un total de 96 pacientes, las cuales cumplieron a conformidad los criterios de inclusión expuestos en el presente documento. Se eliminaron del protocolo 8 pacientes debido a que decidieron salir del estudio previo a recibir algún tipo de tratamiento por razones personales.

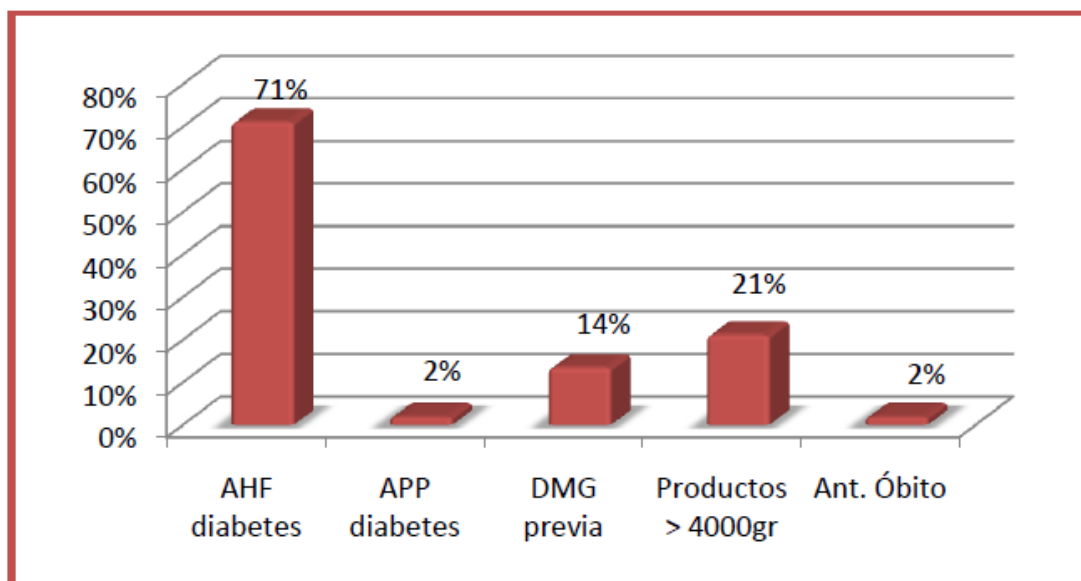
La edad promedio de las pacientes fue de 30.6 años, siendo 29 la edad de mayor frecuencia, esto con una desviación de los datos con respecto a la media de 4.8 años. Las pacientes mostraron un peso promedio de 84.36 kg siendo los 81 kg el peso de mayor frecuencia, esto con una desviación de los datos en relación al promedio de 16.79 kg. La talla promedio de las mismas se ubicó en los 1.58 metros siendo el 1.60 metros la talla de mayor frecuencia en la base de datos, esto con una desviación de los datos en relación a dicho promedio de 0.06 metros. En el grupo de acarbosa la edad promedio se encontró en 30.6 años (DS 3.93), y el IMC promedio se encontró en 32.6; en contraste en el grupo manejado con insulina la edad promedio fue encontrada en 30.58 años (DS 4.42) con IMC promedio de 31.45.

Las pacientes cursaban al momento de iniciar el estudio un promedio de 30.6 semanas de gestación, siendo 33 semanas la más frecuentemente, esto con una variabilidad en los datos de 6.25 semanas.

FACTORES DE RIESGO PARA DIABETES GESTACIONAL

Al analizar los antecedentes de las pacientes estudiadas se encontró la siguiente prevalencia en cuanto a los factores de riesgo para diabetes gestacional. El 71.2% de las pacientes tenía antecedentes familiares de diabetes, el 1.9% tenía algún tipo de intolerancia a los carbohidratos, el 13.5% de ellas había padecido diabetes gestacional en embarazos previos, el 21.2% había tenido productos con peso mayor a 4000 gramos, y el 1.9% tuvo antecedente de producto óbito (Figura 3).

Figura 3. Prevalencia porcentual de factores de riesgo para diabetes gestacional en el grupo de estudio.



ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS

En promedio las pacientes cursaban su tercera gesta, siendo la cuarta gesta la de mayor frecuencia, y esto con una desviación de los datos en relación al promedio de 1.37 gestas; las pacientes mostraron en promedio un número de partos, cesáreas y abortos de 0.98, 0.6 y 0.42 respectivamente, siendo cero el valor más repetido en todos los rubros, esto con una desviación de los datos en relación al promedio de 1.2 partos, 0.85 cesáreas y 0.75 abortos.

Las pacientes cursaban un promedio de semanas de gestación al momento del diagnóstico de diabetes gestacional y al inicio del tratamiento de 29.33 y 30.71 semanas respectivamente, siendo 27.5 semanas la más frecuentemente observada en el primer caso y 33 semanas en el segundo caso, esto con una desviación de los datos con respecto a los promedios mencionados de 6.37 semanas al momento del diagnóstico y de 6.02 semanas para el inicio del tratamiento.

PRUEBAS DE ESCRUTINIO Y DIAGNOSTICA PARA DIABETES GESTACIONAL

El comportamiento de los valores obtenidos de la carga rápida de glucosa (CRG) así como de la curva de tolerancia a la glucosa (CTG) que se realizaron las pacientes se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Análisis descriptivo de los valores de CRG y CTG

Estudio	Acarbosa	Insulina	p
CRG	167 ± 26.27 (131-241)	164 ± 29.57 (80-285)	>0.05
CTG:			
BASAL	112 ± 37.62 (77-258)	106 ± 35.14 (63-268)	>0.05
1 hora	200 ± 34.43 (138-299)	195 ± 23.45 (163-289)	>0.05
2 horas	186 ± 31.93 (130-274)	171 ± 25.37 (144-278)	0.019
3 horas	160 ± 24.96 (110-214)	142 ± 29.62 (88-277)	0.004

TRATAMIENTO

Se le administró acarbosa (n=38) al 39.6% de las pacientes e insulina (n=58) al 60.4% restante. Del total de pacientes (n=96) se presentó descontrol en el monitoreo de las glucemias en el 11.4% (11 pacientes) mientras que se mantuvieron controladas el 88.6% (85 pacientes), todas ellas del grupo que recibió acarbosa. De las pacientes tratadas con acarbosa, solo una presentó efectos colaterales descritos con síntomas gastrointestinales. Del grupo de pacientes manejadas con insulina (n=58), el 100% se mantuvieron con control glucémico adecuado.

Al segmentar al total de la población estudiada en aquellas que recibieron tratamiento con acarbosa (n=38 pacientes) o insulina (n=58 pacientes), se compararon mediante pruebas de hipótesis para medias las variables cuantitativas de cada grupo y mediante pruebas de hipótesis para proporciones las variables cualitativas, a una confiabilidad del 95%, sin

encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Al buscar la presencia de asociación entre el control glucémico de las pacientes y la administración de la acarbosa para dicho fin, se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p = 0.0064$) mediante la prueba de Ji² a una confiabilidad del 95% y la prueba de Fisher, encontrando una fuerza de asociación del 47%.

RESULTADOS PERINATALES

Los resultados obtenidos con respecto a las características de los productos se muestran en la tabla 2 donde se puede observar que el peso promedio fue de 3330 gramos, siendo 3800 gramos el peso que más frecuentemente se obtuvo, con una desviación con respecto a la media de 544.76 gramos. La talla promedio fue de 49.78 centímetros, siendo 50 centímetros la talla que más se repitió, con una desviación con respecto a la media de 2.40 centímetros. En relación al Capurro, la media encontrada fue de 38.76 semanas y en cuanto al Apgar al minuto y a los 5 minutos la media fue de 9 y 9 respectivamente.

Tabla 2. Análisis descriptivo de las variables cuantitativas sobre el producto

Variable	Acarbosa	Insulina	p
Cesárea %	55.26	48.27	>0.05
Macrosomía %	14.15	15.51	>0.05
Peso (g)	3301 ± 575.58	3489 ± 456.61	>0.05
Talla (cm)	49.65 ± 2.30	50.02 ± 2.45	>0.05
Capurro (semanas)	38.93 ± 1.32	38.68 ± 0.95	>0.05
APGAR (5')	8.26 ± 1.00	8.51 ± 1.20	>0.05
APGAR (10')	8.92 ± 0.42	8.96 ± 0.32	>0.05

Valores presentados en media ± Desviación estándar

N= 96 pacientes (38 del grupo de acarbosa y 58 del grupo tratado con insulina).

COMPLICACIONES PERINATALES

En el grupo de acarbosa, 3 casos presentaron complicaciones periparto: un sufrimiento fetal, una paciente con preclamsia severa y lesión renal aguda, y un parto complicado por distocia de hombro. En el grupo tratado con insulina, 5 casos presentaron complicaciones periparto: un sufrimiento fetal, dos pacientes con preclamsia severa y dos casos de distocia de hombro asociada con atonía uterina.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

Las bases del tratamiento de la diabetes mellitus gestacional continúan siendo la dieta baja en carbohidratos, de preferencia con índice glucémico bajo; la actividad física adaptada a la fisiología materna de acuerdo con la edad gestacional y la administración de insulina en forma juiciosa para mantener cifras de glucosa dentro de límites normales para la mujer embarazada. En la literatura está descrito que sólo dos de los fármacos hipoglucemiantes orales han sido utilizados como tratamiento para esta enfermedad: la glibenclamida y la metformina (34, 35). Dado que la elevación postprandial de la glucosa causa alteraciones en el feto y que el control adecuado de la glucosa sanguínea disminuye la morbilidad y mortalidad materno-fetal, el objetivo del presente trabajo fue demostrar que la acarbosa es un fármaco que puede utilizarse como tratamiento alternativo a la insulina.

En el presente estudio se encontró que la media de edad de la población estudiada se encontraba por arriba de los 25 años, lo cual concuerda con la literatura en donde se menciona que del 4.3 al 5.5% de las diabéticas gestacionales son mayores de esa edad (2). Las pacientes estudiadas presentaban un índice de masa corporal mayor a 25 kg/m² SC, la mayoría de ellas contaba con familiares de primer grado con diabetes mellitus,

muchas de ellas contaban con el antecedente de haber padecido diabetes gestacional en embarazos previos o haber tenido productos macrosómicos y óbitos; siendo todos estos factores de riesgo bien establecidos para este padecimiento en la bibliografía en general.

De acuerdo con lo recomendado por la ACOG (20), a todas las pacientes se les realizó prueba de tamizaje para diabetes gestacional cuyos resultados fueron mayores a 130 mg/dl en el 91% de ellas; tomando en cuenta el punto de corte mencionado, la sensibilidad reportada en la literatura para esta prueba es del 90% lo cual concuerda con los resultados obtenidos. Al total de pacientes se les realizó el diagnóstico de diabetes gestacional con la curva de tolerancia oral a la glucosa de 100 gramos a una edad gestacional promedio de 29 semanas, lo cual pudiera estar relacionado a que el tamizaje se realiza entre la semana 24 a 28 y la prueba confirmatoria se realiza posteriormente.

En una revisión realizada por Boulvain en el 2001 se menciona que la vía y momento de nacimiento preferidos para pacientes con diabetes gestacional no está definida, debido a que el poder estadístico de los estudios actuales es limitado. La vía de nacimiento en este estudio se decidió de acuerdo a indicación obstétrica resultando en un mayor número de cesáreas que partos, sin relación con la patología estudiada.

Dentro de las complicaciones neonatales más frecuentes descritas en la literatura se encuentran las malformaciones estructurales congénitas que se presentan en un 6 a 8% (2). En el presente estudio se encontró un producto con síndrome de Down y atresia intestinal posiblemente sin relación con la diabetes gestacional. Entre las complicaciones perinatales más frecuentes se encuentra descrita la preclamsia cuya frecuencia en estudios comparativos oscila entre el 15 y 55% (41), en contraste con lo encontrado en el presente estudio que reportó un 3.125%, siendo menor a lo esperado. La complicación más frecuentemente observada dentro de nuestro grupo de estudio fue la distocia de hombros y la atonía uterina, las cuales se presentaron en el 3.125% de las pacientes y según lo descrito, se relaciona con productos macrosómicos, polihidramnios y trabajo de parto prolongado (41). Los datos disponibles en la literatura muestran un aumento lineal en el índice de complicaciones materno-fetales conforme se eleva la cifra de la glucosa en la sangre materna, por lo que se puede concluir que el control glucémico de las pacientes con las complicaciones antes mencionadas no fue el adecuado. Aun así, el 91.6% de ellas no presentaron complicaciones y el peso promedio de los productos fue de 3300 gramos, datos que nos llevan a corroborar que la mayor parte de las pacientes alcanzaron adecuado control.

La ACOG y la ADA no recomiendan el uso de hipoglucemiantes orales debido a la falta de información sobre su uso en mujeres embarazadas. En enero del 2000, Zárata y colaboradores publicaron un estudio en donde a 6 mujeres con hiperglucemia moderada en la etapa final del embarazo se les

administró acarbosa obteniendo en todas, una normalización en los niveles de glucosa en sangre y no se presentaron trastornos obstétricos ni alteraciones en los recién nacidos. En enero del 2009 Nicholson y colaboradores reportaron en una revisión sistemática que no había evidencia de que el uso de hipoglucemiantes orales como la glibenclamida, acarbosa o la metformina tuviera un mayor riesgo de causar daño comparado con el tratamiento recomendado con insulina humana para la diabetes gestacional. En el presente estudio, en donde se le administró acarbosa al 39.5% de las pacientes e insulina al 60.4% de ellas, se presentó descontrol en el monitoreo de la glucemia materna solo en el primer grupo. Aun así, también se encontró que dentro de este grupo, el 71% de las pacientes tuvieron buenos controles glucémicos. De acuerdo a estos datos y según el análisis estadístico realizado, se encontró que aproximadamente la mitad de las pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional a quienes se les administró acarbosa como medicamento para controlar los niveles de glucosa, se controlaron adecuadamente. La otra mitad en quienes no se logra control de la glucemia debe manejarse con el tratamiento de elección con insulina para evitar complicaciones o una combinación de ambas terapias. La acarbosa disminuye la respuesta glucémica postprandial siendo éste uno de los problemas fundamentales de la diabetes gestacional; aunque, el grupo de pacientes que sin saberlo ya presentaban descontrol metabólico (diabetes mellitus) previo al embarazo requieren más que de una disminución postprandial de la glucosa y posiblemente éste sea el grupo de pacientes que no se lograron controlar con este hipoglucemiante oral.

En la literatura se encuentran descritos los efectos secundarios que puede producir la acarbosa, sobre todo la flatulencia y aerofagia, que han limitado su utilización en pacientes con diabetes mellitus (38, 39). En nuestro estudio el 96.2% de las pacientes tuvieron buena tolerancia al medicamento, lo cual difiere con lo publicado en la literatura.

Hasta la fecha no existen reportes en la literatura del uso de acarbosa para el control glucémico de pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional, establecido mediante CTG. Existen dos estudios que comparan insulina con glibenclamida; un estudio que compara insulina, glibenclamida y acarbosa; y un estudio que compara insulina con metformina (40). La información hasta el momento es limitada y hasta la fecha las guías de la ACOG y la ADA solamente recomiendan el manejo de la hiperglucemia materna, pero no recomiendan un medicamento en específico inclinándose por el uso de la insulina en todos los casos en los que la hiperglucemia no responda al tratamiento con dieta. Sin embargo, es conocido que la administración de insulina representa un tratamiento invasivo y doloroso para muchas pacientes, lo que genera la necesidad de encontrar nuevas alternativas de tratamiento para esta entidad.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos en la investigación aquí realizada, se puede concluir que el uso de la acarbosa es eficaz para el tratamiento de la diabetes gestacional. Se demostró estadísticamente que hasta un 50% de las pacientes responden favorablemente al uso de acarbosa para mantener niveles glucémicos adecuados, por lo que se puede considerar este medicamento como una alternativa para el tratamiento de las pacientes que no han sido controladas con dieta. Aun así, se recomienda que las pacientes no controladas con acarbosa se les inicie el tratamiento ya establecido con insulina o una combinación de acarbosa con insulina para lograr mejores resultados.

Aunque la acarbosa como hipoglucemiante oral no ha sido estudiada o se sabe muy poco acerca de su uso durante el embarazo, constituye una alternativa plausible a la terapia con insulina debido a la facilidad de administración, menor estrés psicológico de la paciente ya que implica la administración oral a diferencia de la insulina, y por ende su satisfacción con un tratamiento no invasivo.

Se requieren más estudios en nuestro medio para lograr la aprobación del uso seguro de este fármaco para el control de la diabetes gestacional. El mayor temor para la creación de un criterio basado en evidencia en obstetricia es el de los potenciales efectos adversos del medicamento en el feto. El hecho de que nuestros resultados rechazan categóricamente la posibilidad de que la administración de acarbosa provoca efectos adversos materno-fetales, nos abre la puerta para diseñar posteriores estudios que permitan conocer a cabalidad los beneficios del uso de la acarbosa para el control de la diabetes gestacional.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

La diabetes gestacional es la complicación médica más común del embarazo, en la segunda mitad de éste, el incremento de hormonas como el cortisol, lactógeno placentario, prolactina y progesterona ocasionan una resistencia a la acción de la insulina; identificar a éste grupo de mujeres es importante no sólo para prevenir la morbilidad neonatal, hiperbilirrubinemia, macrosomía, trauma obstétrico, distocia de hombros, hipoglicemia y policitemia, sino porque aumenta el índice de preeclampsia, polihidramnios y nacimiento por cesárea, además es importante resaltar que existe un riesgo del 17 – 63% de desarrollar diabetes en un lapso de 5 a 16 años después del embarazo. El manejo de la diabetes gestacional al momento del diagnóstico será con dieta, si no se obtiene resultado con ésta, se iniciará insulina o acarbosea en forma aleatoria continuando su seguimiento en forma indistinta.

Entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier aclaración y obtener información sobre la investigación que solicite en cualquier momento del desarrollo de la misma además entiendo que estoy en la libertad de retirarme en el momento que desee y si tomo esta decisión no me afectará en futuros tratamientos que requiera en el Hospital Universitario.

Entiendo que la información obtenida de la investigación será manejada en forma confidencial y que en ningún momento se violara mi privacidad.

Además, el Hospital Universitario de la U.A.N.L., estará en la disposición de brindarme tratamiento médico o quirúrgico sin costo, en caso de que resultara dañado directamente por cualquiera de los procedimientos del proyecto de investigación, y en caso de daño permanente, tendré derecho a ser indemnizado de acuerdo al daño sufrido.

PACIENTE

NOMBRE:
DIRECCIÓN:
TELÉFONO:

TESTIGO

NOMBRE:
DIRECCIÓN:
TELÉFONO:

TESTIGO

NOMBRE:
DIRECCIÓN:
TELÉFONO:

INVESTIGADOR

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: _____ EDAD: _____
 REGISTRO: _____ FECHA INGRESO: _____ SEM GESTACION: _____
 PESO: _____ TALLA: _____ IMC: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES DE DM: _____
 ANTECEDENTES PERSONALES DE DIABETES: _____
 ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS:
 GESTA: _____ PARA: _____ CESAREA: _____ ABORTO: _____
 DIABETES GESTACIONAL EN EMBARAZOS PREVIOS: _____
 PRODUCTOS MAYORES DE 4000 GR.: _____
 ANTECEDENTE DE OBITO: _____ FUM: _____ FPP: _____

DIAGNOSTICO DIABETES GESTACIONAL: _____ SEMANAS CRG: _____
 CTG: BASAL _____ 1 HR: _____ 2 HR: _____ 3 HR: _____
 INICIO DE TRATAMIENTO: _____ SEMANAS INSULINA ACARBOSA

SEMANAS	DESTROSTIX				INSULINA		ACARBOSA	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	NPH	R

BUENA TOLERANCIA AL MEDICAMENTO: SI NO
 EFECTOS SOBRE EL FETO: SI NO
 COMPLICACIONES PERINATALES: _____
 DATOS DEL PRODUCTO:
 PESO: _____ TALLA: _____ CAPURRO: _____ APGAR: _____
 VÍA DE NACIMIENTO: PARTO CESÁREA
 INDICACIÓN DE CESÁREA: _____

CAPÍTULO X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández-Valencia M. Aspectos básicos en el control de la diabetes gestacional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43 (5): 419-423.
2. García C. Diabetes mellitus gestacional. *Med Int Mex* 2008; 24 (2): 148-56.
3. Hernández M, Zárate A. Conceptos recientes en la etiopatogenia de la diabetes gestacional. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73: 371-7.
4. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, volume 30, Supplement 2, July 2007.
5. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risks for the development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the German BABY-DIAB study. *Diabetes* 1999; 48: 460-8.
6. Ziegler AG, Schmid A, Huber D, et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003; 290: 1721-8.

7. Hyoty H, Taylor KW. The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 1353-61.

8. Moriyama H, Wen L, Abiru N, et al. Induction and acceleration of insulin/diabetes in mice with a viral mimic (polyinosinic-polycytidylic acid) and an insulin self-peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 5539-44.

9. Friedman JE, Ishizuka T, Huston L, et al. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in obese women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1999; 48: 1807-14.

10. Puavilai G, Dorbny EC, Domont LA. Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 247-53.

11. White MF, Kahn CR. The insulin signaling system. *J Biol Chem* 1994; 269: 1-4.

12. Nolan JJ, Freidenberg G, Henry R, et al. Role of human skeletal muscle insulin receptor kinase in the in vivo insulin resistance of non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 471-7.

13. Ryan EA, Sullivan MJ, Skyler JS, Insulin action during pregnancy: studies with the euglycemic clamp technic. *Diabetes* 1985; 34: 380-9.

14. Forsen T, Tuomilehto J, Reunanen A, et al. The fetal and childhood growth of persons who develop type II diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 33: 176-82.

15. Dang K, Homko C, Reece EA. Factors associated with fetal macrosomia in offspring of gestational diabetic women. *J Matern Fetal Med* 2000; 9: 114-7.

16. Coustan DR, Imarah J. Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 836-42.

17. Ryan EA. Hormones and insulin resistance during pregnancy. *Lancet* 2003; 362: 1-3.

18. Winzer C, Wagner O, Festa A, et al. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 1721-7.

19. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.

20. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 525-38.

21. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004; 27 (Suppl 1): S88-90.

22. Hanna FWF, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabetic Medicine* 2002; 19: 351-358.

23. Jovanovic L. Treatment with insulin and its analogs in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (supl-2): S220-S224.

24. Dornhorst A, Nicholls JSD, Probst F, et al. Calorie restriction for treatment of gestational diabetes. *Diabetes* 1991; 404 (Suppl 2): 161-4.

25. Trujillo A. Insulin analogs and pregnancy. *Diabetes Spectrum* 2007; 20 (2): 94-101.

26. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134-8.

- 27.** Coustan DR. Oral hypoglycemic agents for the Ob/Gyn. *Contemp Obstet Gynecol* 2001; 45-63.
- 28.** Jovanovic L. The use of oral agents during pregnancy to treat gestational diabetes. *Curr Diab Rep* 2001; 1: 69-70.
- 29.** Piacquadio K, Hollingsworth DR, Murphy H. Effects of in-utero exposure to oral hypoglycemic drugs. *Lancet* 1991; 338: 866-9.
- 30.** Kemball ML, Melver C, Milner RD, et al. Neonatal hypoglycemia in infants of diabetic mothers given sulfonylurea drugs in pregnancy. *Arch Dis Child* 1970; 45: 696-701.
- 31.** Gutzin S, Kozer E, Magee L, et al. The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy: a meta-analysis. *Can J Clin Pharmacol* 2003; 10: 179-83.
- 32.** Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, et al. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 520-5.
- 33.** Jakubowicz DJ, Juorno MJ, Jakubowica S. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 524-9.

34. Moore TR. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. A critical appraisal. *Diabetes Care* 2007; 30 (supl-2): S209-S213.

35. Rowan JA. A trial in progress: gestational diabetes treatment with metformin compared with insulin (the metformin in gestational diabetes (MiG trial)). *Diabetes Care* 2007; (supl-2): S214-S219.

36. Tran ND. Oral hypoglycemic agents in pregnancy. *Obst Gynecol Surv* 2004; 59 (6): 456-63.

37. Hanefeld M, Fischer S, Schulze J, et al. Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. *Diabetes Care* 1991; 14: 732-737.

38. Hillebrand I. Pharmacological modification of digestion and absorption. *Diabe med* 1987; 4: 157-150.

39. Sachse G. Acarbose in non-insulin-dependent diabetes. In Creutzfeld W. De. Acarbose for treatment of diabetes mellitus. Berlin. Springer Verlag 1998; 92-101.

40. Nicholson W, Bolen S, Takacs C, Naele D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 193-205.

41. Landon MB, Catalano PM, Gabbe SG. Diabetes mellitus complicating pregnancy. Gabbe: Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 5th ed (2007); 37: 989.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

JOSÉ ALBERTO VILLARREAL RODRÍGUEZ

Candidato para el Grado de

Doctor en Medicina

**Tesis: Eficacia de la acarbosa contra la insulina en el tratamiento de la
Diabetes Gestacional.**

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía

Datos Personales: MCP José Alberto Villarreal Rodríguez, nacido en
Monterrey, Nuevo León, el 20 de Octubre de 1969.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Grados obtenidos

Médico Cirujano y Partero por la Facultad de Medicina, UANL.

Especialidad en Ginecología y Obstetricia en Hospital Universitario, UANL.

Fellow en Medicina Materno Fetal en Universidad de Texas, San Antonio.

Profesor del servicio de Obstetricia y Perinatología del departamento de
Gineco-Obstetricia del Hospital Universitario, UANL desde el año 2000 a la
fecha.