



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
EVALUACIÓN DEL CONTROL DE LA GLUCEMIA
EN MUJERES DIABÉTICAS EMBARAZADAS**

Autora: Lucía Quesada Muñoz

D.N.I.: 05209281-B

Tutora: Lucía Cea Soriano

Convocatoria: Febrero 2016

ÍNDICE

1. Resumen

2. Introducción

3. Objetivos

4. Población y Métodos

5. Resultados

6. Discusión

7. Conclusiones

8. Bibliografía

9. Anexos

1. RESUMEN

Introducción: Alrededor de un 3% de los embarazos se ven afectados por diabetes pre-gestacional o gestacional. Sin embargo, el manejo farmacológico de la diabetes y el control de la glucemia durante el embarazo son aun aspectos poco conocidos en la práctica clínica.

Objetivos: El objetivo de este trabajo fue describir el control de la glucemia (expresada en HbA1c) y el tratamiento farmacológico en mujeres embarazadas diabéticas tipo 1 y 2, con el fin de evaluar el cumplimiento de las guías terapéuticas.

Población y métodos: Se identificó una cohorte de mujeres embarazadas, entre 15 y 45 años de edad con diabetes pre-establecida en el periodo de estudio, comprendido entre el 1 de enero de 1995 y el 30 de junio de 2012, utilizando para ello la base de datos de atención primaria The Health Improvement Network (THIN). Tanto los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) como los tratamientos antidiabéticos registrados en la base de datos, fueron recogidos en cuatro ventanas temporales de interés: periodo previo al embarazo (año previo para valores de HbA1c y trimestre previo para tratamiento), y en cada uno de los trimestres del embarazo. Se categorizó el control de la glucemia en buen control (HbA1c<6%), control intermedio (HbA1c 6-7%) y mal control (HbA1c>7%). El tratamiento antidiabético se categorizó en: no uso de antidiabéticos, uso de insulina, uso de antidiabéticos orales y uso de ambos fármacos.

Resultados: De un total de 1511 embarazos de mujeres diabéticas, el 60% eran diabéticas tipo 1 y el 40% tipo 2. En el año anterior al embarazo, el 76% de las diabéticas tipo 1 y 70% de las diabéticas tipo 2 presentaron una medida de HbA1c, porcentajes que disminuyeron hasta el 38% y el 30% en el tercer trimestre (excluyendo abortos). De entre aquellas mujeres con medida de HbA1c, más del 70% de las diabéticas tipo 1 y el 50% de las diabéticas tipo 2 presentaron niveles de HbA1c>7% en el año previo al embarazo, manteniéndose esta cifra durante el primer trimestre y disminuyendo en el segundo y tercer trimestre (HbA1c>7%: 35% diabetes tipo 1 y 19% tipo 2). En el primer trimestre, el 90% de las diabéticas tipo 1 estaban tratadas (>85% con insulina) frente a un 60% de las diabéticas tipo 2, con los antidiabéticos orales como tratamiento de elección (50% de los tratamientos).

Conclusión: Mientras las pautas de tratamiento farmacológico observadas en el presente estudio siguieron en líneas generales las recomendaciones, los niveles de

glucemia fueron superiores a las recomendaciones de las guías terapéuticas y este manejo solo mejoró, en embarazos a término, en el segundo y tercer trimestre.

2. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus pre-gestacional es un conocido factor de riesgo para abortos, muertes fetales intrauterinas y anomalías congénitas¹⁻⁴. En el año 2012, un total de 28 millones de mujeres en edad reproductiva sufrían diabetes⁵, mientras que la prevalencia de esta alteración metabólica aumenta globalmente cada año^{5,6}.

Las alteraciones de la glucemia durante el embarazo tienden a ser menos severas en mujeres con diabetes tipo 2 que en aquéllas con diabetes tipo 1⁷. Además, incluso pequeños incrementos en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en las primeras fases de la gestación de mujeres diabéticas tipo 1 han demostrado conllevar un incremento del riesgo de malformaciones fetales⁸. Sin embargo, algunos autores han reportado una mayor tasa de muerte fetal intrauterina y defectos en el nacimiento en mujeres con diabetes mellitus tipo 2⁹, hecho que podría ser debido, en parte, a la teratogenicidad atribuida a la obesidad, presente en muchos casos de esta enfermedad¹⁰. Por otro lado, los riesgos asociados al embarazo en mujeres diabéticas aumentan en relación a la duración de la patología¹¹, lo que suele afectar más a mujeres con diabetes tipo 1.

Importancia del control de la glucemia en el embarazo

Aunque los mecanismos que relacionan la diabetes mellitus pre-gestacional con malformaciones congénitas y complicaciones durante el embarazo no están claros, la hiperglucemia que acompaña a esta enfermedad parece jugar un papel fundamental. Durante la embriogénesis, el riesgo de malformaciones se ve multiplicado en presencia de hiperglucemia¹², mientras que la prevalencia de resultados negativos del embarazo de mujeres diabéticas con buen control de hemoglobina glicosilada (HbA1c) es similar a la existente en población general¹³. Esta asociación podría deberse al estrés oxidativo generado por el excesivo metabolismo glucémico, que conlleva alteraciones en la expresión genética del embrión, apoptosis celular y perturbaciones en la organogénesis¹⁴. Otros autores apuntan al saco vitelino como el principal afectado por la teratogenicidad de la hiperglucemia¹⁵.

Sea cual sea el mecanismo, un buen control de la glucemia previo al embarazo y en sus primeros estadios podría prevenir complicaciones durante el mismo¹⁶. Así queda recogido en la guía terapéutica “NICE (National Institute for Health and Care Excellence) Diabetes in Pregnancy” (2015), que establece el registro de los niveles de HbA1c como control básico en el periodo previo y durante la gestación. Desde esta guía se instruye a los médicos a informar a las mujeres diabéticas que quieran quedarse embarazadas acerca de la importancia de controlar sus niveles de glucemia previamente, estableciendo el registro mensual de la HbA1c antes de la concepción como medida básica de seguimiento. Este control debe llevarse a cabo durante el segundo y tercer trimestre para determinar el riesgo del embarazo, aunque su uso rutinario para revisar la glucemia queda desaconsejado.

En cuanto a los niveles de HbA1c, las recomendaciones de la guía NICE para mujeres con diabetes incluyen disminuirlos por debajo del 6,5% antes del embarazo, advirtiendo del aumento de riesgo que supone el alejarse de esta cifra también durante el mismo, siempre y cuando no se padezcan hipoglucemias¹¹. Además, se desaconseja firmemente a las mujeres con niveles de HbA1c superiores al 10% quedarse embarazadas. Otras guías de manejo de la diabetes pre-establecida en el embarazo coinciden con la británica en la necesidad de conseguir previamente niveles de HbA1c por debajo del 6,5%-7%^{17,18}. La IDF (International Diabetes Federation) establece como ideal la medición de los niveles de HbA1c cada 4-8 semanas, y asegura que niveles por debajo del 6% durante el embarazo son recomendables y seguros¹⁸.

Tratamiento farmacológico de la diabetes en el embarazo

El uso de insulina en el embarazo resulta esencial en mujeres diabéticas tipo 1 y continúa siendo ampliamente considerado como el tratamiento de elección en diabéticas tipo 2 que no alcanzan los objetivos de glucemia con modificaciones en el estilo de vida. Con una larga trayectoria de uso histórico y habiéndose demostrado la eficacia y seguridad del uso de alguno de sus análogos en mujeres diabéticas embarazadas^{19,20}, las guías terapéuticas NICE e IDF recogen el uso de insulina durante el embarazo de mujeres diabéticas como opción terapéutica preferente en muchos casos.

El uso del antihiper glucemiante metformina está indicado en la guía NICE como alternativa o en combinación con insulina cuando los beneficios de su empleo sobre el control de la glucemia sean mayores que los riesgos¹¹. El uso de hipoglucemiantes

orales como las sulfonilureas y meglitinidas queda desaconsejado durante el embarazo en esta guía terapéutica¹¹.

En el desarrollo de este trabajo se analiza cómo fue el control de la glucemia de una población de mujeres diabéticas embarazadas incluidas en THIN, una base de datos de atención primaria en Reino Unido, en relación a los resultados de sus embarazos, entre los que hubo embarazos completos, abortos y muertes fetales intrauterinas. Se evalúan también los tratamientos farmacológicos que siguieron las mujeres durante el embarazo, correlacionando el tratamiento durante el primer trimestre con el control de la glucemia que tuvieron. Se pretende así valorar cómo se aplican las guías terapéuticas y si se cumplen las recomendaciones, como paso previo al desarrollo de futuras intervenciones.

3. OBJETIVOS

Los objetivos de nuestro estudio fueron los descritos a continuación:

1. Determinar las características de una cohorte de mujeres diabéticas que quedaron embarazadas durante el periodo de estudio.

2. Conocer y evaluar el control de glucemia que tuvieron estas mujeres durante el año previo al embarazo y en cada trimestre del mismo, basándonos en los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c).

3. Identificar qué tratamientos siguieron las mujeres diabéticas en el periodo previo y durante cada trimestre del embarazo, clasificando los posibles tratamientos en las siguientes categorías: insulina monoterapia, antidiabéticos orales monoterapia, combinación de ambos o no tratamiento.

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1 Diseño de Estudio

Se realizó un estudio observacional longitudinal descriptivo realizado en una cohorte de mujeres diabéticas que quedaron embarazadas entre el 1 de enero de 1995 y el 30 de junio de 2012.

4.2 Fuente de Datos

The Health Improvement Network (THIN) fue la base de datos empleada para el seguimiento de nuestra población. Se trata de una base de datos informatizada en la cual colaboran médicos de atención primaria que registran de forma sistemática datos de más de 5 millones de pacientes activos procedentes de centros de atención primaria en Reino Unido²¹. La base de datos es representativa de la población de este país en cuanto a edad, sexo y distribución geográfica, y ha sido validada para su uso en estudios fármaco-epidemiológicos y epidemiológicos en múltiples ocasiones^{22,23}. Los centros colaboradores vuelcan los datos recogidos prospectivamente por medio del sistema informático “Vision General Practice Computer System”, herramienta a través de la cual las historias clínicas son enviadas semanalmente y de forma anónima a THIN para su empleo en proyectos de investigación. Los historiales incluyen factores demográficos y del estilo de vida de los pacientes, tasas de consulta, derivaciones, hospitalizaciones, resultados de test de laboratorio, diagnósticos y prescripciones, además de otra información que los médicos de cabecera pueden redactar en una sección de texto libre. Para codificar los diagnósticos e intervenciones quirúrgicas, los médicos de atención primaria usan los diccionarios Read, empleados en el sistema nacional de salud de Reino Unido (NHS) y clasificados en base a una jerarquía con cuatro términos alfanuméricos. Además cuentan con un diccionario de fármacos basado en Gemstrip, base de datos proveniente del NHS Dictionary of Medicines and Devices²⁴ que describe aspectos clínicos (posología, duración de los tratamientos, etc.), comerciales y físicos de los medicamentos y productos sanitarios²⁵.

4.3 Población de estudio

El periodo de estudio estuvo comprendido entre el 1 de enero de 1995 y el 30 de junio de 2012, y se seleccionaron todas aquellas mujeres con un embarazo durante el mismo con una edad comprendida entre los 15-45 años. Para asegurar la calidad de la información de las mujeres del estudio, éstas debían presentar, como criterio de inclusión, al menos un año de seguimiento con el médico de cabecera.

4.3.1. Identificación de la cohorte de mujeres con un embarazo durante el periodo de estudio

Para identificar los embarazos producidos en el periodo de estudio se determinaron códigos de la clasificación Read referentes a: i) concepción: registro de la

fecha de última menstruación (confirmación del embarazo); ii) final del embarazo, lo cual incluía: parto, aborto espontáneo, embarazo ectópico, aborto programado y muerte fetal intrauterina; y iii) otros códigos compatibles con un embarazo, como son tests de embarazo, visitas prenatales, complicaciones del embarazo, etc. Para la identificación de los embarazos, se desarrolló un algoritmo con tres secuencias que buscaban los códigos Read en orden jerárquico a las categorías mencionadas arriba, determinándose a partir de ellas el tiempo de gestación. Los embarazos se clasificaron en embarazo a término, aborto y muerte fetal intrauterina. Los detalles del algoritmo para la identificación del embarazo han sido descritos previamente²⁶.

4.3.2. Identificación de la cohorte de mujeres embarazadas con diabetes establecida

De la cohorte de mujeres con un embarazo durante el periodo de estudio se identificó a las pacientes diabéticas realizando búsquedas automatizadas de códigos diagnósticos (códigos Read) de diabetes en cualquier momento antes de la última menstruación, priorizando el diagnóstico más cercano a la misma, y de prescripciones de insulina en el año previo a la última menstruación. Aquellas mujeres que sólo tuviesen registrado uso de antidiabéticos orales exclusivamente fueron excluidas para evitar errores de mala clasificación, que podían producirse dadas las diferentes indicaciones de los antidiabéticos orales (como la metformina, indicada en ovario poliquístico). En esta búsqueda se obtuvo un total de 1705 mujeres.

4.3.2.1. Clasificación de diabetes

Para determinar el tipo de diabetes en nuestra población, las mujeres fueron clasificadas en función de la naturaleza de los códigos encontrados. Todas aquellas mujeres con un código de diabetes tipo 1 fueron clasificadas como tal, procediéndose del mismo modo para los códigos de diabetes tipo 2. Un total de 360 mujeres presentaron un código inespecífico, grupo para el cual se llevó a cabo una revisión manual de las historias clínicas desde su comienzo con el médico de atención primaria. Para realizar la clasificación en esta revisión se tuvo en cuenta lo siguiente:

- Si el primer código incluido en el historial médico de la mujer era de diabetes tipo 1 o la paciente tenía prescripciones de insulina desde su primer diagnóstico aunque éste no fuera específico, se consideró diabetes tipo 1.

- Si el primer diagnóstico de la paciente era de diabetes tipo 2, o presentaba un código inespecífico del mismo tipo y tratamiento con antidiabéticos orales o IMC>28, se asumió diabetes tipo 2.

- El resto de mujeres (N=160) fueron consideradas diabéticas inespecíficas. Dentro de esta muestra se incluían mujeres que habían tenido diabetes gestacional resuelta en previos embarazos y mujeres sin códigos determinantes de ninguno de los dos tipos de diabetes. Se decidió excluir a estas mujeres del análisis con el fin de evitar falsas positivas. Nuestra cohorte de estudio estuvo compuesta por un total de 1511 mujeres diabéticas.

4.4 Determinación de los niveles de HbA1c

Con el objetivo de evaluar el control de la glucemia se utilizó el parámetro HbA1c, estableciéndose cuatro ventanas temporales en las que recoger los datos: año previo a la fecha de última menstruación, dando prioridad al dato más próximo a la misma; y primer, segundo y tercer trimestres del embarazo. Para el pequeño porcentaje de mujeres que presentó dos o más medidas recogidas de HbA1c en una misma ventana temporal, se revisó sus historiales clínicos para determinar cuál incluir. De forma mayoritaria, los niveles de HbA1c vienen recogidos en la base de datos en porcentaje. Para la conversión de los anotados con unidades mmol/L a porcentaje se utilizó la siguiente fórmula: $(\text{valor test} + 23.54)/10.93$.

Por último, para categorizar los niveles de HbA1c se establecieron tres niveles de control, basados en las recomendaciones de las guías terapéuticas:

- Menos de 6% de HbA1c se consideró buen control.
- Entre 6 y 7% se consideró control intermedio.
- Más de 7% fue considerado mal control.

4.5 Identificación de tratamientos farmacológicos, variables de estilo de vida y comorbilidad

La prescripción de fármacos queda registrada en la base de datos electrónica de forma automática. De esta manera, hallamos las prescripciones de insulina y antidiabéticos orales realizadas en el periodo previo al embarazo, considerando como tal los 90 días previos a la fecha de última menstruación, y en cada trimestre del mismo. El

uso de fármacos antidiabéticos se categorizó en cuatro grupos mutuamente excluyentes en base a la presencia de prescripciones de dichos medicamentos en cada una de las ventanas temporales de interés. Así, se creó para cada ventana una variable con cuatro categorías: no uso de antidiabéticos, uso solo de insulina, uso solo de antidiabéticos orales y uso de ambos antidiabéticos.

Tanto las características demográficas y de estilo de vida como las comorbilidades son registradas en THIN por los médicos de atención primaria. La edad, el índice de masa corporal y los hábitos de vida en cuanto a consumo de tabaco y alcohol junto con la mayoría de las comorbilidades fueron identificadas en cualquier momento antes de la fecha de última menstruación, dando prioridad al dato más cercano a esta. Los episodios de cetoacidosis se buscaron en el año anterior al embarazo.

4.6 Análisis estadístico

Para la descripción de las características de la población diabética, se llevó a cabo un análisis descriptivo en el que se calcularon las medias y proporciones. A los datos desconocidos de cada variable se les asignó una categoría independiente. Para el análisis de variables cuantitativas categóricas medimos la chi cuadrado. El análisis se realizó con el paquete estadístico STATA versión 12 (StataCorp LP, College Station, TX USA).

5. RESULTADOS

5.1. Características de la cohorte

Nuestra cohorte incluyó un total de 1705 mujeres con diabetes establecida, que quedaron embarazadas durante el periodo de estudio. De ellas, el 53,2% eran diabéticas tipo 1 y el 35,4% diabéticas tipo 2. Un 11,4% de las mujeres no presentaron un diagnóstico claro y fueron clasificadas como diabéticas inespecíficas, no siendo incluidas en el análisis. La edad media de las diabéticas tipo 1 fue de 28,97 años y de 33,69 años en las diabéticas tipo 2.

La **Tabla 1** recoge las principales características en relación al estilo de vida y comorbilidades de las mujeres de nuestra cohorte estratificadas por tipo de diabetes. Los índices de masa corporal (IMC) de las diabéticas tipo 2 fueron mucho más elevados que los de las diabéticas tipo 1, con más de un 60% de mujeres diabéticas tipo 2 con

IMC>30, comparado con un 20% en las diabéticas tipo 1. Del mismo modo, enfermedades cardiovasculares como la hiperlipidemia, la hipertensión arterial (HTA) o la enfermedad isquémica coronaria (EIC) tuvieron una prevalencia de más del doble entre las diabéticas tipo 2 que en las mujeres diabéticas tipo 1 (valor de $p<0.05$). Además, la comorbilidad con trastornos mentales como depresión o ansiedad fue más frecuente entre las diabéticas tipo 2 (valor de $p<0.05$).

Entre las comorbilidades más prevalentes en las diabéticas tipo 1 en comparación con las tipo 2, encontramos aquéllas derivadas de las complicaciones típicas de la diabetes, como son la retinopatía, la nefropatía y la cetoacidosis. Enfermedades metabólicas como el hiper/hipotiroidismo fueron también significativamente más frecuentes en las diabéticas tipo 1 (valores de $p<0.05$).

En cuanto al resultado del embarazo de las mujeres de la cohorte, un 21,9% de las diabéticas tipo 1 sufrieron abortos mientras que el 76,6% tuvieron embarazos a término. En las diabéticas tipo 2, el porcentaje de abortos asciende a un 30,6%, siendo un 67,9% el porcentaje de embarazos que llegaron a término. Las muertes fetales intrauterinas supusieron alrededor de un 1,5% del total de resultados del embarazo.

5.2. Control de la glucemia durante el periodo previo al embarazo y en cada uno de sus trimestres

En la **Tabla 2** se muestra el control de la HbA1c que las mujeres de la cohorte llevaron en el año previo al embarazo y en cada uno de sus trimestres, estratificado por tipo de diabetes. Fijándonos primero en el grupo de diabéticas tipo 1, más del 75% presentó al menos un registro de HbA1c en el periodo previo al embarazo, porcentaje que fue disminuyendo progresivamente durante el mismo hasta llegar al 38% durante el segundo y tercer trimestre, restringiendo estos últimos para embarazo a término y muerte fetal intrauterina.

La gran mayoría de las mujeres presentó un mal control ($HbA1c >7\%$) durante el año antes del embarazo ($>71\%$ embarazo a término, 85% aborto y 100% muerte fetal intrauterina). Esta proporción se mantuvo constante durante el primer trimestre con independencia del resultado de embarazo. Cabe destacar como, en las mujeres con embarazo a término, se produjo una disminución del mal control de glucemia, disminuyendo la proporción con $HbA1c >7\%$ hasta un 40% en el segundo trimestre y 35% en el tercer trimestre.

En referencia a las diabéticas tipo 2, la proporción de mujeres con registro de niveles de HbA1c en el año previo al embarazo fue ligeramente inferior (aproximadamente 70%) que la observada en las diabéticas tipo 1, porcentaje que también se vio disminuido hasta situarse alrededor del 30% en el segundo y tercer trimestres. Sobre aquéllas que tuvieron embarazos a término con registro durante el año previo al embarazo, el 55% presentó niveles de HbA1c<7% Vs. el 50,78% de mujeres que sufrieron abortos. En el primer trimestre, para aquellas mujeres que tuvieron embarazos a término, el porcentaje de HbA1c<7% aumentó hasta el 60%, llegando a ser del 80% durante el segundo y tercer trimestre. En las mujeres que sufrieron abortos, el 42% presentó niveles de HbA1c<7% en el primer trimestre.

5.3. Distribución de los diferentes grupos de tratamiento durante el periodo previo al embarazo y en cada uno de sus trimestres.

En la **Tabla 3** se muestran los tratamientos farmacológicos que recibieron las pacientes durante los 90 días previos al embarazo y en cada trimestre del mismo estratificados por tipo de diabetes.

Centrándonos en las diabéticas tipo 1, el 90% recibió tratamiento farmacológico durante el trimestre anterior al embarazo, siendo la insulina en monoterapia el tratamiento más frecuente (>85%) con independencia del tipo de embarazo. En las mujeres con embarazo a término, el tratamiento con insulina aumentó a lo largo del embarazo (del 84,6% en el periodo previo al mismo al 91,2% en el 3^{er} trimestre). En cuanto a las mujeres que sufrieron abortos, la evolución que se observa del trimestre anterior al embarazo al primer trimestre es contraria a la comentada previamente, disminuyendo el porcentaje de tratadas con insulina (del 88% al 84%) en favor del aumento de los porcentajes de mujeres sin tratamiento (del 7% al 10%) y tratadas con la combinación de ambos fármacos (del 4 al 5.5%).

En referencia a las pacientes con diabetes tipo 2, la proporción de tratadas durante el trimestre previo al embarazo no superó el 50%, siendo los antidiabéticos orales el tratamiento de elección (73% entre las tratadas). Para aquéllas cuyo embarazo llegó a término, el porcentaje de mujeres no tratadas disminuyó paulatinamente a lo largo del embarazo (de un 47,32% en el periodo previo al embarazo a un 25,85% en el último trimestre). En estas mujeres se observó un cambio de patrón de prescripción, de antidiabéticos orales (ADOs) a insulina, pasando de 40% de mujeres tratadas con ADOs

en el trimestre previo a un 12% en el tercer trimestre comparado con 7% al 42,4% para insulina, aumentando también la terapia combinada (ADOs junto con insulina), que pasó de un 5% al 20%. La misma tendencia en la evolución de las líneas de prescripción se observó en las mujeres que sufrieron abortos (del trimestre previo al embarazo al primer trimestre).

5.4 Correlación entre el control de glucemia y tipo de tratamiento durante el primer trimestre

Por último, se evaluó la correlación entre el manejo de glucemia y el tratamiento farmacológico durante el primer trimestre (*datos no mostrados*). Entre las diabéticas tipo 1, el tipo de tratamiento no indicó un mejor control de la glucemia, siendo los niveles de HbA1c similares entre las diferentes estrategias farmacológicas (>70% presentó niveles de HbA1c>7% en cada grupo farmacológico). En cuanto a las mujeres diabéticas tipo 2, las que no presentaron tratamiento en el primer trimestre tuvieron la proporción más alta de niveles de buen control de glucemia (HbA1c<7% 70%) independientemente del tipo de embarazo. Por el contrario, aquellas mujeres que recibieron tratamiento con la combinación de insulina y ADO (alrededor de un 15%) presentaron la proporción más alta en cuanto a niveles de mal control de glucemia (HbA1c>7%: 64% de las mujeres con embarazos a término y 73% de las que sufrieron abortos).

6. DISCUSIÓN

El presente estudio epidemiológico, identificó un total de 1511 mujeres con diabetes establecida antes del embarazo entre el 1 de enero de 1995 y el 30 de junio de 2012 en Reino Unido, usando para ello una base de datos poblacional de atención primaria.

Nuestra población estuvo compuesta por un 60% de mujeres diabéticas tipo 1 y un 40% de diabéticas tipo 2, y sus edades medias fueron de 28,97 y 33,69 años respectivamente. Tanto la distribución del tipo de diabetes como la edad media de las mujeres de ambos grupos son consistentes con los resultados de otro estudio similar, realizado en una cohorte de mujeres de Inglaterra, Gales y el Norte de Irlanda²⁷.

La mayoría de las diabéticas tipo 2 (>60%) en nuestro estudio, presentó IMCs superiores a 30, lo cual concuerda con el hecho de que la obesidad sea el principal factor de riesgo para esta enfermedad⁷. El IMC medio de las diabéticas tipo 1 de nuestro estudio fue de 27, algo superior al obtenido en otras ocasiones^{7,28}. En relación a las comorbilidades, entre las diabéticas tipo 2 destacó la presencia de comorbilidad cardiovascular, lo cual es ampliamente respaldado por la bibliografía²⁹. La relación depresión-diabetes mellitus ha sido previamente descrita, asociándose la depresión al desarrollo de diabetes en un 60%³⁰, lo que apoya el resultado obtenido. Por último, en las diabéticas tipo 1 destacó una mayor prevalencia de retinopatía, nefropatía, cetoacidosis y problemas tiroideos, comorbilidades descritas en la bibliografía^{31,32}.

En cuanto al registro del parámetro HbA1c, el hecho de que en el año antes del embarazo la mayoría de las mujeres independientemente del tipo de diabetes presentara una medida del mismo sugiere que se cumple la recomendación realizada desde la guía terapéutica NICE sobre el ofrecimiento de controles mensuales de HbA1c a mujeres diabéticas que quieran quedarse embarazadas. El 30% restante que no presentó registro previo al embarazo podría corresponderse, en parte, con embarazos no planeados³³, u otras situaciones tales como consultas privadas o falta de concienciación en el seguimiento de la diabetes.

Una amplia mayoría de las diabéticas tipo 1 tenían mal control de la glucemia (HbA1c>7%) en el año anterior al embarazo, valores que no mejoraron en el primer trimestre. Ante la ausencia de estudios similares con los que comparar nuestros resultados, éstos solo pueden ser relacionados con conclusiones de otros estudios epidemiológicos y guías terapéuticas. Según la American Diabetes Association, el nivel de HbA1c refleja el control glucémico del paciente en los últimos 2-3 meses³⁴, y un estudio³⁵ asegura que los valores medios de glucosa plasmática en el mes previo afectan en un 50% al resultado de la prueba, de manera que en este tiempo podrían observarse variaciones en la HbA1c si hubiese habido un cambio significativo en la glucemia. Dado que esto no se aprecia en nuestros resultados, podría deducirse que las medidas tomadas para disminuir la HbA1c de estas mujeres no fueron suficientes o no se llevaron a cabo a tiempo. Sea cual sea el motivo, el hecho de no alcanzarse los niveles óptimos de glucemia antes del embarazo ni durante el primer trimestre del mismo, podría afectar negativamente en la organogénesis y aumentar el riesgo de abortos y muertes fetales intrauterinas.

Centrándonos en el manejo de glucemia en diabéticas tipo 2, la proporción de mujeres controladas fue superior a la encontrada en las diabéticas tipo 1, tanto en el grupo de abortos como en el de embarazos a término. Mientras que en este último grupo el porcentaje de mal control disminuye paulatinamente a lo largo de los 4 periodos observados (en línea con lo ocurrido en el mismo grupo de diabéticas tipo 1), las mujeres que abortaron tuvieron peor control en el primer trimestre que en el periodo anterior al embarazo, en concordancia con estudios previos³⁶. Esto apoya el hecho de que el control de la glucemia en las diabéticas tipo 1 resulta más complejo que en las tipo 2 dada la naturaleza de ambos desórdenes.

En cuanto al tratamiento de las diabéticas tipo 1, las mujeres que tuvieron embarazos a término y muertes fetales intrauterinas estuvieron tratadas mayoritariamente con insulina antes y durante el embarazo. Por otro lado, en las mujeres que abortaron aumentó el tratamiento con antidiabéticos orales e insulina del periodo previo al embarazo al primer trimestre. Esta distribución de tratamientos indica que se siguen las recomendaciones de las guías terapéuticas sobre el mantenimiento de la insulina a lo largo del embarazo, y su combinación con antidiabéticos orales en aquellas pacientes que no consigan disminuir sus niveles de glucemia. Un 45% de diabéticas tipo 2 no tenían fármacos antidiabéticos prescritos en el trimestre previo al embarazo, probablemente debido a que su tratamiento se limitó a modificaciones en el estilo de vida, pero las proporciones de mujeres tratadas con insulina y con la combinación de fármacos tendieron también a aumentar a lo largo del embarazo.

Al determinar la correlación entre el tratamiento farmacológico recibido y el control de la glucemia de las mujeres en el primer trimestre, observamos que ambos factores son independientes. Mientras que en las diabéticas tipo 1 no se observaron diferencias entre el control de la glucemia en cualquiera de las estrategias farmacológicas seguidas, en las diabéticas tipo 2 las mujeres no tratadas fueron las que mejor control tuvieron, en contraposición a las tratadas con la combinación de fármacos, que obtuvieron los peores resultados. Los datos sugieren que el buen control de la glucemia de las gestantes no dependió tanto del tratamiento farmacológico seguido como del grado de gravedad de su propia enfermedad.

Fortalezas y limitaciones

Una de las fortalezas fundamentales de este estudio es la fuente de información, THIN, una base de datos poblacional representativa de la población de Reino Unido y validada en múltiples ocasiones para la realización de estudios epidemiológicos y farmacoepidemiológicos, incluyendo los temas que se discuten en el presente trabajo^{26,37}. Las características del sistema sanitario británico, de cobertura universal, hacen de la atención primaria la primera puerta de entrada. Este hecho sumado a la recogida rutinaria de datos de los pacientes por parte de los médicos da lugar a una gran cantidad de información de tipo diagnóstica, terapéutica y de laboratorio.

En este estudio hay también algunas limitaciones que caben ser destacadas. En primer lugar, aunque se partió de una población total de mujeres embarazadas de más de 200.000, la población final estuvo constituida por un total de 1511 diabéticas. Este tamaño muestral ha podido impedir algún análisis secundario, como es el estudio en las mujeres con muerte fetal intrauterina (N=22). Sin embargo, pese a esta limitación, el presente estudio muestra tendencias claras tanto en mujeres que abortaron como en las que tuvieron embarazos a término. Además, tanto la validez de la base de datos como la coincidencia en la prevalencia de muertes fetales intrauterinas con otros estudios¹⁶ indican que los datos son representativos.

Por último, dado que la base de datos no recoge visitas de las pacientes a médicos privados o especialistas, podría haber una infraestimación tanto de registro de HbA1c como de tratamientos farmacológicos. Sin embargo, se estima que este error es pequeño dado que la gran mayoría (80% aproximadamente) de las mujeres embarazadas en Reino Unido eligen a su médico de atención primaria como su primer profesional de la salud³⁸. Además, la alta proporción de mujeres con tratamiento en diabéticas tipo 1 refuerza este hecho. En relación a este tema, cabría preguntarse si la infravaloración de datos afectaría por igual a los dos tipos de diabetes y a los diferentes resultados del embarazo. Sería esperable un mayor porcentaje de derivaciones al especialista en mujeres con un grado mayor de gravedad de su patología (previsiblemente entre las diabéticas tipo 1), con embarazos de mayor riesgo que potencialmente podrían acabar en resultados negativos del embarazo. Sin embargo, las elevadas proporciones de tratamiento pre-embarazo en las mujeres diabéticas tipo 1 indican de nuevo que el porcentaje de error sería en cualquier caso pequeño.

7. CONCLUSIONES

El control de la glucemia durante el embarazo en mujeres diabéticas es un factor fundamental para prevenir resultados negativos del embarazo, y la necesidad del seguimiento de los niveles de HbA1c a lo largo del mismo queda recogida en las guías terapéuticas. Nuestro estudio muestra que, a pesar de esta indicación, un alto porcentaje de mujeres diabéticas llegó al embarazo con niveles de HbA1c por encima de las recomendaciones, y éstos no mejoraron durante el primer trimestre. Las pautas de tratamiento marcadas por las guías terapéuticas se siguieron en líneas generales, pero la mejoría en los niveles de HbA1c sólo se produjo a partir del segundo trimestre. Dado que la hiperglucemia es un factor de riesgo para el embarazo, es necesario un abordaje más temprano de las estrategias para disminuir los niveles de glucemia antes de la gestación y mantenerlos en niveles recomendables a lo largo de la misma. El presente estudio deja la puerta abierta a futuras investigaciones sobre la prevalencia de malformaciones congénitas y otras complicaciones asociados al embarazo en esta población, con el fin de evaluar el impacto de la hiperglucemia.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Åberg A, Westbom L, Källén B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev* 2001;61(2):85-95.
2. Yang J, Cummings EA, O'connell C, Jangaard K. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006 Sep;108(3 Pt 1):644-650.
3. Janssen PA, Rothman I, Schwartz SM. Congenital malformations in newborns of women with established and gestational diabetes in Washington State, 1984–91. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996;10(1):52-63.
4. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2000;182(2):313-320.
5. Tomado de <http://www.idf.org/epidemiology-prevention>. Enero 2016.
6. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(1):4-14.

7. Balsells M, Garcia-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;94(11):4284-4291.
8. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43(1):79-82.
9. Clausen TD, Mathiesen E, Ekbom P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, Damm P. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005 Feb;28(2):323-328.
10. Mills JL, Troendle J, Conley MR, Carter T, Druschel CM. Maternal obesity and congenital heart defects: a population-based study. *Am J Clin Nutr* 2010 Jun;91(6):1543-1549.
11. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period [<http://www.nice.org.uk/guidance/ng3>]. Consultada en Octubre de 2015.
12. Eriksson UJ, Cederberg J, Wentzel P. Congenital malformations in offspring of diabetic mothers—animal and human studies. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2003;4(1):79-93.
13. Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990–2002. *Diabetic Med* 2003;20(9):734-738.
14. Loeken MR. Advances in understanding the molecular causes of diabetes-induced birth defects. *J Soc Gynecol Investig* 2006 Jan;13(1):2-10.
15. Reece EA, Pinter E, Homko C, Wu YK, Naftolin F. The yolk sac theory: closing the circle on why diabetes-associated malformations occur. *J Soc Gynecol Investig* 1994 Jan-Mar;1(1):3-13.
16. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care* 2009 Nov;32(11):2005-2009.
17. Diabetes in pregnancy [<http://guidelines.diabetes.ca/executivesummary/ch36>]. Consultada en Enero 2016.
18. Global guideline on pregnancy and diabetes [<http://www.idf.org/guidelines/pregnancy-and-diabetes>]. Consultada en Enero 2016.

19. Wyatt J, Frias J, Hoyme H, Jovanovic L, Kaaja R, Brown F, et al. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabetic Med* 2005;22(6):803-807.
20. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, et al. Maternal glycemc control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 2007 Apr;30(4):771-776.
21. Tomado de <http://www.thin-uk.net/researchers/>. Enero 2016.
22. Blak B, Thompson M, Dattani H, Bourke A. Generalisability of The Health Improvement Network (THIN) database: demographics, chronic disease prevalence and mortality rates. *Journal of Innovation in Health Informatics* 2011;19(4):251-255.
23. Bourke A, Dattani H, Robinson M. Feasibility study and methodology to create a quality-evaluated database of primary care data. *Journal of Innovation in Health Informatics* 2004;12(3):171-177.
24. Tomado de <http://dmd.medicines.org.uk/DesktopDefault.aspx?tabid=2>. Enero 2016.
25. Tomado de <http://www.resip.co.uk/gemscript>. Enero 2016
26. Cea- Soriano L, García Rodríguez LA, Fernández Cantero O, Hernández- Díaz S. Challenges of using primary care electronic medical records in the UK to study medications in pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(9):977-985.
27. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ* 2006 Jul 22;333(7560):177.
28. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004 Apr 17;328(7445):915.
29. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-393.
30. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008 Dec;31(12):2383-2390.

31. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000 Feb 10;342(6):381-389.
32. Idriceanu J, Graur M, Preda C, Vasiliu I, Balcan R, Ungureanu M, et al. Thyroid pathology in patients with type 1 diabetes mellitus. 2011.
33. Wellings K, Jones KG, Mercer CH, Tanton C, Clifton S, Datta J, et al. The prevalence of unplanned pregnancy and associated factors in Britain: findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *The Lancet* 2013;382(9907):1807-1816.
34. Tomado de <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/blood-glucose-control/a1c/?loc=lwd-slabnav>. Enero 2016.
35. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002 Feb;25(2):275-278.
36. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia* 1990;33(2):100-104.
37. Gonzalez EL, Johansson S, Wallander MA, Rodriguez LA. Trends in the prevalence and incidence of diabetes in the UK: 1996-2005. *J Epidemiol Community Health* 2009 Apr;63(4):332-336.
38. Delivered with care: a national survey of women's experience of maternity care <https://www.npeu.ox.ac.uk/files/downloads/reports/Maternity-Survey-Report2010.pdf>. Consultado en Enero 2016

ANEXOS

Tabla 1. Características Principales de las mujeres diabéticas que quedaron embarazadas durante el periodo de estudio

	Diabetes tipo 1 907 (53.2%)		Diabetes tipo 2 604 (35.4%)		Inespecífico 194 (11.4%)		P
Características Basales							
Edad	28.97 (28.58-29.36)		33.69 (33.23-34.14)		31.60 (30.82-32.38)		<0.001
12-19	72	7.9	8	1.3	4	2.1	
20-29	403	44.4	125	20.7	62	32.0	
30-39	404	44.5	380	62.9	113	58.2	
40-49	28	3.1	91	15.1	15	7.7	
IMC (kg/m²)							<0.001
15-19.9	40	4.4	10	1.7	11	5.7	
20-24.9	394	43.4	70	11.6	45	23.2	
25-29.9	266	29.3	132	21.9	45	23.2	
30-39.9	158	17.4	368	60.9	64	33.0	
Desconocido	49	5.4	24	4.0	29	14.9	
Consumo tabaco							0.011
No Fumadora	499	55.0	355	58.8	104	53.6	
Fumadora Actual	215	23.7	126	20.9	37	19.1	
Exfumadora	152	16.8	113	18.7	46	23.7	
Desconocido	41	4.5	10	1.7	7	3.6	
Alcohol (unidades/semana)							0.252
0-4	233	25.7	148	24.5	44	22.7	
5-9	84	9.3	35	5.8	17	8.8	
10-14	50	5.5	19	3.1	10	5.2	
15 o más	9	1.0	3	0.5	0	0.0	
Desconocido	514	56.7	393	65.1	121	62.4	
Comorbilidades							
Depresión	247	27.2	206	34.1	52	26.8	0.011
Retinopatía	274	30.2	42	7.0	1	0.5	<0.001
Asma	141	15.5	119	19.7	32	16.5	0.107
Metrorragia	134	14.8	130	21.5	27	13.9	0.001
Ansiedad	126	13.9	114	18.9	31	16.0	0.035
Ovario Poliquístico	47	5.2	123	20.4	16	8.2	<0.001
HTA	60	6.6	107	17.7	10	5.2	<0.001
Hipotiroidismo	96	10.6	37	6.1	13	6.7	0.006
Anemia	51	5.6	57	9.4	24	12.4	0.001
Hiperlipidemia	54	6.0	69	11.4	2	1.0	<0.001
Hipertiroidismo	31	3.4	6	1.0	5	2.6	0.012
Epilepsia	17	1.9	12	2.0	3	1.5	0.926
Cetoacidosis*	28	3.1	1	0.2	0	0.0	<0.001
Nefropatía	15	1.7	3	0.5	0	0.0	0.030
EIC	3	0.3	8	1.3	0	0.0	0.030
Resultado del embarazo							
A Término	695	76.6	410	67.9	158	81.4	<0.001
Aborto	199	21.9	185	30.6	35	18.0	
Programado	75	37.69	53	28.65	16	45.71	
Espontáneo	116	58.29	124	67.03	16	45.71	
Inespecífico	8	4.02	8	4.32	3	8.57	
Muerte Fetal Intrauterina	13	1.4	9	1.5	1	0.5	

HTA, hipertensión arterial; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; EIC, enfermedad isquémica coronaria. Las características fueron determinadas en cualquier fecha previa al último periodo menstrual (LMP), seleccionando el dato más cercano a la misma.

*Los episodios de cetoacidosis fueron determinados en el año anterior al LMP.

Tabla 2. Manejo de glucemia durante el embarazo estratificado por tipo de embarazo estratificado y tipo de diabetes

Control de HbA1c (%)	DIABETES TIPO I						DIABETES TIPO II					
	Embarazo A Término 695 (%)	Aborto* 199 (%)	Muerte Fetal Intrauterina 13 (%)	Embarazo A Término 410 (%)	Aborto* 185 (%)	Muerte Fetal Intrauterina 9 (%)	Embarazo A Término 695 (%)	Aborto* 199 (%)	Muerte Fetal Intrauterina 13 (%)	Embarazo A Término 410 (%)	Aborto* 185 (%)	Muerte Fetal Intrauterina 9 (%)
MANEJO DE GLUCEMIA EN EL AÑO ANTES DE LA ULTIMA MENSTRUACIÓN												
Manejo de HbA1c	528	75.97	158	79.40	7	53.85	285	69.51	128	69.19	7	77.78
HbA1c <6% Buen control	44	8.33	12	7.59	-	-	64	22.46	23	17.97	-	-
HbA1c 6%-7% Control	109	20.64	12	7.59	-	-	91	31.93	40	31.25	1	14.29
HbA1c >7% Mal Control	375	71.02	134	84.81	7	100	130	45.61	65	50.78	6	85.71
No Manejo de HbA1c	167	24.03	41	20.60	6	46.15	125	30.49	57	30.81	2	22.22
MANEJO DE GLUCEMIA DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE												
Manejo de HbA1c	337	48.49	91	45.73	5	38.46	173	42.20	65	35.14	4	44.44
HbA1c <6% Buen control	17	5.04	3	3.30	-	-	39	22.54	9	13.85	-	-
HbA1c 6%-7% Control	84	24.93	11	12.09	-	-	65	37.57	18	27.69	-	-
HbA1c >7% Mal Control	236	70.03	77	84.62	5	100	69	39.88	38	58.46	4	100
No Manejo de HbA1c	358	51.51	108	54.27	8	61.54	237	57.80	120	64.86	5	55.56
MANEJO DE GLUCEMIA DURANTE EL SEGUNDO TRIMESTRE												
Manejo de HbA1c	264	37.99	NA		3	23.08	113	27.66	NA		3	33.33
HbA1c <6% Buen control	55	20.83	NA		-	-	50	44.25	NA		-	-
HbA1c 6%-7% Control	103	39.02	NA		1	33.33	40	35.4	NA		-	-
HbA1c >7% Mal Control	106	40.15	NA		2	66.67	23	20.35	NA		3	100
No Manejo de HbA1c	431	62.01	NA		10	76.92	297	72.44	NA		6	66.67
MANEJO DE GLUCEMIA DURANTE EL TERCER TRIMESTRE												
Manejo de HbA1c	269	38.71	NA		4	30.77	124	30.24	NA		3	33.33
HbA1c <6% Buen control	73	27.14	NA		1	25	58	46.77	NA		-	-
HbA1c 6%-7% Control	102	37.92	NA		-	-	43	34.68	NA		-	-
HbA1c >7% Mal Control	94	34.94	NA		3	75	23	18.55	NA		3	100
No Manejo de HbA1c	426	61.29	NA		9	69.23	286	69.76	NA		6	66.67

*En el grupo de mujeres que abortaron, el manejo de HbA1c sólo se consideró en el año antes de la última menstruación y en el primer trimestre.

Tabla 3. Distribución de los tratamientos durante el embarazo estratificado por tipo de embarazo y tipo de diabetes

Tratamiento	DIABETES I						DIABETES II					
	Embarazo A Término 695 (%)		Aborto* 199 (%)		Muerte Fetal Intrauterina 13 (%)		Embarazo a Término 410 (%)		Aborto* 185 (%)		Muerte Fetal Intrauterina 9 (%)	
Pre-embarazo (trimestre previo)												
No tratadas	76	10.94	15	7.54	1	7.69	194	47.32	81	43.78	1	11.11
Insulina	588	84.60	175	87.94	12	92.31	30	7.32	15	8.11	2	22.22
ADO	5	0.72	1	0.50	-	0.0	164	40	69	37.30	6	66.67
Insulina + ADO	26	3.74	8	4.02	-	0.0	22	5.37	20	10.81	0	0.0
1^{er} trimestre												
No tratadas	53	7.63	20	10.05	2	15.38	168	40.98	74	40	0	0.0
Insulina	612	88.06	167	83.92	11	84.62	66	16.10	23	12.43	4	44.44
ADO	3	0.43	1	0.50	-	0.0	115	28.05	58	31.35	4	44.44
Insulina + ADO	27	3.88	11	5.53	-	0.0	61	14.88	30	16.22	1	11.11
2^o Trimestre												
No tratadas	58	8.35	NA		1	7.69	136	33.17	NA		0	0.0
Insulina	621	89.35	NA		12	92.31	143	34.88	NA		4	44.44
ADO	2	0.29	NA		0	0.0	59	14.39	NA		2	22.22
Insulina + ADO	14	2.01	NA		0	0.0	72	17.56	NA		3	33.33
3^{er} Trimestre												
No tratadas	43	6.19	NA		0	0.0	106	25.85	NA		1	11.11
Insulina	643	91.22	NA		13	100	174	42.44	NA		7	77.78
ADO	2	0.29	NA		0	0.0	48	11.71	NA		1	11.11
Insulina + ADO	16	2.30	NA		0	0.0	82	20	NA		0	0.0