



BUAP

Facultad de Medicina.

Hospital Universitario de Puebla.

Sensibilidad y especificidad de los niveles de hemoglobina glucosilada como predictor de diabetes gestacional en primer trimestre.

Tesis para obtener el diploma de:
Especialista en Ginecología y obstetricia

Presenta:

Dra. Alejandra Cortés Parraguirre CVU: 894752

Director:

Dr. Alejandro Morales López

Asesor:

Dr. Michel D. Macías Amezcua



H. Puebla de Z. Febrero 2022.



BUAP

Facultad de Medicina.

Hospital Universitario de Puebla.

Sensibilidad y especificidad de hemoglobina glucosilada como predictor de diabetes gestacional en primer trimestre

Tesis para obtener el diploma de:

Especialista en Ginecología y obstetricia

Presenta:

Dra. Alejandra Cortés Parraguirre CVU:894752

Director:

Dr. Alejandro Morales López

Asesores:

Dr. Michel D. Macías Amezcua



H. Puebla de Z. Febrero 2022.



BUAP.

**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CAPACITACION EN SALUD**

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

Por este medio la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, para la evaluación de la tesis de la alumna **Alejandra Cortés Parraguirre**, manifiesta que después de haber revisado su tesis: **“Sensibilidad y especificidad de la hemoglobina glucosilada como predictor de diabetes gestacional en primer trimestre”** desarrollada bajo la dirección del **Dr. Alejandro Morales López** y asesoramiento metodológico **Dr. Michel Dassaejv Maciaz Amez** el trabajo se **ACEPTA** para proceder a su impresión.

Al cumplir con este último requisito, usted será considerado candidato a obtener el Diploma de la Especialidad en : **Ginecología y Obstetricia.**

Emite su voto aprobatorio:

Atentamente
“Pensar bien, para vivir mejor”
H. Puebla de Z., a 20 de enero 2022

M.C. Margarita Serrano Mendoza
Subdirectora de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud
Hospital Universitario de Puebla

DEDICATORIA

A Odi y Ale, los principales pilares en mi vida, quienes me enseñaron lo que era el trabajo, la disciplina, la honestidad y el hacer las cosas con amor, sin ellos nada de esto hubiera pasado. Espero algún día llegar a ser como ustedes.

A Richi y Ari, recordándome que siempre tenemos que avanzar y que juntos nada será imposible.

A Ferchi mi mejor amigo, que cada vez que tenía que tomar un nuevo camino, por bueno o malo que pareciera, me acompañabas tomándome de la mano, festejando conmigo los éxitos, y prestándome tu hombro para sufrir los fracasos impulsándome a seguir. Siempre juntos.

Al Dr. Arturo Toledo, un gran amigo, quien me dio la oportunidad de conocer el maravilloso mundo de la medicina desde otra perspectiva, con grandes enseñanzas de vida, la primer persona que confió en mi de manera profesional, siempre en mi corazón doctor.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios, por siempre ayudarme en el camino.

Gracias a Toñita, Miguel y Tere que me abrazaban cuando lo necesitaba.

Gracias a todos los maestros que tuve la oportunidad de conocer en este camino, principalmente el Dr. Alejandro Morales, por tantas enseñanzas tanto de medicina como de vida.

Índice

Tabla de contenido

1. ANTECEDENTES GENERALES	11
1 CLASIFICACIÓN DE DIABETES	11
2 TRANSPORTE DE LA GLUCOSA A TRAVÉS DE LA MEMBRANA CELULAR.....	11
3 GLUCONEOGENIA Y GLUCOGENÓLISIS: FORMACIÓN Y DESCOMPOSICIÓN DE GLUCÓGENO	13
4 CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO	14
5 TRANSPORTE Y METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS Y AMINOÁCIDOS DURANTE LA GESTAMPÓN	14
6 FISIOPATOLOGÍA DE DIABETES GESTACIONAL.....	16
7 ROL DE LA PLACENTA EN LA DIABETES GESTACIONAL	18
8 FACTORES DE RIESGO PARA DIABETES GESTACIONAL	18
9 CRITERIOS DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y DIABETES GESTACIONAL	19
10 METAS TERAPÉUTICAS GLUCEMICAS EN EL EMBARAZO	21
11 COMPLICACIONES NEONATALES EN PACIENTES CON DIABETES GESTACIONAL.....	22
12 FISIOPATOLOGÍA ACTUAL FETOPATÍA DIABÉTICA.....	22
13 ORIENTACIÓN PRECONCEPCIONAL	23
14 EDUCACIÓN AL PACIENTE	23
2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	25
2.1 DEFINICIÓN DE DIABETES GESTACIONAL	25
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	25
2.3 ¿QUÉ ES LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA?.....	25
2.5 TAMIZAJE DE DIABETES GESTACIONAL EN PRIMER TRIMESTRE.....	28
2.6 MODELOS DE PREDICCIÓN DE DIABETES GESTACIONAL.....	29
2.7 HEMOGLOBINA GLUCOSILADA PARA DIAGNÓSTICO.....	30
2.8 HEMOGLOBINA GLUCOSILADA COMO TAMIZAJE DE PRIMER TRIMESTRE	31
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
4. JUSTIFICACIÓN	34
5. HIPÓTESIS CIENTÍFICA	35
6. OBJETIVOS:	35
a. OBJETIVO GENERAL:.....	35
7. MATERIAL Y MÉTODO.	36

8.	UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL	36
9.	MARCO MUESTRAL	36
10.	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	37
a.	Criterios de inclusión.	37
b.	Criterios de exclusión.....	37
c.	Criterios de eliminación.	37
11.	TIPO DE MUESTREO.....	37
12.	TAMAÑO DE LA MUESTRA	38
13.	VARIABLES DEL ESTUDIO Y ESCALA DE MEDICIÓN.....	38
14.	ESTRATEGIA DE TRABAJO.	40
15.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	42
16.	LOGÍSTICA	43
a.	Recursos Humanos	43
b.	Recursos Materiales	43
c.	Recursos Financieros	43
17.	ASPECTOS ÉTICOS	44
1.	RESULTADOS.....	46
18.	DISCUSIÓN	53
19.	CONCLUSIÓN	55
22.	ANEXOS.....	60

Tabla de abreviaturas

SDG	Semanas de gestación
TDP	Trabajo de parto
GPC	Guía de practica clínica
RR	Riesgo relativo
IC	Intervalo de confianza
DG	Diabetes gestacional
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo
MCG	Microgramos
ACOG	Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia
PE	Preeclampsia

Resumen

Introducción. La diabetes gestacional (DG) resulta en la actualidad un problema de salud pública asociado a complicaciones perinatales y predisposición materna para desencadenar un padecimiento crónico; así como con otras patologías, la predicción del desarrollo de DG permitirá realizar intervenciones tempranas, como la medición de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en primer trimestre, pueden prevenir complicaciones, disminuyendo estancias hospitalarias e incidencia de diabetes mellitus (DM) tanto en la madre como el recién nacido.

Objetivos: Determinar los niveles de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la HbA1c como predictor de diabetes gestacional en primer trimestre.

Material y metodología: Este estudio observacional prospectivo incluyó mujeres sanas mexicanas que se encontraran en primer trimestre de gestación (menos de 13.6 semanas de gestación), mayores de 18 años, excluyendo aquellas mujeres con antecedente de enfermedades metabólicas, autoinmunes, de ingesta de metformina pre gestacional, evidencia de alteraciones en ultrasonido de primer trimestre. Se les realizó medición de HbA1c antes de las 13.6 semanas y curva de tolerancia a la glucosa de 75 gr (CTGO) entre las 24 y 28 semanas, calculando especificidad (E), sensibilidad (S), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) mediante el análisis del área bajo la curva de características receptor-operador (ROC).

Resultados: Se analizaron los valores de HbA1c y resultados de CTGO de 51 mujeres. Edad materna media de 33.2 ± 5.5 años, índice de masa corporal pre gestacional 27.08 ± 5.2 kg/m², CTGO basal 81.5 ± 7.4 mg/dl, a la hora 142.92 ± 30.1 mg/dl, y a las 2 horas 114.98 ± 23.8 mg/dl, con una HbA1c en pacientes que desarrollaron diabetes gestacional de 5.4 ± 0.41 mg/dl ($p=0.05$).

Conclusiones: El rango de HbA1c durante primer trimestre predictor para desarrollo de DG fue de 5.4%, con una sensibilidad de 64%, especificidad de 78%, VPP 85.2% y VPN 52.9%. Sugerimos que pacientes que presenten valores mayores a éste requirieren inicio de medidas dietéticas para disminuir riesgo de morbimortalidad materno-fetal.

Palabras clave: hemoglobina glucosilada, HbA1c, diabetes gestacional, embarazo

Abstract

Gestacional diabetes (DG), its actually a public health problem, associated to perinatal complication and maternal predisposition for a chronic disease; as other pathologies, the prediction of DG development with the measurement of glycated hemoglobin (HbA1c) could be predictor of gestacional diabetes development, even allowing the early dietary modifications to reduce the risks of development and a better control during pregnancy. For now is not considered within prenatal control.

Introducción

1. ANTECEDENTES GENERALES

1 CLASIFICACIÓN DE DIABETES

De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) la diabetes se clasifica de acuerdo a las siguientes categorías:

- 1) Diabetes mellitus tipo 1: Destrucción autoinmune de células beta, usualmente deficiencia absoluta de insulina.
- 2) Diabetes mellitus tipo 2: Pérdida progresiva de secreción insulínica por células beta, asociada a antecedente de resistencia a la insulina.
- 3) Diabetes mellitus gestacional: Diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo sin antecedente previo al embarazo de diabetes.
- 4) Tipos específicos de diabetes asociados a otras causas (fibrosis quística y pancreatitis)
- 5) Diabetes inducidas por químicos o drogas: Uso de glucocorticoides, tratamiento de VIH, o después de trasplante de órganos. ¹

2 TRANSPORTE DE LA GLUCOSA A TRAVÉS DE LA MEMBRANA CELULAR

Los productos finales de la digestión de hidratos de carbono en el tubo digestivo son casi exclusivos de la glucosa, la fructosa y la galactosa (con una media de 80% para la glucosa). Tras su absorción gran parte de fructosa (y casi toda la galactosa) se convierten rápidamente en glucosa a nivel hepático. Así la glucosa se convierte en la vía final común para el transporte de casi todos los hidratos de carbono a las células tisulares.

²

La razón obedece a que el hígado produce gran cantidad de *glucosa- fosfatasa* por tanto, la glucosa-6-fosfato se puede descomponer de nuevo a la glucosa y fosfato haciendo que la glucosa regrese de nuevo a la sangre a través de la membrana celular hepática. ²

La glucosa no difunde fácilmente por los poros de la membrana celular, dado que el peso molecular máximo de las partículas capaces de hacerlo es de aproximadamente 100 g/mol y la glucosa tiene un peso molecular de 180 g/mol. No obstante, la glucosa pasa al interior de las células con cierta libertad gracias a la difusión facilitada.²

Los principios básicos de este mecanismo son:

- La matriz lipídica de la membranas celular es penetrada por un gran número de moléculas proteínicas transportadoras que se unen a la glucosa. En esta forma unida, el transportador lleva la glucosa de un lado a otro, por ende se transportará más glucosa desde el área de mayor a la de menor concentración que en la dirección opuesta.

- El transporte de la glucosa por las membranas de la mayoría de las células es diferente a la de la membrana gastrointestinal o al epitelio de los túbulos renales; sin embargo, en ambos casos, la glucosa es transportada por un mecanismo de co-transporte activo de sodio-glucosa en el que el transporte activo de sodio provee la energía para absorber la glucosa contra una diferencia de concentración. Este mecanismo de co transporte del sodio-glucosa actúa solo en ciertas células epiteliales especiales adaptadas de manera específica para la absorción activa de glucosa, en las demás, la glucosa se transporta solo desde las zonas de concentración más altas a las más bajas mediante difusión facilitada, algo factible por las propiedades de unión especiales de *proteínas de membranas transportadora de la glucosa*.

- La insulina aumenta enormemente la velocidad de transporte de la glucosa, (así como otros monosacáridos), hasta 10 veces mas que si ésta no existiera.

- Inmediatamente después de entrar en la célula, la glucosa se combina con un radical fosfato. Esta fosforilacion esta favorecida principalmente por la enzima *glucocinasa* del hígado o la *hexocinasa* de la mayor parte de las otras células. La fosforilación de la glucosa es casi completamente irreversible, a excepción de las células hepáticas, el epitelio tublar renal y las células epiteliales intestinales quienes disponen de otra enzima, la *glucosa fosfatasa* que cuando se activa revierte la reacción. Por tanto, en la mayor parte de los tejidos del cuerpo, la fosforilacion sirve para capturar glucosa celular.

- Tras su absorción celular, la glucosa se utiliza de inmediato para proveer energía a la célula o bien se almacena en forma de *glucógeno*, un gran polímero de glucosa.²

Todas las células del organismo pueden almacenar al menos una porción de glucógeno, pero algunas lo depositan en grandes cantidades, en especial las células hepáticas, que alojan hasta un 5-8% de su peso en forma de glucógeno, y las células musculares que albergan hasta un 1-3% de su peso. Esta conversión de los monosacáridos en un compuesto precipitado de elevado peso molecular (glucógeno) facilita el depósito de grandes cantidades de hidratos de carbono sin alterar de manera significativa la presión osmótica de los líquidos intracelulares.²

3 GLUCONEOGENIA Y GLUCOGENÓLISIS: FORMACIÓN Y DESCOMPOSICIÓN DE GLUCÓGENO

La *glucosa-6-fosfato* se convierte primero en *glucosa-1-fosfato*; transformándose en *uridina difosfato glucosa*, para finalmente convertirse en glucógeno, aunque también ciertos complejos más pequeños (como el ácido láctico, glicerol, ácido pirúvico y algunos aminoácidos desaminados), pueden transformarse en glucosa o compuestos muy afines para ser almacenados como glucogéno.²

La glucogenólisis no sucede por inversión de las mismas reacciones químicas que sirvieron para sintetizar el glucógeno; en su lugar, cada molécula de la glucosa sucesiva de cada rama de polímero de glucógeno es escindida mediante una fosforilación, catalizada por la enzima fosforilasa; la activación de ésta enzima puede estar condicionada por diversos eventos, teniendo como efecto inicial común la síntesis celular de AMP-cíclico.

Como parte de esto, la médula suprarrenal libera la adrenalina tras la estimulación del sistema nervioso simpático, provocando un aumento en la disponibilidad de la glucosa para un metabolismo energético rápido.

El glucagón es secretado por el páncreas cuando la concentración sanguínea de glucosa se ve reducida, provocando estimulación de la formación de AMP cíclico

principalmente en las células hepáticas con lo que a su vez el glucógeno hepático se transforma en glucosa provocando su liberación al torrente sanguíneo, elevando su concentración plasmática.²

4 CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO

La glucosa resulta el sustrato cuantitativamente más importante que logra atravesar la placenta, seguido de los aminoácidos. El metabolismo lipídico (excepto los ácidos grasos libres y cuerpo cetónicos), es especialmente afectado durante el embarazo a pesar de que la placenta es prácticamente impermeable a ellos.³

Durante la gestación existen dos etapas bien diferenciadas: una fase anabólica (primeros dos trimestres) caracterizada por un crecimiento fetal muy limitado y con un aumento de peso corporal materno debido a una lipogénesis activa que permite la acumulación de tejido adiposo y, una catabólica (predomina en el tercer trimestre) en la que tiene lugar la movilización de las reservas maternas a través de la placenta para asegurar el crecimiento fetal, viéndose reflejado principalmente en la disminución de almacenamiento lipídico. En esta etapa la cetogénesis y gluconeogénesis se presentan mucho más aceleradas, permitiendo que los nutrientes fetales estén disponibles continuamente.^{3,4}

5 TRANSPORTE Y METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS Y AMINOÁCIDOS DURANTE LA GESTACIÓN

La existencia y naturalidad de los transportadores de difusión facilitada de la glucosa han sido conocidos desde hace tiempo sin embargo, fue hasta finales de los años 80 que éstos receptores fueron conocidos a niveles moleculares y no solo sus características cinéticas. En el caso específico de la glucosa, su difusión facilitada a través de la membrana celular es catalizada por transportadores tipo GLUT o SLC2 (por sus siglas en inglés Solute carrier family 2) quienes pertenecen a la super familia de transportadores facilitadores; y característicamente no requiere de ATP para ser transportada. El

descubrimiento de los anticuerpos específicos de transportadores y cDNA prueba que existen diferentes isoformas de esta familia, mejorando los estudios de transporte de glucosa y su regulación.⁵

Durante las dos fases del metabolismo en el embarazo existen variaciones en las hormonas gestacionales y placentarias (respecto a concentración y con efecto sobre la sensibilidad a la insulina) con el objetivo de control en glucemias maternas. Durante el tercer trimestre la madre tiende a presentar hipoglucemia de predominio preprandial, principalmente por disminución de la gluconeogénesis (por disminución de glucógenos hepático), aumento en la utilización de la glucosa, o ambos.^{2,6}

En conclusión, durante el embarazo la madre presenta fisiológicamente una mayor acumulación de tejido adiposo, además de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina secundaria.³ Este estado de resistencia a la insulina también promueve producción endógena y uso de reservas de tejido graso, provocando un incremento de las concentraciones de glucosa plasmática y aminoácidos fetales.

El plasma materno también es la única fuente de aminoácidos para el feto, pero a diferencia de la glucosa, su concentración en plasma fetal es incluso más elevado que en la madre, ya que la transferencia placentaria de aminoácidos se lleva a cabo a lo largo de un proceso activo garantizando la disponibilidad suficiente de estos metabolitos esenciales al feto y justificando así, la tendencia a hipoaminoacidemia materna.³

El transportador primario de glucosa presente en tejido veloso placentario es GLUT 1, la mayoría expresada en sincitiotrofoblasto (células endoteliales y basales placentarias, o microvellosidades y membrana basal del sincitiotrofoblasto), con una distribución asimétrica y con un grado de expresión mayor en microvellosidades de membrana que en la membrana basal, también se ha encontrado en células de citotrofoblasto. Como resultado de esta diferencia la expresión y actividad del transportador de glucosa en el lado microvellositario del sincitiotrofoblasto es hasta 4-6 veces mayor que la membrana basal.⁵

Existen evidencias científicas que sugieren un papel importante de los receptores nucleares **PPAR γ** , quienes se encargarían de regular la sensibilidad a la insulina. Éstos

receptores tienen una función clave en el proceso de la adipogénesis y el almacenamiento de lípidos, mejorando la sensibilidad insulínica periférica gracias a que disminuyen los ácidos grasos en la circulación impidiendo que éstos se acumulen en otros tejidos. Durante la gestación, el receptor PPAR γ genera modificaciones a nivel de la célula pancreática, provocando una hiperplasia e hipertrofia de éstas, lo que provoca un aumento en la secreción de insulina materna.³ Otra función importante del receptor PPAR γ es su participación en la diferenciación o maduración trofoblástica y detección de nutrientes en placentarios. Especialmente, este receptor aumenta la expresión de transportadores de ácidos grasos en la placenta lo que favorece el transporte materno fetal, jugando un papel fisiológico esencial tanto en la sensibilidad a la insulina materna (a través del tejido adiposo y la célula beta pancreática), como en el transporte placentario de nutrientes desde la madre al feto.^{3,4}

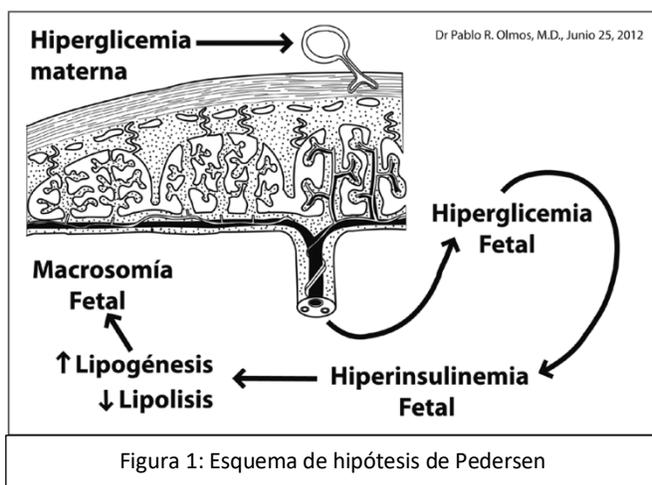
6 FISIOPATOLOGÍA DE DIABETES GESTACIONAL

Como se comentó previamente, un embarazo normal es caracterizado por una resistencia insulínica e hiperlipidemia que incrementa de manera progresiva a partir de la secreción placentaria de múltiples hormonas contrarreguladoras como son la hormona de crecimiento, corticotropina, lactógeno placentario, progesterona, estrógenos y prolactina. Estos cambios fisiológicos aseguran un desarrollo y crecimiento fetal óptimo, y que las demandas adicionales de energía para el nacimiento y la lactancia sean cubiertas (siendo más evidentes entre las 16 y 18 semanas de gestación y más pronunciadas al final del tercer trimestre). La diabetes gestacional ocurre cuando la secreción de insulina materna es incapaz de compensar el aumento en la resistencia fisiológica en el embarazo. La hiperglicemia materna provoca un aumento en el transporte de glucosa a través de la placenta teniendo como consecuencia hiperglicemia e hiperinsulinemia fetal y un acelerado crecimiento fetal.^{7,8}

El primer caso de diabetes gestacional fue descrito en la tesis de doctor en medicina Heinrich G. Bennewitz en 1824, tratándose de una embarazada que desarrolló DM sintomática durante el embarazo, y cuyos síntomas (poliuria, polidipsia) y signos,

(glucosuria de 125 g/l) desaparecieron después del parto, sucediendo casos similares entre 1825 y 1947 clasificándose como “*glucosuria benigna del embarazo*” sin embargo en 1949, se observó mayor incidencia de DM2 en pacientes con antecedente de “complicaciones obstétrica”, asociado a mayores incidencias tanto de mortalidad perinatal (2-7 veces lo normal), así como fetos mayores de 4 kilos por lo tanto, a partir de este año el término “*glucosuria benigna del embarazo*” dejó de aplicarse.⁹

En este contexto, el danés Jirgen Pedersen, fue el primero en sugerir que el mal control de la diabetes tipo 1 materna daba lugar a hiperglucemia materna, a la que a su vez producía hiperglucemia fetal e hiperinsulinemia fetal y, como consecuencia



macrosumía fetal a través de un incremento en la lipogénesis en los adipocitos fetales mediados por insulina. (Figura 1). Adicionalmente, la insulina posee propiedades anabólicas similares a la hormona del crecimiento contribuyendo aún más al aumento del peso fetal. Esta secuencia fue lo que se ha llamado desde entonces “*la hipótesis de Pedersen*” (aunque ésta nació como

una explicación de la macrosomía fetal en DM1 pre gestacional). Desde entonces y aplicando los principios de esta hipótesis, el tratamiento y objetivo del tratamiento de ésta patología durante el embarazo es reducir valores de glicemia materna con el fin de evitar macrosomía fetal y sus consecuencias.⁹ En 1988 MacFarlane, enfrentando el consenso universal en el sentido que la macrosomía y el hiperinsulinismo fetal persistían incluso en madres con DG controlada, se atrevió a desafiar la hipótesis de Pedersen sugiriendo que, además de la hiperglucemia materna que genera un gradiente de glucosa direccionando su transporte hacia el feto a través de la placenta, una posible hiperplasia de las células beta pancreáticas fetales determinada genéticamente, produciría el efecto de “atraer” glucosa desde la madre hacia la circulación fetal, en lo que llegó a llamarse “hipótesis de Pedersen extendida”.⁹ En los años posteriores a 1988, ni las versiones “modificadas” ni

la “extendida” de la ganaron seguidores, y el misterio de la macrosomía persistente pese a un buen control glicémico permaneció sin resolverse.⁹

7 ROL DE LA PLACENTA EN LA DIABETES GESTACIONAL

La placenta es un órgano transitorio que funciona exclusivamente durante el embarazo; así pues, actúa como una barrera natural entre la circulación de la sangre materna y fetal cumpliendo un amplio rango de funciones endocrinas y de transportación. La comunicación entre la sangre materna y fetal hace además de ser un crucial regulador de la nutrición fetal, intercambio gaseoso, y tolerancia inmune materna, también sea el blanco de alteraciones maternas y/o fetales asociadas con patologías gestacionales, entre ellas la DG. Algunas de estas complicaciones gestacionales se desarrollan a partir de una alteración en el desarrollo placentario, así como una morfología aberrante y capacidad de transporte alterada.¹⁰

El transportador de glucosa GLUT 1 se expresa en vellosidades del lado materno, sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto y endotelio del lado fetal de la placenta permitiendo el transporte facilitado de glucosa desde la madre hacia el feto. Así mismo, el endotelio de las arterias umbilicales y sus ramas expresan el transportador GLUT3, que remueve parte de la glucosa de la circulación fetal, antes que ingrese al lado fetal de la placenta, lo que aumenta el gradiente de glucosa de la madre al feto, incrementando aún más la tasa de transporte materno fetal de glucosa.⁹

La fisiopatología de la DG no está del todo entendida sin embargo, las características clásicas de la DM2 y el síndrome metabólico como son: resistencia a la insulina, hiperglicemia, e hiperlipidemia han sido también descritas para la DG, y gran parte de esta fisiopatología está asociada a defectos en macro y micro anatomía placentaria y los cambios en su función placentaria.¹⁰

8 FACTORES DE RIESGO PARA DIABETES GESTACIONAL

Después de diversos estudios se reportó que basado en los factores predictores, los factores de riesgo más sensibles para desarrollo de DG fueron edad materna avanzada, obesidad e historia previa de DG. ⁸

La NICE y SIGN maneja como factores de riesgo el IMC $>30 \text{ kg/m}^2$, historia previa de recién nacido macrosómico ($>4.5 \text{ kg}$), historia personal previa de diabetes gestacional, historia en familiar de primer línea de DM y etnia (africa-americana, latinos, americanos nativos, asiático-americano, negros caribeños, medio oeste), la ADIPS además los divide entre moderado (IMC $25\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ y etnia) y alto riesgo (mismos criterios de la NICE agregando edad mayor de 40 años, síndrome de ovario poliquístico y medicación específicamente con corticoesteroides y antipsicóticos), y por último la ADA menciona éstos mismos criterios (como única diferencia considera a partir de IMC $>25 \text{ kg/m}^2$) agregando sedentarismo, hipertensión arterial sistémica, HDL disminuída, triglicéridos mas de 250 mg/dl , hemoglobina glucosilada $>5.7\%$, signos de resistencia a la insulina como acantosis nigricans e historia de enfermedad cardiovascular. Ciertos estudios se han dedicado a analizar la funcionalidad de éstos factores de riesgo como tamizaje único, concluyendo que los criterios de la ADA en conjunto tienen una sensibilidad del 100% y una especificidad de 3.9% , y tanto los factores de riesgo considerados por la NICE como ADIPS han mostrado una especificidad superior (NICE de 32.4% y ADIPS 13.7%) pero menor sensibilidad (NICE 92.7% , ADIPS 98.6%). Es claro que la cantidad de mujeres que requerirían de tamizaje de acuerdo a los criterios propuestos por la ADA es mayor comparada con los propuestos por NICE y ADIPS entonces pues menos mujeres estarían exentas de realizar el tamizaje, lo que tendría como conclusión un tamizaje universal. ^{8,11}

9 CRITERIOS DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y DIABETES GESTACIONAL

Una diabetes pregestacional no diagnosticada se asocia con pobres resultados perinatales, con incremento en la tasa de anormalidades congénitas y mortalidad perinatal.¹² La diabetes mellitus puede ser diagnosticada con base en criterios de glucosa plasmática, glucosa plasmática en ayuno, nivel de glucosa plasmática a las 2 horas con

una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) con una carga de 75 gramos, o con cuantificación de hemoglobina glucosilada (HbA1c); la ADA recomienda realizar la cuantificación de HbA1c bajo métodos aceptados por la NGSP y estandarizarlos con valores dados por el estudio para control de diabetes y sus complicaciones (DCCT por sus siglas en inglés). Cuando se usa la HbA1c para diagnóstico de diabetes, es importante reconocer que A1C es una medida indirecta del valor promedio de niveles de glucosa y que deben de considerarse otros factores que pueden impactar y modificar la glucosilación de la hemoglobina independientes de la glucemia como son edad, raza/etnia, anemia/hemoglobinopatías. ¹

La mujer mexicana pertenece a un grupo étnico considerado de riesgo para DM, identificándose también como factores de riesgo la edad materna mayor de 30 años, historia previa de DG, historia familiar de diabetes, IMC mayor de 30, historia de abortos o muerte fetal in útero de causa inexplicable. ¹³

Se recomienda realizar glucosa plasmática de ayuno en la primera visita prenatal o antes de las 13 semanas en todas las pacientes, para una detección no diagnosticada antes del embarazo, también se recomienda realizar un examen general de orina o una tira reactiva de orina, mostrando que la presencia de glucosuria 2 cruces (++) en una ocasión o 1 cruz (+) en dos o más ocasiones en exámenes de orina rutinarios durante el control prenatal puede indicar DG no diagnosticada y obliga a realizar estudios específicos. ¹³

Los criterios para establecer el diagnóstico de DG por un paso emitidos por el consenso IADPSG son:

- Realizar CTGO con carga de 75 gr en mujeres sin diagnóstico previo de DM, con medición de glucosa central basal, a la hora y dos horas post carga.
- La curva debe realizarse en la mañana con un ayuno mínimo de 8 horas.
- El diagnóstico de DG se establece cuando uno de los valores plasmáticos se encuentra elevado. ¹³

Los criterios para establecer diagnóstico de diabetes gestacional en dos pasos de acuerdo al consenso NIH son:

- Realizar tamizaje con 50 gr de glucosa (no se requiere ayuno) con medición de la glucosa 1 hora post carga, antes de las 13 semanas de gestación.
- Si los niveles plasmáticos de glucosa a la hora son mayores o iguales de 140 mg/dl se procede a CTGO.
- La CTGO debe realizarse en ayuno, con carga oral de 100 gr de glucosa y mediciones en ayuno 1, 2 y 3 horas postcarga.
- Se realiza diagnóstico con 2 valores por arriba de los valores plasmáticas de referencia. ¹³

Persiste la controversia respecto al tipo de test que se debe elegir para el diagnóstico (un paso vs dos pasos). Se ha considerado que la prueba de un paso (con carga de 75 gr) puede incrementar la prevalencia de diabetes gestacional en comparación con la prueba de tamizaje de 50 gr. ¹⁴

Existe evidencia de que los valores de la CTGO tomados en la primera hora,

Condición	Valores plasmáticos de referencia Coustan/Carpenter	Valores plasmáticos de referencia NDDG
Glucosa plasmática en ayuno	95mg/dL	105 mg/dL
Glucosa plasmática 1 hora pos carga	180mg/dL	190 mg/dL
Glucosa plasmática 2 horas pos carga	155mg/dL	165 mg/dL
Glucosa plasmática 3 horas pos carga	140mg/dL	145 mg/dL

* Se realizará el diagnóstico de Diabetes gestacional con 2 valores por arriba de los valores de referencia

** El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia recomienda disminuir el umbral a 135mg/dl en población de alto riesgo.

***Adaptado de: Diabetes AA. Standards of Medical Care in Diabetes - 2016. Am Diabetes Assoc. 2016;37(October 2016):14-80.

parecieran ser los mas importantes para el diagnóstico de DG por ser la mejor correlación con el peso de nacimiento y es el mejor valor reproducible de acuerdo a su especificidad y sensibilidad con respecto a las condiciones fetales. ¹⁵

10 METAS TERAPÉUTICAS GLUCEMICAS EN EL EMBARAZO

De acuerdo a la ADA, las metas terapéuticas de una glucosa en ayuno son de <95 mg/dl (5.3 mmol/L), glucosa 1 hora postprandial <140 mg/dl (7.8 mmol/L) y 2 horas postprandial <120 mg/dl (6.7 mmol/L).¹⁶

11 COMPLICACIONES NEONATALES EN PACIENTES CON DIABETES GESTACIONAL

Existe una gran relación entre incremento de niveles de glucosa materno y morbilidad perinatal.¹⁴ El estudio de hiperglucemia y resultados adversos en el embarazo (HAPO)¹⁷ demostró que en los recién nacidos (por arriba de percentil 90) incrementan el riesgo en el desenlace perinatal, como son:

- Peso al nacimiento por arriba de percentil 90 (OR 1.31 – 1.51)
- Nacimiento por cesárea (OR 1.22 – 1.32)
- Hipoglicemia neonatal clínica (OR 1.18 – 1.26)
- Péptido C sérico en cordón umbilical por arriba de percentil 90 (OR 1.47 – 1.83)
- Preeclampsia (OR 1.37 – 1.46)
- Nacimiento pretérmino antes de las 37 semanas (OR 1.08 – 1.22)
- Suma de pliegues cutáneos por arriba de percentil 90 (OR 1.18 – 1.53)
- Porcentaje de grasa corporal (OR 1.22 – 1.53)^{17,18}

12 FISIOPATOLOGÍA ACTUAL FETOPATÍA DIABÉTICA

El hiperinsulinismo fetal es la clave de los síntomas de la fetopatía diabética y de acuerdo a estudios en ratones han sido causa de muerte fetal. Recién nacidos con niveles elevados de insulina en cordón umbilical han demostrado mayor frecuencia en falta de adaptación postparto, hiperbilirrubinemia, hipoglicemia, inmadurez al nacimiento y síndrome de distrés respiratorio.¹⁵

13 ORIENTACIÓN PRECONCEPCIONAL

De acuerdo con la ADA, al inicio de la pubertad, los consejos pre concepcionales deberían incorporarse en las consultas de rutina de las mujeres con vida sexual activa, así mismo se debe dar orientación sobre planificación familiar y métodos anticonceptivos. Entre estos consejos pre concepcionales se debe marcar la importancia de control glicémico pregestacional tan cerca de lo normal como sea posible, idealmente con HbA1c <6.5% (48 mmol/mol), para reducir el riesgo de anomalías congénitas. ¹

14 EDUCACIÓN AL PACIENTE

La educación al paciente es un componente esencial en el tratamiento de la diabetes. Un paciente informado y motivado contribuye a mejorar los resultados, a menos que los pacientes comprendan la enfermedad, las posibles consecuencias y los métodos para control de la enfermedad y reducir riesgo de complicaciones, el manejo podría no ser exitoso por ende es necesario un equipo multidisciplinario que trabaje con este objetivo.

Se debe hacer consiente a la madre sobre las características de su diagnóstico, así como posibles riesgos y complicaciones entre las que se incluyen un mayor riesgo para sufrir preeclampsia y para requerir una interrupción obstétrica vía abdominal, anomalías congénitas (en caso de existir diabetes preexistente), macrosomía, lesiones al nacimiento, muerte fetal, ictericia neonatal, e incluso mayor riesgo de padecer diabetes y obesidad en la adultez. ¹⁹

Se debe informar sobre la necesidad de cambios en estilo de vida sin embargo adaptándose al tipo de vida de cada paciente; siendo que puede existir mayor estrés si en su trabajo no se le permite comer cuando sea necesario o medición de glucemias capilares, o en paciente con vidas más ajetreadas, por ejemplo, aquellas que cuentan con más de un trabajo, con medios económicos reducidos, quienes no tienen típicamente un horario para comidas o para adherirse a un tratamiento específico. ¹⁹

Se debe incluir a la familia en el tratamiento y hacerla parte del seguimiento y apoyo que la paciente requiere. Esto incluye que muchas pacientes en ocasiones no pueden apegarse a la dieta siendo que debe cocinar para toda la familia, y no les es posible realizar diferentes comidas, por lo que se pueden incluir en la comida usual que ellas llevan, educando a la familia y haciéndolas cómplices del tratamiento. ¹⁹

2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

2.1 DEFINICIÓN DE DIABETES GESTACIONAL

La organización mundial de la salud (OMS) define a la DG como aquella diabetes o intolerancia a la glucosa que es primariamente detectada durante el embarazo²⁰. La definición mas actual de acuerdo a la guía de práctica clínica en México, es un padecimiento caracterizado por la intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad que se reconoce por primera vez durante el embarazo y que puede o no resolverse después de éste¹³, por otro lado, la diabetes pregestacional se refiere a aquellas pacientes con diagnósticos previo de la patología que se embarazan o se diagnostican durante el primer trimestre.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

La federación internacional de Diabetes estima una prevalencia global de 16.9% de hiperglicemia global en el embrazo en 2013. ²¹ De acuerdo a la guía de práctica clínica en México, la prevalencia esta entre el 8.7 a 17.7%, teniendo la mujer mexicana mayor posibilidad de desarrollar DG al pertenecer a un grupo étnico de alto riesgo.¹³

Mas de 90% de los casos de diabetes que complican a un embarazo son casos de DG, dificultando su control por los cambios fisiológicos que se presentan durante la gestación. ¹³ En general los riesgos específicos de una diabetes descontrolada en el embarazo incluyen: aborto espontáneo, anomalías fetales, preeclampsia, pérdida fetal, macrosomía, hipoglicemia fetal, hiperbilirrubinemia fetal entre otros. Además, la DG puede incrementar el riesgo de obesidad y diabetes tipo 2 en años posteriores a la gesta.

1

2.3 ¿QUÉ ES LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA?

De acuerdo con la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC por sus siglas en inglés) es “un término genérico que se refiere a un grupo de sustancias

formadas a partir de reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (HbA) y algunos azúcares presentes en la circulación sanguínea”.²²

La hemoglobina (Hb) de los seres humanos adultos normales, está compuesta por tres fracciones llamadas: hemoglobina A (HbA), hemoglobina A2 y Hemoglobina F. La HbA es la más abundante de todas, representando aproximadamente el 97%.

A través de reacciones bioquímicas parte de esta HbA se puede combinar con azúcares que se condensan predominantemente en la porción N-terminal (grupo valina terminal) de la cadena beta de la hemoglobina A (denominándose N-1-desoxifruetosilbeta-Hb), convirtiéndose en gluco hemoglobina o glico hemoglobina (HbA1) concluyendo entonces que: a mayor glicemia mayor adición de glucosa a la hemoglobina. Esta reacción, conocida desde hace muchos años, recibe el nombre de *reacción de Maillard*, *glicosilación* no enzimática o más recientemente, glicación.²³

Finalmente la HbA se subdivide en dos grandes grupos: la HbA1 que corresponde a la hemoglobina que ha sido fruto de la glicación no-enzimática y la Hb0 (hemoglobina “cero”) que corresponde la fracción no glicada.²² Desde el punto de vista químico, la glucosilación se define como la reacción de grupos amino primarios de aminoácidos, péptido y proteínas con el grupo carbonilo de los azúcares reductores. Característicamente es un proceso intracelular, ocurre tanto en el retículo endoplasmático rugoso como en el aparato de Golgi, con múltiples funciones en la vida humana y un control genético estricto. En este tipo de reacción hay la participación de enzimas (glicosiltransferasas) que transfieren oligosacáridos sobre una determinada proteína).

A lo largo de esta reacción se pueden distinguir tres etapas: Inicialmente se produce la asociación del azúcar con la proteína, formando un compuesto denominado base de Schiff; la estructura de este compuesto se reordena hacia una forma más estable, denominada producto de Amadori. Éste posteriormente sufre una serie de complejas transformaciones que conducen a la formación de compuestos generalmente coloreados y/o fluorescentes. En condiciones fisiológicas la aparición de estos compuestos está determinada por la concentración de azúcares reductores y por el tiempo de exposición de la proteína a los mismos (vida media de la proteína). En proteínas de recambio rápido, el proceso de glucosilación no enzimática no supera, en general, las etapas iniciales

(formación de la base de Schiff y eventualmente del producto de Amadori), mientras que las de vida media larga llegan a formar los productos de glucosilación avanzada.

La HbA1 es la más abundante de los componentes menores de la hemoglobina en los eritrocitos humanos (aproximadamente el 80% de la HbA1).²² Dependiendo del azúcar que incorpore, se obtienen las diferentes subfracciones conocidas como hemoglobinas menores o rápidas entre las que se encuentran: **HbA1a**, **HbA1b** y **HbA1c** (por ser las que primero eluden en los procesos de cromatografía usados para identificarlas)²³.

Esta reacción de glucosilación no enzimática – y más recientemente denominada reacción de Maillard – ha sido estudiada sistemáticamente desde principios de siglo a partir de su aplicación en la industria alimentaria en el mejoramiento del aspecto y el sabor de los alimentos. Su relevancia fisiológica se puso de manifiesto a partir del descubrimiento de moléculas de hemoglobina glucosilada en sangre de individuos sanos y del aumento en su proporción en personas que padecen diabetes.

2.4 CARACTERÍSTICAS DE LA GLICACIÓN DE LA HEMOGLOBINA

La glicación de la hemoglobina es un proceso que se produce en el interior del hematíe, siendo que la pared entera de éste es libremente permeable a las moléculas de monosacáridos.

Esta reacción posee características muy singulares:

- a) Es un proceso continuo, ya que existe un incesante nacimiento y destrucción de los glóbulos rojos. Todos los días se producen alrededor de un 1% de nuevos hematíes (reticulocitos) y se destruyen en una cantidad similar.
- b) Es un proceso no enzimático, por lo que se ha mal llamado “glucosilación no enzimática” para diferenciarlo de la glicosilación.
- c) Es un proceso lento, siendo que no hay participación enzimática requiere de mayor número de pasos para llevarla a cabo.

d) Las etapas iniciales de la glicación son reversibles y se completan en tiempo relativamente cortos, mientras que las posteriores transcurren más lentamente y son irreversibles, por lo que la desaparición de los compuestos resultantes solo ocurre cuando el hematíe es destruido.²³

La hemoglobina formada en nuevos eritrocitos entra en la circulación con mínima glucosa unida sin embargo, los eritrocitos son totalmente permeables a la glucosa. Como resultado la glucosa crea una unión irreversible a la hemoglobina a un ritmo que depende de la concentración de glucosa que prevalezca. Aproximadamente 1% de los eritrocitos se destruyen cada día, mientras un número igual de células se vuelve a formar. Así, la cantidad promedio de A1C cambia de una manera dinámica e indica la glucosa sanguínea promedio durante la vida media de las células rojas. A pesar de que la A1C refleja la concentración de glucosa sanguínea promedio dentro de los 210 días de vida media de las células rojas, se correlaciona mejor con la glucosa promedio en los últimos 8-12 semanas.²³

2.5 TAMIZAJE DE DIABETES GESTACIONAL EN PRIMER TRIMESTRE

La IADPSG recomienda que durante la primera visita prenatal se realice tanto el tamizaje universal como selectivo en mujeres de alto riesgo, y así ser capaces de identificar mujeres con diabetes manifiesta. La ADA apoya la realización de tamizaje universal, mientras que las guías NICE y SIGN recomiendan la selectividad de pacientes con factores de alto riesgo.⁸

Enfermedades como preeclampsia (PE) y DG no solo representan un riesgo significativo para la madre y el feto durante el embarazo, sino que también se han reconocido impacto a largo plazo en la salud del binomio.⁷

De acuerdo a la Organización mundial de la salud (OMS)²⁰ se recomienda que las pruebas de tamizaje se realicen de manera universal, siendo que los factores de riesgo son reconocidos únicamente en el 50% de las mujeres que llegan a desarrollar DG⁷ y mas aún por que no existe un acuerdo internacional sobre cuales factores de riesgo son de mayor importancia y han sido caracterizados de diferentes formas entre sociedades.

Por ahora, en la bibliografía universal el IMC >30 kg/m² es sugerido por la NICE y SIGN como factor de riesgo, mientras que la ADIPS sugiere que IMC >35 kg/m² y la ADA que desde >25 kg/m² y presentan ya un factor de riesgo importante. La edad materna solo fue usado por la ADIPS para identificar a mujeres que requieren tamizaje. ⁸

La razón fundamental del tamizaje en primer trimestre para diabetes gestacionales son dos: primero, su predicción puede permitir la prevención del desarrollo de una hiperglucemia materna más severa, lo cual se asocia con disminución en el riesgo de resultados perinatales; y segundo, la prevención de DG reduce el riesgo de desarrollo de DM2 posterior. Ninguno de estas hipótesis ha sido probado sin embargo, existe evidencia de beneficios fetales en caso de intervención temprana. ⁷

Diversos estudios han examinado los marcadores de hiperglucemia incluyendo niveles de glucosa en ayuno, CTGO con 75 gr y con 100 gr. Un estudio reciente comprobó la eficacia de estos tres recursos en una población con un 10.9% de prevalencia de DG, describiendo sensibilidad de 47.2%, 68.2% y 87.1% y especificidad de 77.4%, 100% y 100% respectivamente. Los autores concluyeron que la curva de tolerancia a la glucosa con carga de 100 gr fue la mejor opción para la población de alto riesgo. ^{7,24}

En múltiples estudios multicéntricos, se ha usado la medición de vitamina D entre las 24-28 semanas de gestación, mostrando que en pacientes que desarrollan diabetes gestacional se encuentran valores significativamente disminuidos en comparación con mujeres con tolerancia a la glucosa²⁵, como era de esperarse también las concentraciones plasmáticas de vitamina D fueron inversamente proporcionales al IMC pregestacional. ^{24,25}

2.6 MODELOS DE PREDICCIÓN DE DIABETES GESTACIONAL

Existen modelos de predicción de diabetes gestacional basados en riesgo a priori. Entre los mas representativos se encuentra:

- Naylor y cols. En 1997. Se basaron en edad en años, IMC, raza. (AUROC 0.733 – Tasa de detección (TD) del 10%, tasa de falsos positivo (TFP) del 27%) ²⁶.

- Caliskan y cols. En 2004. Edad en años, IMC, familiar de primer grado con DM, peso de nacimiento previo, historia de resultado adverso perinatal. (AUROC 0.832 – TD de 10%, TFP de 31%)²⁷.
- Van Leeuwen y cols. En 2010. IMC, raza, familiar de 1er o 2do grado con DM, antecedente de DG (AUROC 0.770. TD de 10%, TFP de 46%)²⁸.
- Teede y cols. En 2011. Edad en años, IMC, razas, familiar de primer grado con DM, antecedente de DG. (AUROC 0.703, TD de 10%, TFP de 47%)¹¹
- Nanda y cols. 2011. Edad en años, IMC, raza, antecedente de DG, peso al nacimiento previo >percentil 90. (AUROC 0.788, TD de 10% TFP de 50%).²⁹
- Syngelaki y cols. 2014. Altura, peso, raza, método de concepción, historia familiar de diabetes, nuliparidad. (AUROC 0.823, TD de 10% TFP de 55%)³⁰

Dentro de los nuevos predictores bioquímicos para diabetes gestacional se han reportado los siguientes:

- HbA1c (RR 1.48 CI 1.15 – 1.89)
- Insulina basal en primer trimestre: 69% sensibilidad y 96.4% de especificidad
- Marcadores de resistencia a la insulina: Globulina ligada a hormonas sexuales: <50nmol/L, 90% de sensibilidad y 96% especificidad.
- Marcadores de disfunción de células beta: sFRT4 (Secreted Frizzled-related protein 4) (OR 3.75 CI 1.72 – 8.18)
- Marcadores inflamatorios: Proteína C reactiva (OR 1.092 CI 1.02 – 1.162)
- Marcadores derivados de los adipocitos: adiponectina (OR 3.38 CI 1-54 – 7.44)
- Otro nuevos marcadores: Alanino aminotransferasa (OR 1.62 CI 1.31 – 2.00)

2.7 HEMOGLOBINA GLUCOSILADA PARA DIAGNÓSTICO

De acuerdo a la ADA los proveedores de servicios de salud y pacientes pueden usar dos formas para evaluar la eficacia del tratamiento en el control glicémico: auto

monitoreo de glucosa sanguínea y HbA1c. Comúnmente se ha usado la HbA1c como una herramienta para asesorar el control glucémico en pacientes conocidos como diabéticos³¹, marcando como valor meta recomendado entre 6 y 6.5% (4-48 mmol/mol) sin embargo, en mujeres embarazadas una HbA1c de 6% es óptima para evitar complicaciones.²¹

Durante el primer trimestre del embarazo hay una disminución en los valores de glucosa basales y postprandiales. Por consecuencia, los eritrocitos están expuestos a menores concentraciones de glucosa provocando una menor glicación de la hemoglobina. Además se ha demostrado que el recambio de células rojas está aumentado durante el embarazo, un factor que igualmente contribuye a valores de HbA1c disminuidos.³²

En ciertos estudios de mujeres sin diabetes preexistentes, niveles de HbA1c elevados están asociados con desarrollo adverso. A pesar de existir ciertas metas terapéuticas en la hemoglobina glucosilada y desarrollo fetal, los estudios clínicos no han evaluado el riesgo y/o beneficio de lograr estas metas, y la meta del tratamiento deben contar como riesgo para hipoglucemia materna en mujeres.¹

2.8 HEMOGLOBINA GLUCOSILADA COMO TAMIZAJE DE PRIMER TRIMESTRE

La reciente estandarización de valores de laboratorio de AC1 a nivel mundial ha hecho posible usar éste para diagnóstico de DM en adultos, lo que ha hecho que la ADA incluya un valor de HbA1c >6.5% como un método adicional para diagnóstico de DM2, mencionando que un valor entre 5.7 y 6.4% puede ser una alternativa de diagnóstico para prediabetes (o también conocido como resistencia a la insulina). Este grupo ha tenido un aumento aproximado de 50% en la incidencia de DM2 en los últimos 5 años, lo que ha permitido no retrasar el tratamiento y evitar mayor morbilidad en pacientes con este diagnóstico.¹⁴

Usualmente y de acuerdo a diferentes guías internacionales y nacionales, todas aquellas mujeres embarazadas que cuenten con factores de riesgo para desarrollo de

diabetes gestacional o incluso pregestacional se debe solicitar una HbA1c, en caso de que resulte por arriba de 6.5% entonces se da diagnóstico pregestacional y se procede a su manejo, pero valores por debajo de esto solo se consideran negativos y el médico especialista espera hasta las 24-28 semanas de gestación para realizar un estudio de rutina para detección de diabetes gestacional a base de una CTGO. ³¹

Poco se conoce respecto a la utilidad de HbA1c durante el embarazo. En relación con la ADA, la IADPSG recomienda que las mujeres con una HbA1c $\geq 6.5\%$ pueden ser diagnosticada con DM2 o bien llamada diabetes mellitus pregestacional. Aunque no existen recomendaciones internacionales sobre el manejo de mujeres con diagnóstico de diabetes solo por HbA1c, en California (estado que patrocina el programa de diabetes y embarazo, también conocido como “Sweet success”), recomiendan que las mujeres con HbA1c en rangos prediabéticos comience a ser tratada de manera empírica como diabetes gestacional, sin la necesidad de agregar una CTGO adicional tanto en primer o segundo trimestre. ^{14,33} Un dato importante a destacar también es que todas aquellas recomendaciones dadas por guías como las realizadas por el programa California Sweet Success, pueden también provocar un sobrediagnóstico y sobretratamiento en pacientes embarazadas. ¹⁴

La HbA1c tiene muchas ventajas sobre la tradicional CTGO en el embarazo, al solo requerir de una muestra de sangre no necesariamente en ayuno y evita la molesta ingesta de líquido, así mismo tiene múltiples potenciales de uso durante el embarazo idealmente durante el primer trimestre, ya que tiene menos influencia de los cambios fisiológicos del embarazo y refleja principalmente la exposición a glucosa pregestacional¹⁴, es probable que el umbral óptimo de HbA1c en el embarazo sea más bajo que en mujeres no embarazadas, ya que el nivel disminuye en el primer trimestre y es hasta un 0.5% (0.5 mmol/l) mas bajo a las 14 semanas. ¹²

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen tamizajes de primer trimestre que han tenido efectividad en la predicción de ciertas complicaciones obstétricas como preeclampsia, parto pretérmino y restricción de crecimiento intrauterino, pero aún no se dispone de un tamizaje para predicción temprana de diabetes gestacional siendo que, esto pudiera mejorar la morbilidad materno fetal asociada a esta condición.

En un estudio realizado por el Instituto Nacional de Perinatología se refieren que los valores normales de HbA1c en mujeres mexicanas se encuentran en $\leq 5.6\%$, 5.5% y 5.6% en primer, segundo y tercer trimestre respectivamente, siendo éste el primer estudio realizado en población mexicana, asociando éstos niveles con el resultado postnatal, sin embargo teniendo como debilidad una población limitada.

Múltiples estudios han propuesto a la HbA1c como predictor de diabetes gestacional, sin embargo poco se conoce de su utilidad durante el embarazo y a la actualidad no se cuenta con estudios que hayan encontrado una asociación entre los valores en primer trimestre y el desarrollo de diabetes gestacional.

Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los niveles de hemoglobina glucosilada con mejor sensibilidad y especificidad en la predicción de diabetes gestacional en primer trimestre?

4. JUSTIFICACIÓN

En 2019 se publicó un estudio que reportó la relación existente entre los valores de HbA1c en primer trimestre como predictor de DG enfocándose en el tratamiento temprano; este estudio fue realizado en población israelí mediante la medición de HbA1c en primer trimestre y su asociación con resultados adversos obstétricos asociados principalmente a DG, y resultados adversos neonatales asociados. Sin embargo, tanto las diferencias físicas como socioeconómicas en relación a la raza/etnia de la población en estudio, esquemas básicos de alimentación, condiciones antropométricas, y condiciones pre concepcionales, hacen que resulte difícil transpolar los resultados y hacerlos reproducibles en nuestro medio. En el 2018 se realizó un estudio en el Instituto Nacional de Perinatología en el que se determinó los niveles de HbA1c en población mexicana, definiendo valores diferentes a los reportados a nivel internacional y con mayor afinidad para ser reproducidos en nuestra población, sin embargo, no se ha logrado demostrar su alteración de estos valores con el desarrollo de DG y que incluso pueda mejorar la efectividad para ofrecer un control metabólico temprano.

El objetivo de este estudio es examinar si una mujer en primer trimestre de gestación con alteración en niveles de HbA1c tiene mayor tendencia a presentar una CTGO alterada durante el segundo trimestre comparada con mujeres con niveles de HbA1c dentro de parámetros normales.

Por lo tanto, es necesario realizar un estudio para la categorización de valores de HbA1c que nos brinde información que pueda ser analizada y reproducible, de esta forma contar con más evidencia para sustentar que el valor de HbA1c puede ser predictivo para diabetes gestacional y, así seleccionar a las pacientes que pueden beneficiarse de la intervención temprana en hábitos dietéticos y disminuir los potenciales riesgos de exponer a una hiperinsulinemia materna al feto.

5. HIPÓTESIS CIENTÍFICA

Las mujeres embarazadas con valores de HbA1C elevados tienen mayor probabilidad de desarrollar diabetes gestacional (definida como una curva de tolerancia a la glucosa anormal entre las 24 a 28 semanas de gestación), que aquellas mujeres con un valor de HbA1c normal durante primer trimestre.

6. OBJETIVOS:

a. **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar los niveles de hemoglobina glucosilada como predictor en primer trimestre de diabetes gestacional.

b. **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Determinar la sensibilidad de los niveles de hemoglobina glucosilada como predictor de diabetes gestacional en primer trimestre de gestación.
- Determinar la especificidad de los niveles de hemoglobina glucosilada como predictor de diabetes gestacional en primer trimestre de gestación.
- Determinar el valor predictivo positivo de los niveles de hemoglobina glucosilada como predictor de diabetes gestacional en primer trimestre de gestación.
- Determinar el valor predictivo negativo de los niveles de hemoglobina glucosilada como predictor de diabetes gestacional en primer trimestre de gestación.

7. MATERIAL Y MÉTODO.

Diseño del estudio:

Por el objetivo	Comparativo
Por el agente	Proceso
Por la intervención	Observacional
Por la temporalidad	Transversal
Por la obtención de los datos	Prolectivo
Por componentes de grupo	Homodémico

8. UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

Se realizará en el área de consulta externa del servicio de Ginecología y Obstetricia, con apoyo del área de laboratorio clínico Hospital Universitario de Puebla, de junio del 2019 a julio 2021.

9. MARCO MUESTRAL

- **Universo de estudio.**

Pacientes embarazadas que acudieron a control prenatal en consulta externa del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Puebla.

- **Población elegible**

Pacientes que cursaron embarazo de primer trimestre que acudieron a control prenatal en consulta externa de Ginecología del Hospital Universitario de Puebla.

10. CRITERIOS DE SELECCIÓN

a. Criterios de inclusión.

- Pacientes con embarazo único que acudieron a la consulta de control prenatal que se encontraban cursando el primer trimestre de embarazo.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio de manera voluntaria y firmaron consentimiento informado.
- Pacientes mayores de 18 años.

b. Criterios de exclusión.

- Pacientes que presentaron antecedente de diabetes mellitus tipo 1 o 2.
- Pacientes con enfermedades metabólicas confirmadas como: hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperprolactinemia, portadoras de nefropatías.
- Embarazo obtenido por técnicas de reproducción asistida.
- Pacientes con enfermedades autoinmunes previamente diagnosticadas.
- Pacientes con ingesta de metformina pregestacional y/o en restricción calórica.
- Pacientes con fetos con alteraciones cromosómicas, genéticas o defectos.

c. Criterios de eliminación.

- Pacientes que no realizaron y/o completaron la prueba de curva de tolerancia a la glucosa.
- Pacientes que cumplieron con criterios para diagnóstico de sospecha de diabetes pregestacional. (glucemia capilar en ayuno mayor o igual de 126 mg/dl, hemoglobina glucosilada mayor de 6.5%, glucemia al azar mayor de 200 mg/dl).

11. TIPO DE MUESTREO

Tipo de muestreo no probabilístico por conveniencia.

12. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Serie de casos consecutivos de pacientes embarazadas que se presentaron en la consulta externa de ginecología y obstetricia cursando primer trimestre.

De acuerdo a la federación internacional de química clínica (IFCC) la recomendación para la estimación de intervalos de referencia se necesitan solo de 40 participantes³⁴. Sin embargo serán incluidas todas las pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

13. VARIABLES DEL ESTUDIO Y ESCALA DE MEDICIÓN.

- *Variable Independiente:* valor sérico de hemoglobina glucosilada
- *Variable dependiente:* diagnóstico de diabetes gestacional con curva de tolerancia a la glucosa con carga de 75 gr.

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Años	Cuantitativa
Índice de masa corporal	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo.	Kilogramos/metro cuadrado	Cuantitativa
Peso	Fuerza que genera la gravedad sobre el cuerpo humano.	Kilogramos	Cuantitativa
Talla	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.	Metros	Cuantitativa
HbA1c	Heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con glúcidos unidos a	Porcentaje (%)	Cuantitativa

	cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4.		
Curva de tolerancia a la glucosa	Estudio con medición de glucemia basal, a la hora y a las dos horas tras la administración de 75 g de glucosa igual o mayor que 200 mg/dL en dos ocasiones diferentes	Mg/dl	Cualitativa
Vía de nacimiento	Modo de salida del recién nacido de útero grávido.	Cesárea/parto	Cualitativa
Apgar	Valora la viabilidad de un recién nacido en los primeros minutos de vida	Puntos	Cuantitativa
Capurro	Criterio para estimar edad gestacional del recién nacido	Semanas de gestación	Cualitativa
Peso al nacimiento	Medida de peso al momento del nacimiento	Kilogramos	Cuantitativa

14. ESTRATEGIA DE TRABAJO.

El proyecto se sometió a evaluación por parte del Comité de Ética e Investigación del Hospital universitario de Puebla, a fin de obtener la autorización y número de registro correspondientes.

Una vez autorizado el protocolo de estudio, se identificaron a las pacientes que se encontraban en primer trimestre de gestación, que acudieron al servicio de consulta externa de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Puebla, que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron criterios de exclusión con base en el interrogatorio. Se les dio una breve explicación en que consistía el protocolo, se aclararon dudas o preguntas que tenían las pacientes sobre el protocolo y se les invito a participar en el estudio. Únicamente se incluyeron a las pacientes que estuvieron de acuerdo en participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado correspondiente (Anexo 1.1).

Una vez que se obtuvo la autorización de las pacientes candidatas a ingresar al protocolo de estudio, se procedió a la determinación de hemoglobina glucosilada por el técnico laboratorista del servicio de laboratorio clínico, con toma de muestra de sangre. La medición se realizó mediante un equipo marca Sebia con nombre de Capillarys 2 Flez Piercing en el área de laboratorio clínico del hospital realizado por personal de laboratorio, posteriormente se realizó la curva de tolerancia a la glucosa oral con carga de 75 gr de glucosa anhidra, con medición de glucosa por toma de muestra de sangre a la hora y dos horas.

Se integro el diagnóstico de diabetes gestacional de acuerdo con la alteración de al menos un valor en curva de tolerancia a la glucosa basal mayor de 92 mg/dl, a los 60 minutos mayor de 180 mg/dl, a los 120 minutos mayor de 153 mg/dl, según lo establecido en la guía de práctica clínica IMSS-320-10 “Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo”

Una vez que se determinaron los valores de ambas muestras, en caso de haber integrado el diagnóstico de diabetes gestacional se inició tratamiento de acuerdo con lo establecido en guías internacionales, con apoyo de servicio de medicina materno fetal.

Se considero la relación que existe entre valores de hemoglobina glucosilada y de curva de tolerancia a la glucosa oral y el diagnóstico de diabetes gestacional.

Se observaron los resultados perinatales, los cuáles correspondieron a la vía de nacimiento, peso, condiciones del recién nacido y complicaciones obstétricas. Se recabaron los datos en la hoja de recolección de datos, se vaciaron en una hoja de Excel y se analizaron en el programa estadístico SPSS. Se presentaron y difundieron los resultados.

15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables nominales se reportaron como frecuencias relativas (porcentajes), las cuantitativas continuas como medias aritméticas y desviación estándar. La prueba chi cuadrada de Pearson fue usada para comparar las frecuencias de variables nominales cualitativas, entre dos grupos, o para evaluar la homogeneidad en la distribución de dichas variables. La prueba t de Student se uso en la comparación de variables cuantitativas continuas de distribución normal, entre dos o más grupos.

Se analizaron las medidas de desempeño diagnóstico según las directrices de Medicina Basada en Evidencias, mediante el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, además de la exactitud mediante el análisis del área bajo la curva de características receptor-operador (ROC, por sus siglas en inglés), tomando como Gold Standard la curva de tolerancia a la glucosa con carga de 75 gr ajustando los puntos de corte para la hemoglobina glucosilada.

Todos los valores de p para comparaciones y correlaciones fueron calculados a dos colas y considerados como significativos cuando $p < 0.05$. El paquete estadístico SPSS v17.0 fue usado en todos los cálculos.

16. LOGÍSTICA

a. Recursos Humanos

Investigadores:

- **M.C. Alejandro Morales López:** director de tesis y jefe de servicio de Ginecología y obstetricia. Contribuyo con la selección de pacientes que cumplieran criterios de inclusión para el estudio, así como en el desarrollo y redacción del protocolo de investigación y difusión de resultados.
- **Dr. Michel Macías Amezcua.** Asesor metodológico de tesis. Contribuyó con el desarrollo y redacción tanto del protocolo de investigación como de manuscrito final.
- **Dra. Alejandra Cortés Parraguirre.** Alumno de posgrado en especialización médica en Ginecología y obstetricia de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Reclutó pacientes, aplicó instrumentos para la recolección de datos, análisis de resultados, redacción de tesis y difusión de resultados.

b. Recursos Materiales

Equipo SEBIA modelos Capillary 2 Flex, con identificación QCL-154, 5 ml de muestra sanguínea, material de papelería, computadora, software estadístico SPSS versión 17.

c. Recursos Financieros

Recursos del Servicio de Ginecología y Obstetricia y del servicio de laboratorio clínicos del Hospital Universitario de Puebla.

17. ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo procuró mantener respeto y cordialidad durante el desarrollo del estudio, se resolverá cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación, tuvo la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio si así lo deseaba y se pusieron a la disposición de estos últimos los datos obtenidos.

Este protocolo está diseñado de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Artículo 17 categoría II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento.

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Artículo 47 categoría I. En el que se establece que la investigación con beneficio terapéutico se permitirá en mujeres embarazadas cuando tengan por objeto mejorar la salud de la embarazada con un riesgo mínimo para el embrión o feto.

NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humano. En el que se establece que el sujeto en investigación tiene derecho de retirar su pleno consentimiento de continuar en el grupo de estudio en el momento solicitado. Cuando esto suceda, se debe seguir con el cuidado de la salud del sujeto para tener la certeza de que no se produjo daño alguno relacionado con la intervención de la investigación.

La declaración de Helsinki. se cuidará cumplir con los principios éticos establecidos y sujetándose a la norma de firma de consentimiento informado de los alcances del estudio y para la utilización de datos obtenidos para presentaciones y publicaciones científicas, siempre se mantendrá el anonimato de los pacientes.

El código Nüremberg se cumplirá con los requisitos de mantener la moral, la ética y el derecho de las pacientes en estudio, se toma en cuenta los principios de beneficencia, no maleficiencia y justicia. Con el objetivo de que los resultados de esta investigación sean válidos y procuren un beneficio para la sociedad.

1. RESULTADOS

Durante este periodo, hubo 65 pacientes evaluadas para elegibilidad para el estudio en esta institución, de las cuales 54 fueron elegibles para participar. De estas mujeres, 51 cumplieron con los criterios de inclusión; 2 fueron excluidas por cursas con aborto espontáneo y 1 por integrar diagnóstico de diabetes pregestacional.

Las características generales de las 51 pacientes fueron expresadas como media y desviación estandar (DS) e incluyeron una edad de 33.2 ± 5.5 años, IMC pregestacional 27.08 ± 5.2 kg/m² y valores de curva de tolerancia a la glucosa usando una carga de 75 gr con medición basal (81.5 ± 7.4 mg/dl), a la hora (142.92 ± 30.1 mg/dl), y a las dos horas (114.98 ± 23.8 mg/dl). (Tabla 1)

Tabla 1. Análisis descriptivo de las pacientes embarazadas que acudieron para atención de parto.

Características demográficas	
	Media (DS)
Edad (años)	33.2 ± 5.5
Peso pregestacional (Kg)	67.0 ± 12.5
Peso postgestacional (kg)	76.3 ± 11.9
Talla (mts)	$1.57 \pm (0.062)$
IMC pregestacional (kg/mt ²)	27.08 ± 5.2
HbA1c (%)	5.1 ± 0.35
CTGO	
Basal	81.5 ± 7.4
1 hora	142.92 ± 30.1
2 horas	114.98 ± 23.8

De acuerdo a las condiciones perinatales se registraron 40 nacimientos por vía cesárea (incluyendo la “cesárea electiva” como indicación relativa) y 11 nacimientos por vía vaginal; el APGAR a los 5 minutos 9, 47 de los recién nacidos se mantuvieron en alojamiento conjunto, y solo 4 requirieron internamiento en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), el peso al nacimiento de 3010.1 ± 448.3 gramos, y un capurro de 38.4 ± 1.1 semanas (Tabla 2).

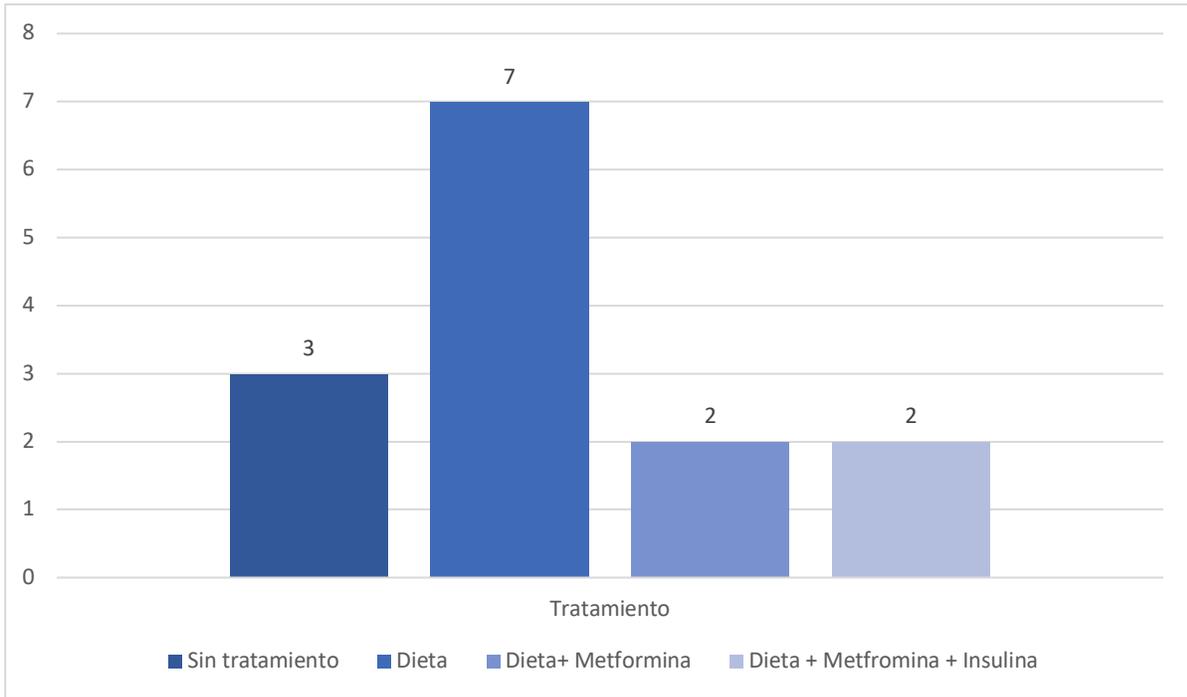
Tabla 2. Análisis descriptivo al nacimiento

Características demográficas	
	Media (DS)
Vía de nacimiento	
Cesárea	40
Parto	11
Apgar	9
Destino	
Alojamiento conjunto	47
UCIN	4
Peso al nacimiento	3010.1 ± 448.3
Capurro	38.4 ± 1.1

**DS. Desviación estandar*

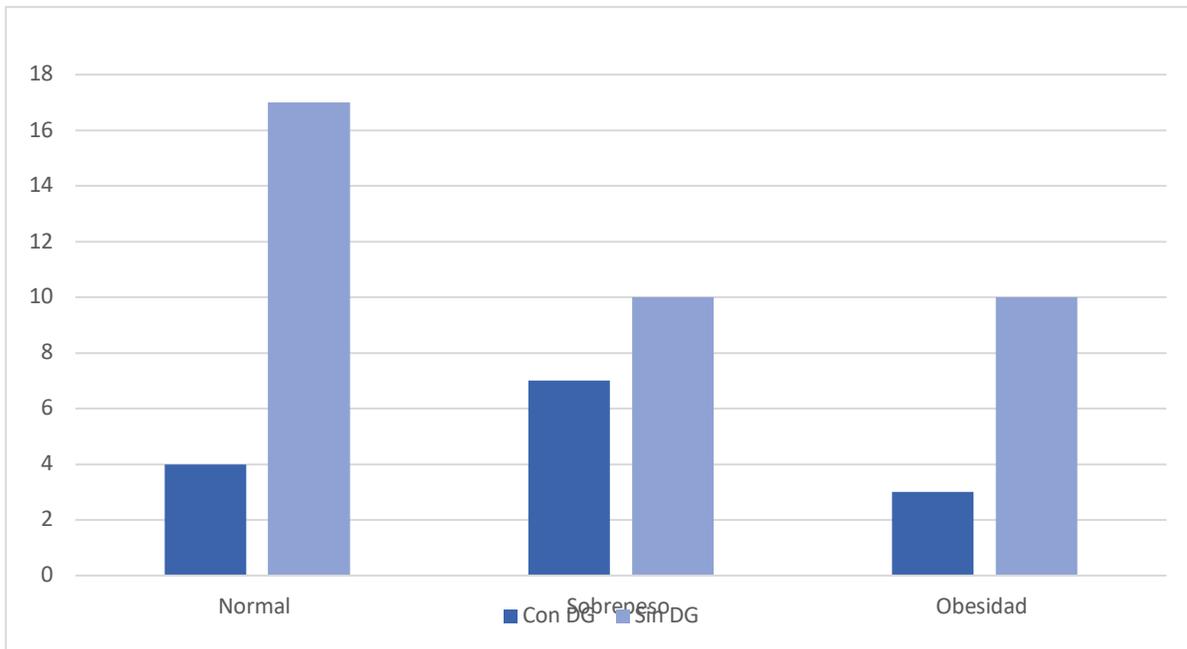
Un total de 14 pacientes integraron diagnóstico de diabetes gestacional de acuerdo a un valor alterado en la CTGO con carga de 75 gr, de las cuales 3 refirieron no seguir tratamiento indicado, 7 se mantuvieron con dieta, 2 requirieron agregar metformina, y 2 requirieron además uso de insulina (gráfico 1).

Gráfico 1. Tratamiento indicado de acuerdo a metas terapéuticas en pacientes diagnosticadas con diabetes gestacional.



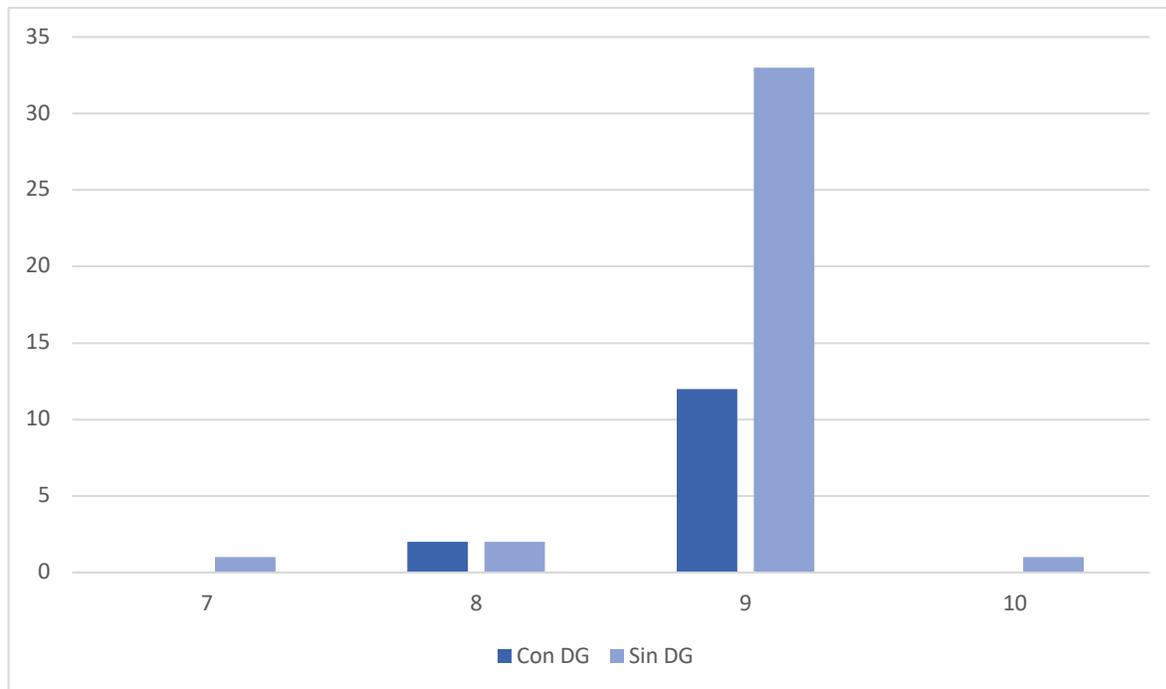
De acuerdo al IMC , en pacientes que no integraron diagnóstico de diabetes gestacional $26.8 \pm 5.3 \text{ kg/m}^2$, dentro de las cuáles 17 se encontraban con IMC normal, 10 con sobrepeso y 10 más con obesidad; en pacientes que desarrollaron diabetes gestacional $27.7 \pm 5.02 \text{ kg/m}^2$, de las cuales 4 tenían IMC normal, 7 sobrepeso y 3 obesidad (gráfico 2)

Gráfica 2. índice de masa corporal pregestacional

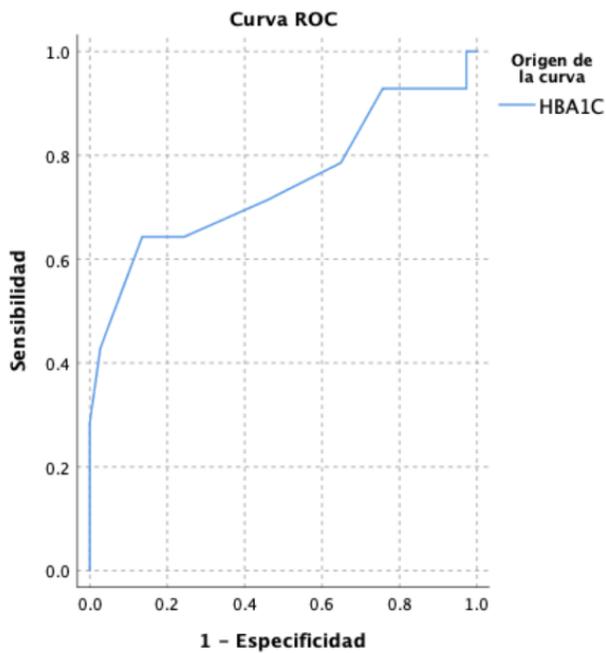


De acuerdo al APGAR otorgado a los 5 minutos, en pacientes que no desarrollaron diabetes gestacional 1 se calificó con APGAR 7, 2 con calificación de 8, 33 con calificación de 9 y 1 con calificación de 10; en pacientes que desarrollaron diabetes gestacional solo se registraron 2 con calificación de 8, y 12 con calificación de 9. (Gráfica 3).

Gráfica 3. APGAR otorgado a los 5 minutos de nacimiento



Tomando en cuenta a la CTGO como gold estándar para la detección de diabetes gestacional, se realizó la determinación de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo del punto de corte de hbA1c de acuerdo al análisis de la curva ROC.



Variables de resultado de prueba: HbA1C

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
3.200	1.000	1.000
4.300	1.000	.973
4.500	.929	.973
4.650	.929	.946
4.750	.929	.919
4.850	.929	.838
4.950	.929	.757
5.050	.786	.649
5.150	.714	.459
5.250	.643	.243
5.350	.643	.216
5.450	.643	.135
5.550	.429	.027
5.700	.286	.000
5.850	.071	.000
6.900	.000	.000

El valor de HbA1c con mayor riesgo para desarrollo de diabetes gestacional fue de 5.4%, con una curva ROC que expresa una sensibilidad del 64.3% y especificidad de 78%. A continuación se muestra la tabla de 2x2 y el cálculo de los valores de la prueba.

	Enfermedad presente	Enfermedad Ausente	
Prueba positiva	9	8	17
Prueba negativa	5	29	34
	14	37	

$$S: \frac{a}{a+c} = \frac{9}{9+5} = 64\%$$

$$E: \frac{d}{b+d} = \frac{29}{29+8} = 78\%$$

$$VPN: \frac{a}{a+b} = \frac{9}{9+5} = 52.9\%$$

$$VPP: \frac{d}{c+d} = \frac{29}{5+29} = 85.2\%$$

Tabla 3. Comparación entre la población que desarrollo diabetes gestacional y la población sana.

Características demográficas			
	Sin diabetes gestacional	Con diabetes gestacional	p
Edad (años)	31.9 ± 5.4	36.8 ± 3.9	0.120
Peso pregestacional (kg)	66.8 ± 13.1	67.4 ± 11.3	0.390
Peso postgestacional (Kg)	76.0 ± 11.6	77.2 ± 13.04	0.463
Talla (mts)	1.57 ± 0.05	1.56 ± 0.084	0.347
IMC pregestacional (kg/mt2)	26.8 ± 5.3	27.7 ± 5.02	0.487
HbA1c (%)	5.1 ± 0.28	5.4 ± 0.41	0.05
CTGO			
Basal	79.4 ± 5.8	87.1 ± 8.6	0.104
1 hora	131.9 ± 23.8	172 ± 25.6	0.234
2 horas	106.1 ± 18.9	138.2 ± 19.7	0.324
Vía de nacimiento			
Cesárea	27	13	0.123
Parto	10	1	
Apgar a los 5 minutos			
7	1	0	
8	2	2	0.617
9	33	12	
10	1	0	
Destino			
Alojamiento conjunto	34	13	0.909
UCIN	3	1	
Peso al nacimiento (kg)	2977 ± 457.04	3097.5 ± 426.9	0.318
Capurro	38.5 ± 0.72	38.1 ± 1.77	0.723

La tabla 3 muestra características demográficas comparadas, siendo que todas aquellas pacientes con diabetes gestacional mostraron una edad materna significativamente mayor que aquellas que no, sin embargo el IMC pregestacional fue similar en los dos grupos, y claramente con valores mas altos en relación a la CTGO en pacientes diabéticas. A pesar del diagnóstico, la relación que existió entre parto y cesárea no dista de gran diferencia, considerando que la solicitud de la paciente por interrupción obstétrica vía abdominal se considero como indicación relativa para realizarla. De acuerdo con el punto de corte de hemoglobina glucosilada propuesto se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0.005$). Respecto al desenlace perinatal, el puntaje APGAR no se vio modificado entre ambos grupos e incluso resulto con mas ingreso a UCIN en pacientes que no desarrollaron diabetes gestacional en comparación con grupo que si lo hizo, atribuyendo su motivo de ingreso a circunstancias ajenas al padecimiento en estudio. El peso promedio al nacimiento en el grupo que desarrollo diabetes gestacional fue de 3097.5 ± 426.9 gramos, sin mostrar incremento en incidencia de macrosomía (tabla 3).

18. DISCUSIÓN

En nuestro estudio, encontramos que el valor de HbA1c con mayor riesgo para desarrollo de diabetes gestacional dentro de la población del Hospital Univesitario de Puebla fue de 5.4%. Nuestro resultado es importante al ser el primer en realizarse en esta unidad, y mostrar resultados similares al estudio realizado en mujeres mexicanas de otros institutos nacionales.

Existen ya múltiples estudios que se han enfocado en este valor para predicción de diabetes gestacional como ejemplo O'Connor y cols.³² marcaron valores normales de HbA1c en mujeres no diabéticas previas un intervalo entre 4.3-5.4% en el primer trimestre y valores entre 5.5 – 6% se han asociado con una incidencia aumentada de riesgo de desarrollo de diabetes mellitus en 5 años (creciendo de 12 hasta 25%). En otro estudio retrospectivo realizado por Fong y cols.³¹ donde compararon a dos grupos de pacientes con diferentes valores corte de HbA1c demuestran que un valor entre 5.7-6.4% obtenido antes de las 20 semanas, es efectivo para identificar pacientes con alto riesgo para desarrollar diabetes gestacional con un riesgo absoluto reportado de 27%, siendo aun mayor el pronóstico en población obesa y refiriendo también una eficacia limitada para diagnóstico de DG durante el tercer trimestre, comentando como máximo una sensibilidad de 85.7% y una especificidad aun mas pobre de hasta 61.1% y comparada con los niveles glucémicos maternos ha demostrado tener un valor predictivo para complicaciones obstétricas aún mas bajo³¹; Osmundson y Cols.¹⁴ reporta el mismo rango de valores, con un incremento de riesgo de 50% (RR ajustado de 1.48, IC 95%, 1.15-1.89) en mujeres con valores mayores, utilizando una metodología similar al autor previo.

En un estudio de cohorte prospectivo hecho en Nueva Zelanda, Hughes y cols.¹² encontraron un riesgo mayor para DG (del 64%) entre la población considerada como pre-diabética, sin embargo ellos definieron como rango pre-diabético un valor de HbA1c de 5.9%-6.4%, diferente de los valores usados en otros estudios, incluso estas mujeres presentaban una tendecia mayor a desarrollo de PE y distocia de hombros^{12,14}, y aquellas pacientes con valores por arriba de 5.9% tenían un alto riesgo para desarrollar resistencia a la insulina posparto, sugiriendo el seguimiento a largo plazo.

En 2018, Hadar y cols. hicieron un estudio de cohorte retrospectivo donde concluyeron que las concentraciones de HbA1c estaban lineal e inversamente relacionadas con el tiempo de gestación; a mayores concentraciones de HbA1c mayor riesgo para diabetes gestacional, nacimiento por cesárea, inducción de trabajo de parto, feto macrosómico y parto pretérmino³⁵, teniendo un valor de referencia incluso mas bajo que otros autores, con HbA1c 5.4% como predictor de diabetes gestacional reportando una sensibilidad de 83.3%, especificidad 69%, valor predictivo positivo de 53%, valor predictivo negativo de 90.8%, en comparación con nuestro estudio en el que usamos el mismo punto de corte teniendo una sensibilidad del 64%, especificidad de 78%, valor predictivo positivo del 85.2% y valor predictivo negativo del 52.9%, sin embargo todos los estudios previamente descritos tienen en común haberse realizado en mujeres europeas o de países bajos, mujeres que distan de compartir características demográficas con las mujeres latinas y específicamente mujeres mexicanas.

En el mismo año en México Sánchez González y cols., realizaron el primer estudio transversal en mujeres mexicanas, contaron con 725 mujeres sanas (84 en primer trimestren, 448 en segundo trimestre, 193 en tercer trimestre) con un IMC normal (18.5 – 24.9 kg/mt²) con el fin de determinar los niveles normales de HbA1c en nuestra población (contando que la población mexicana se considera en alto riesgo de desarrollo de diabetes asociado a su etnia), reportando la media de valores en primero, segundo y tercer trimestre de 5.6%, 5.5% y 5.6% respectivamente, teniendo conclusiones similares a las que nosotros tuvimos en nuestro estudio.²¹

Nuestro estudio cuenta con severas limitaciones, siendo que el tamaño de la muestra se considera pequeño de acuerdo a la población promedio que acude a valoración, sin embargo el número de consulta obstétricas institucionales disminuyeron asociado al inicio de la pandemia por enfermedad de SARS-COV2 iniciada en marzo 2019 hasta la actualidad, lo que limito el número de visitas para control prenatal e incluso el número de mujeres que acudían a realizarlo en cualquier institución publica.

La diabetes en el embarazo involucra riesgo adicional tanto para la madre como el feto y esta directamente relacionado con los niveles glucémicos manejados durante su control los cuales pueden ser evaluados con el valor de hbA1c. Esta relación se ha hecho

mas hacia el riesgo de malformaciones fetales, sin embargo el valor de HbA1c en el primer trimestre de gestación ha mostrado gran importancia para el inicio de medidas higiénico dietéticas al ser pronóstico para desarrollo de diabetes gestacional en mujeres que cuenten o no con factores de riesgo. Es entonces pues, que nosotros sugerimos que la medición de HbA1c se considere durante el control prenatal en mujeres de primer trimestre para orientación metabólica en pacientes que muestren valores elevados, aun sin considerar desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

19. CONCLUSIÓN

El rango de referencia para HbA1c en mujeres mexicanas durante el primer trimestre que predice desarrollo de diabetes gestacional es de 5.4%, con una sensibilidad del 64%, especificidad de 78%, valor predictivo positivo del 85.2% y valor predictivo negativo del 52.9%. Basado en nuestro resultados, pacientes que muestre valores mayores a éste, se sugiere el inicio de medidas higiénico dietéticas para disminuir riesgo de comorbilidades materno fetal a corto, mediano y largo plazo.

20. CONFLICTO DE INTERÉS

Se declara que no existen conflictos de interés para la publicación de este estudio.

21. BIBLIOGRAFIA

1. Of S, Care diabetes M. Standards of medical care in diabetes. *Turkish J Endocrinol Metab.* 2010;14(SUPPL.):11-16. doi:10.2337/diacare.28.suppl_1.S4
2. John GCAHE. *Compendio de Fisiología Médica.*; 2012.
3. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(Suppl 1):S47-S51. doi:0954-3007/00
4. Gema ML. Adaptaciones metabólicas maternas durante la gestación: el problema del sobrepeso y la obesidad. *Soc Española Bioquim y Biol Mol.* Published online 2017.
5. Illsley NP. Glucose Transporters in the Human Placenta. *Placenta.* 2000;21:14-22.
6. Castillo-Castrejon M, Powell TL. Placental nutrient transport in gestational diabetic pregnancies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8(NOV):1-9. doi:10.3389/fendo.2017.00306
7. Sweeting A, Park F, Hyett J. The first trimester: Prediction and prevention of the great obstetrical syndromes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(2):183-193. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.09.006
8. AbdelHameed Mirghani Dirar JD, AbdelHameed. Gestacional diabetes from A to Z. *World J Diabetes.* 2017;8(12):489-511.
9. Olmos P, Martelo G, Reimer V, et al. La hipótesis de Pedersen no es suficiente: Otros nutrientes además de la glucosa explicarían la macrosomía fetal en pacientes diabéticas gestacionales con sobrepeso y buen control glicémico. *Rev Med Chil.* 2013;141(11):1441-1448. doi:10.4067/S0034-98872013001100011
10. Gauster M, Desoye G, Tötsch M, Hiden U. The placenta and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2012;12(1):16-23. doi:10.1007/s11892-011-0244-5
11. Teh WT, Teede HJ, Paul E, Harrison CL, Wallace EM, Allan C. Risk factors for gestational diabetes mellitus: Implications for the application of screening

- guidelines. *Aust new Zeal J Obstet Gynaecol.* 2011;51(March 2010):26-30. doi:10.1111/j.1479-828X.2011.01292.x
12. Hughes RCE, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2014;37(11):2953-2959. doi:10.2337/dc14-1312
 13. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. *Catálogo Maest guías práctica clínica.* 2016;IMSS-320-1(5).
 14. Osmundson SS, Zhao BS, Kunz L, et al. First Trimester Hemoglobin A1c Prediction of Gestational Diabetes. *Am J Perinatol.* 2016;33(10):977-982. doi:10.1055/s-0036-1581055
 15. Leipold H, Kautzky-Willer A, Özbal A, Bancher-Todesca D, Worda C. Fetal hyperinsulinism and maternal one-hour postload plasma glucose level. *Obstet Gynecol.* 2004;104(6):1301-1306. doi:10.1097/01.AOG.0000142716.00040.bb
 16. Association AD. Standards of medical care in diabetes. *J Clin Appl Res Educ.* 2020;43(January):S183-S193.
 17. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: Associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes.* 2009;58(2):453-459. doi:10.2337/db08-1112
 18. Owen Drife J. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes (HAPO study). *N Engl J Med.* 1999;318(7197):1565. doi:10.1136/bmj.318.7197.1565a
 19. Moore LE. *Diabetes in Pregnancy The Complete Guide to Management* 123.
 20. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
 21. Sánchez-González CM, Castillo-Mora A, Alvarado-Maldonado IN, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c (HbA1c) in healthy Mexican pregnant women: A cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):1-6. doi:10.1186/s12884-018-2057-x

22. Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *Med Lab.* 2010;16:211-241. <http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2010/myl105-6b.pdf>
23. Bracho Nava M, Stepenka Alvarez V, Sindas Villasmil M, Rivas De Casal Y, Bozo De González M, Duran Mojica A. Glycosilated Hemoglobin or Glycated Hemoglobin, Which of the Two? *Rev Multidiscip del Cons Investig la Univ Oriente.* 2015;27(4):521-529. <https://www.redalyc.org/pdf/4277/427744808002.pdf>
24. A.Seval Ozgu-Erdinc, Saynur Yilmaz, M.Ilkin Yeral, K.Doga Seckin, Salim Erkaya AND. Prediction Of Gestational Diabetes Mellitus In The First Trimester: Comparison Of C-Reactive Protein, Fasting Plasma Glucose, Insulin And Insulin Sensitivity Indices. *J Matern y neonatal Med.* Published online 2014. doi:10.3109/14767058.2014.973397
25. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, Dam RM Van, Williams MA. Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. 2008;3(11):16-19. doi:10.1371/journal.pone.0003753
26. C. David Naylor M.D, D. Phill, Mathew Sermer, Erluo Chen DF. Selective screening for gestacional diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1997;337:1591-1596.
27. Caliskan E, Kayikcioglu F, Öztürk N, Koc S, Haberal A. A population-based risk factor scoring will decrease unnecessary testing for the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(6):524-530. doi:10.1111/j.0001-6349.2004.00389.x
28. Van Leeuwen M, Opmeer BC, Yilmaz Y, Limpens J, Serlie MJ, Mol BWJ. Accuracy of the random glucose test as screening test for gestational diabetes mellitus: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;154(2):130-135. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.11.002
29. Surabhi Nanda, Mina Savvidou, Argyro Syngelaki RA and KHN. Prediction of gestacional diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(10):135-141. doi:10.1002/pd

30. Syngelaki A, Pastides A, Kotecha R, Wright A, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester screening for gestational diabetes mellitus based on maternal characteristics and history. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38(1):14-21. doi:10.1159/000369970
31. Fong A, Serra AE, Gabby L, Wing DA, Berkowitz KM. Use of hemoglobin A1c as an early predictor of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(6):641.e1-641.e7. doi:10.1016/j.ajog.2014.06.016
32. O'Connor C, O'Shea PM, Owens LA, et al. Trimester-specific reference intervals for haemoglobin A1c (HbA1c) in pregnancy. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(5):905-909. doi:10.1515/CCLM.2011.397
33. California Department of Public Health C for FH. CDAPP Sweet Success Guidelines for Care. Published online 2015.
34. Solberg HE. The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(7):710-714. doi:10.1515/CCLM.2004.121
35. Arbib N, Shmueli A, Salman L, Krispin E, Toledano Y, Hadar E. First trimester glycosylated hemoglobin as a predictor of gestational diabetes mellitus. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;145(2):158-163. doi:10.1002/ijgo.12794

22. ANEXOS



HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA

FECHA:



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ginecología Y

Servicio:
Obstetricia

Nombre del paciente:

Fecha de nacimiento:

Edad:

Con domicilio en:

Expreso mi libre voluntad para autorizar mi inclusión en el protocolo de investigación titulado **Sensibilidad y especificidad de los niveles de hemoglobina glucosilada como predictor de diabetes gestacional en primer trimestre** después de haberme proporcionado la información completa sobre las características del estudio, la cual fue realizada en forma amplia, precisa y suficiente en un lenguaje claro y sencillo, informándome sobre los posibles riesgos, complicaciones y secuelas, de igual forma los beneficios. El médico me informo del derecho de cambiar mi decisión en cualquier momento y manifestarla en cualquier momento para salir del estudio. Con el propósito de que el estudio sea adecuado, me comprometo a proporcionar información completa y veráz, así como seguir las indicaciones médicas. La utilización de los datos obtenidos, serán para presentaciones y publicaciones científicas y siempre se mantendrá el anonimato de los pacientes

Riesgos mínimo para el feto y para la madre inherentes a la toma de muestra hemática para valor de hemoglobina glucosilada y curva de tolerancia a la glucosa.

Beneficios: predicción de desarrollo de diabetes gestacional

NOMBRE Y FIRMA DE (LA) PACIENTE

NOMBRE, CÉDULA Y FIRMA DEL INVESTIGADOR

DRA. ALEJANDRA CORTÉS PARRAGUIRRE

NOMBRE Y FIRMA DEL CONYUGE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

ANEXO 2. Diagrama de flujo

