



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

T E S I S

“Desarrollo de un modelo predictivo de diabetes mellitus gestacional en mujeres atendidas en el departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología”

**Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL**

PRESENTA:

Dra. Jarmila Liska de León

Dra. Sandra Acevedo Gallegos

Asesora de Tesis

Dr. Mario Isaac Lumbreras Márquez

Asesor Metodológico

Dr. Juan Manuel Gallardo Gaona

Asesor Metodológico

Dra. Sandra Acevedo Gallegos

Profesora Titular del curso de Especialización de
Medicina Materno Fetal





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO NACIONAL
DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES



Contenido

Resumen	4
Abstract.....	5
Antecedentes.....	6
Metodología.....	8
Resultados.....	9
Discusión	12
Conclusiones	13
Referencias	13

Desarrollo de un modelo predictivo de diabetes mellitus gestacional en mujeres atendidas en el departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología

Liska de León Jarmila*, Acevedo Gallegos Sandra**, Lumbreras Márquez Mario Isaac ***, Gallardo Gaona Juan Manuel****.

*Residente del Departamento de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología (INPer), Ciudad de México, México.

**Médico Materno Fetal. Maestría en ciencias médicas. Jefe del Departamento de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología (INPer), Ciudad de México.

***Médico investigador en Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, United States.

****Médico adscrito al Departamento de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología (INPer), Ciudad de México, México.

Resumen:

Objetivo: Desarrollar un modelo predictivo de diabetes mellitus gestacional (DMG) en embarazos únicos en pacientes que acudieron a evaluación durante el primer trimestre en el servicio de medicina materno fetal del Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

Material y Métodos: Se trata de un estudio de cohorte, prospectivo, retrolectivo, analítico; realizado en el INPer. Se recolectó información de las pacientes que acudieron a evaluación de primer trimestre en el periodo comprendido del 11 de agosto de 2019 al 19 de marzo de 2020. Los predictores fueron elegidos con base en la revisión de la literatura y plausibilidad clínica. Se construyó un modelo predictivo utilizando regresión logística multivariable, además se utilizó bootstrap (1,000 repeticiones) para evitar el sobreajuste del modelo. La discriminación del modelo fue evaluada con el área debajo de la curva característica operativa del receptor (AUC) y la calibración mediante pendiente de calibración. Se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), precisión, índice de Youden y la puntuación de Brier. Con la finalidad de tener al menos 10 eventos por variable incluida en el modelo y para que éste pudiera ser utilizado por pacientes nulíparas y múltiparas, no se incluyó el antecedente de DMG ni historia de macrosomía.

Resultados: Se revisaron manualmente 538 expedientes, de los cuales sólo 443 cumplieron con los criterios de inclusión. 20.76% (n=92) presentaron DMG según los criterios de la American Diabetes Association (ADA por sus siglas en inglés) 2020 con un valor alterado en la curva de tolerancia a la glucosa de 75 gr (ayuno 92 mg/dl, 1 hora 180 mg/dl, 2 horas 153 mg/dl); dicha curva se realizó entre las 24-28 semanas de gestación. Dado que la glucosa en ayuno en primer trimestre es un factor pronóstico altamente predictivo de DMG, al realizar el análisis estadístico se observó un fenómeno de separación o probabilidad monótona lo que impidió una adecuada convergencia del modelo y dicha variable fue excluida del análisis por lo que se incluyeron en total 8 variables en el modelo predictivo final: edad, índice de masa corporal, tabaquismo, historia familiar de diabetes, hipertensión crónica, reproducción asistida, múltiplos de la mediana de la proteína plasmática-A asociada al embarazo y paridad. El modelo presentó discriminación (AUC de 0.79) y calibración (pendiente de calibración de 0.75) aceptables. Además, se encontró una sensibilidad del 28%, especificidad del 97%, VPP de 70% y VPN de 86%; con una precisión del 85%; y una puntuación de Brier de 0.11. Al utilizar el índice de Youden (0.31), se encontró una sensibilidad del 60%, especificidad del 87%, VPP del 55% y VPN del 89%.

Conclusiones: La validación interna de este modelo predictivo que incluye variables disponibles en la mayoría de los centros de atención obstétrica en México tiene un desempeño aceptable en la predicción de DMG. Antes de su implementación clínica, es recomendable incrementar el tamaño de muestra para ajustar el análisis estadístico final, realizar una validación externa del modelo y considerar la evaluación de otros modelos predictivos publicados previamente.

Palabras clave: Predicción, diabetes mellitus gestacional, embarazo.

Abstract:

Objective: To develop a predictive model for gestational diabetes mellitus (GDM) in singleton pregnancies in patients evaluated during the first trimester at the maternal-fetal medicine division at the National Perinatology Institute (INPer) in Mexico City.

Methods: This is a prospective cohort study performed at the INPer. Information was collected from the medical records of patients who attended the first-trimester evaluation from August 11, 2019, to March 19, 2020. Predictors were chosen based on the literature review and clinical plausibility. A predictive model was constructed using multivariable logistic regression. Bootstrap (1,000 repetitions) was implemented to avoid model overfitting. The model's discrimination was evaluated with the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) and the calibration by the calibration slope. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), precision, Youden's index, and Brier's score were also calculated. To have at least ten events per variable included in the model and nulliparous and multiparous patients could use it, a history of GDM and a history of macrosomia were not included.

Results: 538 medical records were manually reviewed, of which only 443 met the inclusion criteria. 20.76% (n=92) presented GDM according to the criteria of the American Diabetes Association (ADA) 2020 with one abnormal value in the 75-g oral glucose tolerance test (fasting 92 mg/dl, 1 hour 180 mg/dl, 2 hours 153 mg/dl); this test was performed between 24-28 weeks' gestation. Given that fasting glucose in the first trimester is a highly predictive prognostic factor for GDM, a separation phenomenon or monotonic probability was observed when the statistical analysis was performed. This monotonic probability prevented an adequate convergence of the model, and fasting glucose was excluded from the analysis. Therefore, eight variables were included in the final predictive model: age, body mass index, smoking, family history of diabetes, chronic hypertension, assisted reproduction, multiples of the median of pregnancy-associated plasma protein A, and parity. The model presented acceptable discrimination (AUC of 0.79) and calibration (calibration slope of 0.75). In addition, a sensitivity of 28%, specificity of 97%, PPV of 70%, and NPV of 86% were found. The overall accuracy was 85%, and the Brier score was 0.11. The Youden index (0.31) provided a sensitivity, specificity, PPV, and NPV of 60%, 87%, 55%, and 89%, respectively.

Conclusions: The internal validation of this predictive model that includes variables available in most obstetric care centers in Mexico has an acceptable performance in predicting GDM. Before its clinical implementation, it is warranted to increase the sample size to adjust the final statistical analysis, perform an external validation of the model, and consider the evaluation of other predictive tools previously published.

Keywords: Prediction, gestational diabetes mellitus, pregnancy.

Antecedentes:

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es la complicación metabólica más común en el embarazo, que afecta al 7% de los embarazos a nivel mundial. En México, la prevalencia de diabetes gestacional (DMG) se reporta entre el 8.7 a 17.7 % [1]. La mujer mexicana está en mayor posibilidad de desarrollar DMG ya que pertenece a un grupo étnico de alto riesgo.[2] Por su parte, el Manual de Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología del Instituto Nacional de Perinatología (INPer), señala que en la población del hospital se observa una prevalencia de 12%.[3]

Las pacientes que padecen de DMG tienen un riesgo incrementado de presentar preeclampsia, macrosomía, distocia de hombros, riesgo de pérdida del bienestar fetal, inducción de trabajo de parto y parto por cesárea. [4][5] La exposición intrauterina a alteraciones metabólicas y la programación epigenética puede conducir al crecimiento excesivo del feto junto con complicaciones médicas después del parto, incluido el síndrome de dificultad respiratoria infantil, la miocardiopatía e hipoglucemia. Más adelante en la vida, las mujeres y sus descendientes enfrentan un mayor riesgo de síndrome metabólico en desarrollo, obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. [6][7]

Debido a la prevalencia y el mayor riesgo de resultados perinatales adversos, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG por sus siglas en inglés) y la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés), sugieren la detección de glucosa para DMG a las 24-28 semanas de gestación; lo cual ha sido aceptado en la mayoría de los países desarrollados. [8] [9]

Según las normas del INPer, el diagnóstico de DMG se debe realizar entre las semanas 24 -28 de la gestación, en esta institución se ha recomendado utilizar los criterios propuestos

durante el 5^{to} Workshop sobre DMG (FIWC) en donde se sugirió utilizar dos o más valores alterados durante la curva de tolerancia a la glucosa (CTOG) de 2 horas con 75 g, aplicando los criterios propuestos por Carpenter y Coustan (glucosa en ayuno: ≥ 95 mg/dL; 1 hora ≥ 180 mg/dL; 2 horas ≥ 155 mg/dL). Dos o más valores alterados hacen el diagnóstico de DMG. Esta postura del INPer se basa en un consenso de expertos y en resultados de dos estudios observacionales realizados en la población del instituto. [10]

Para unificar el diagnóstico de DMG a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2014; tomó en cuenta los siguientes criterios:[11]

- Un solo paso, con carga oral de glucosa (SOG) de 75 g en ayunas y determinación basal, a la hora y 2 horas. Glucemia en ayuno ≥ 92 -125 mg/dl; 1 hora postprandial ≥ 180 mg/dl; 2 horas postprandiales ≥ 153 -199 mg/dl.

La ADA, en el 2020 definió los siguientes criterios diagnósticos, con dos tipos de estrategias a realizar entre las 24-28 SDG:[12]

- Un solo paso, con carga oral de glucosa (SOG) de 75 g en ayunas y determinación basal, a la hora y 2 horas; si al menos uno de los valores es ≥ 92 , 180 o 153 mg/dl, respectivamente, se considera diagnóstico de DMG [13]. Con esta estrategia se aumenta considerablemente la incidencia de DMG; pero se obtiene una optimización de los resultados perinatales.
- Dos pasos: en primer lugar, cribado mediante SOG con 50 g (no precisa ayuno); si el cribado es positivo (glucemia a la hora ≥ 140 mg/dl), se realizará un test diagnóstico mediante SOG con 100 g, con los criterios diagnósticos de Carpenter-Coustan.[13]

La detección universal de DMG no es empleada por muchos hospitales debido a limitaciones de recursos o infraestructura y como resultado, muchas unidades examinan y evalúan a las mujeres utilizando la presencia de algunos o todos estos factores de riesgo para DMG: índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², historia previa de DMG, etnia, infante macrosómico anterior, muertes fetales previas, antecedente familiar de diabetes mellitus (DM) tipo 1 o 2, síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), embarazo múltiple, edad materna avanzada y reproducción asistida.[5]

Sin embargo, existe suficiente evidencia para sugerir la implementación de intervenciones de estilo de vida antes del embarazo o antes de la semana 20 de gestación en mujeres de alto riesgo. Esto podría limitar el aumento de peso gestacional y reducir el riesgo de desarrollar DMG. [14][15][16]

La edad y pertenencia a una minoría étnica son factores de riesgo independientes y no modificables para desarrollar DMG. Jenum y cols. en el 2012 realizaron un estudio que evaluó el impacto de la etnia en la presentación de DMG; con un total de 759 pacientes embarazadas sanas, de las cuales el 59% pertenecían a una minoría étnica; a quienes se les realizó universalmente una curva de tolerancia a la glucosa a las 28 semanas encontró que utilizando los criterios de la OMS, pertenecer a una minoría étnica fue un predictor independiente de DMG con un Odds Ratio (OR) de 2,24 (intervalo de confianza del 95% [IC]: 1,26, 3,97) para asiáticos del sur; y OR de 2.13 (IC 95%: 1.12, 4.08) para pacientes del oriente medio; incluso después de los ajustes por edad, paridad e IMC previo al embarazo. El IMC anterior al embarazo y la minoría étnica se corroboraron como predictores independientes, mientras que la educación, la altura corporal y los antecedentes familiares tuvieron poco impacto en el riesgo de DMG. [17]

En un estudio realizado por Islam y cols. en 2015

se encontró que el riesgo de desarrollar DMG aumenta de 2% a 7% en las mayores de 35 años [18]. Otro estudio en 2012 de Favilli y cols. también informó sobre el impacto de la edad materna avanzada en las tasas de DMG y encontró que en las embarazadas mayores de 40 años, el OR para el desarrollo de DMG fue de 3.8[19]. Solomon y cols. reportaron que el Riesgo Relativo (RR) para DMG aumentó 4% (95% IC: 2%-6%) con cada año superior a 25 años.[20]

En cuanto al antecedente familiar de DM, como predictor de DMG en un análisis multivariable que evaluó el riesgo de DMG asociado con la historia parental de DM, tener una madre, pero no un padre con DM se asoció con un aumento de riesgo significativo de DMG RR 1.90 (IC 95%: 1.49, 2.42).[20]

El diagnóstico de DMG en poblaciones con obesidad reporta incidencias tan altas como 40%.[5] Chu y cols. en 2007 realizaron un metaanálisis encontrando OR para DMG de 2.14 (IC del 95%: 1.82, 2.53), 3.56 (IC del 95%: 3.05, 4.21) y 8.56 (IC del 95%: 5.07, 16.04) entre las mujeres embarazadas con sobrepeso, obesas y severamente obesas respectivamente en comparación con mujeres embarazadas de peso normal.[21]

En cuanto a paridad, Xiong y cols. encontraron un OR para DMG de 0.90 (IC 95%: 0.82, 1.04) en las mujeres multíparas comparado con nulíparas; en el mismo estudio se documentó OR de 1.19 (IC95%: 1.06, 1.34) en las mujeres con antecedente de muerte neonatal.[22]

Con respecto a la reproducción asistida, un estudio australiano de cohorte retrospectivo que incluyó 400,392 mujeres, publicado en 2013 reportó que aquellas que se sometieron a reproducción asistida tenían estadísticamente mayores incidencias de DMG en comparación con las que concibieron espontáneamente (7.6 vs. 5%, $P=0.01$).[23]

En un modelo predictivo de DMG realizado en

Australia en 2017; encontró que los valores más bajos de proteína A del plasma sanguíneo-asociada al embarazo (PAPP-A) se asociaron con DMG; la media y el rango Intercuartílico (RIQ) en mujeres con DMG fue de 0.81 (RIQ 0.58–1.20) versus 1.00 (RIQ 0.70–1.46) para mujeres sin DMG, respectivamente ($P<0.05$). No hubo diferencias significativas en fracción libre de gonadotropina coriónica β (fhCG β) en mujeres con DMG en comparación con aquellas sin DMG.[24]

Xiao y cols. en 2018 realizaron un estudio en China encontrando que en un análisis de regresión logística reveló que los niveles de PAPP-A estaban negativamente relacionados con el desarrollo posterior de DMG con OR 0.798 (IC 95%: 0.647, 0.984). En este estudio, los valores séricos de múltiplos de la mediana (MoM) de PAPP-A y los valores de MoM de f β -hCG fueron 0.88 (0.60-1.28) y 1.01 (0.69 -1.58), respectivamente. Durante el primer trimestre en mujeres que desarrollaron DMG los valores fueron de 0.97 (0.67-1.37) y 1.06 (0.73-1.62), respectivamente. En este estudio, los niveles de PAPP-A sérico del primer trimestre fueron significativamente menores en mujeres que posteriormente desarrollaron DMG que en mujeres en el grupo de control ($P=<0.001$). También notaron que los MoM de f β -hCG disminuyeron en el grupo de DMG en comparación con sus valores correspondientes en el grupo de control, pero la diferencia entre el dos grupos no fue significativa ($P>0.05$).[25]

En 2003 Raty y cols. publicaron un estudio sobre la relación entre los valores séricos en el segundo trimestre de hCG beta y su relación con DMG; se encontró que las pacientes en el grupo de DMG presentaron una media de 0.72 MoM de hCG beta comparado con la media de 0.97 MoM en el grupo control con $P=0.0063$. [26]

En cuanto a tabaquismo, en junio 2020 Bar-Zeev encontró que las madres que continuaron fumando el mismo o mayor número de cigarrillos o reducido el número de cigarrillos fumados tenían mayores probabilidades de

DMG (OR 1.46; IC 95%: 1.25, 1.71 y OR 1.22; IC del 95%: 1.08, 1.38, respectivamente).[27]. Aunque dicha asociación no se ha documentado por otros autores.[28][27].

En 2008 Kwak y cols encontraron que la frecuencia de DMG recurrente en embarazos posteriores fue del 45.0% (IC 95%: 35.6-54.4%). Las mujeres con intolerancia a la glucosa en ayunas y/o intolerancia a la glucosa 2 meses después del parto tenían un mayor riesgo de DMG recurrente (RR 2.31; IC del 95%: 1.24, 4.30).[29]

Aunque se han identificado numerosos factores de riesgo para la DMG, la capacidad de identificar a las mujeres que están en riesgo de desarrollar DMG antes o al principio del embarazo sigue siendo limitada. Los modelos desarrollados previamente para la el periodo preconcepcional y la predicción temprana de DMG no se han implementado en la atención clínica debido a validaciones externas y evaluaciones de utilidad clínica insuficientes. [30][31]

Metodología:

El objetivo principal de este estudio fue realizar un modelo clínico predictivo de DMG. Se trata de un estudio de cohorte, prospectivo, retrolectivo y analítico.

Se incluyeron a las pacientes con embarazos únicos que se realizaron estudio de primer trimestre en la unidad de medicina materno fetal del INPer y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes que acudieron a evaluación de primer trimestre en la unidad de medicina materno fetal del INPer.
- Pacientes que en la evaluación de primer trimestre se les realizó medición de PAPP-A reportados en MoM.
- Pacientes que posterior a la evaluación de primer trimestre se les realizó curva de tolerancia a la glucosa entre las 24-28 semanas de gestación (SDG).

Se excluyeron las siguientes pacientes:

- Pacientes a quienes no se les reportó marcadores bioquímicos entre el tamizaje de primer trimestre.
- Pacientes con antecedente de DM tipo 1 o 2.
- Pacientes con diagnóstico fetal de anomalías cromosómicas.

Se desea que el modelo clínico identifique a las pacientes en alto riesgo de desarrollo de DMG por lo que se realizó un modelo de regresión logística multivariable con al menos 10 eventos por cada variable incluida en el modelo. Tomando en cuenta una revisión de la literatura y la plausibilidad clínica, se incluyeron las variables descritas en la Tabla 1.[31][32][33]

Con la finalidad de que el modelo pudiera ser utilizado por pacientes nulíparas y multíparas, no incluimos el antecedente de DMG ni historia de macrosomía. Aunque la glucosa en ayuno del primer trimestre es un excelente predictor para DMG, esto puede ocasionar problemas de convergencia en el modelo debido a un efecto de separación.[34]

Tabla 1. Factores pronósticos incluidos en el modelo.

Edad
Paridad
Hipertensión crónica
Historia familiar materna de diabetes mellitus
Índice de masa corporal en primer trimestre
Antecedente de tabaquismo
Uso de técnicas de reproducción asistida
Valores de PAPP-A en MoM

PAPP-A = Proteína plasmática-A asociada al embarazo; MoM = Múltiplos de la mediana.

Las variables continuas fueron transformadas

(logaritmo) para mejorar la discriminación y calibración del modelo y minimizar la influencia de observaciones extremas.[35]

Para evitar el fenómeno de sobreajuste del modelo de regresión logística, se utilizó bootstrap con 1,000 repeticiones.[36] Esta estrategia estadística también permite realizar la validación interna del modelo.

Se evaluaron los siguientes parámetros del modelo:

- Discriminación: Mediante el área debajo de la curva característica operativa del receptor (AUC).
- Calibración: Gráfico de calibración, intercepto y pendiente de calibración.
- Matriz de confusión: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y precisión.
- Otros parámetros de interés: Índice de Youden y puntuación de Brier.

Resultados:

De un total de 538 pacientes, 443 cumplieron con criterios de inclusión; se encontró una incidencia de DMG del 20% (n=92). En la Tabla 2 se presentan las características de la población de estudio. La edad media de las pacientes sin DMG fue de 28 años y las que presentaron DMG fue de 32 años. El IMC de las pacientes con DMG y quienes no presentaron DMG fue de 30 kg/m² y 26 kg/m², respectivamente. La historia familiar de diabetes estuvo presente en el 59.8% de las pacientes que presentaron DMG y sólo en el 24.2% de las que no la presentaron. Se observó que las pacientes que desarrollaron DMG presentaron valores de PAPP-A (MoM) ligeramente más bajos que las pacientes sin DMG.

Tabla 2. Características de la población de estudio.

Característica	Mujeres con diabetes gestacional	Mujeres sin diabetes gestacional	Valor de <i>P</i>
	n=92	n=351	
Edad, años, media (DE)	32.10 ± 6.63	28.96 ± 7.03	<0.001
IMC, kg/m ² , media (DE)	30.41 ± 5.22	26.17 ± 4.52	<0.001
Tabaquismo, n (%)	5 (5.4%)	8 (2.3%)	0.11
Historia familiar de diabetes, n (%)	55 (59.8%)	85 (24.2%)	<0.001
Hipertensión crónica, n (%)	7 (7.6%)	14 (4.0%)	0.15
Reproducción asistida, n (%)	7 (7.6%)	49 (14.0%)	0.1
PAPP-A, MoM, mediana, (RIQ)	0.8 [0.6, 1.1]	0.9 [0.6, 1.4]	0.05
Paridad, mediana, (RIQ)	0.0 [0.0, 1.0]	0.0 [0.0, 1.0]	0.13

DE = Desviación estándar; IMC = Índice de masa corporal; RIQ = Rango intercuartílico; PAPP-A = Proteína plasmática-A asociada al embarazo; MoM = Múltiplos de la mediana.

Tabla 3. Coeficientes de regresión y odds ratios.

Variable	β	Valor de <i>P</i>	Odds Ratio	IC 95%
Logaritmo de edad	1.1865	0.078	3.28	0.87, 12.30
Logaritmo de IMC	5.9566	<0.001	386.30	50.63, 2947.67
Tabaquismo	1.2569	0.065	3.51	0.92, 13.38
Historia familiar de diabetes	1.1123	<0.001	3.04	1.73, 5.35
Hipertensión crónica	-1.5891	0.053	0.20	0.04, 1.02
Reproducción asistida	-0.5389	0.363	0.58	0.18, 1.87
Logaritmo de PAPP-A (MoM)	-0.8958	<0.001	0.41	0.24, 0.70
Paridad	0.1344	0.412	1.14	0.83, 1.58
Intercepto	-25.8916	<0.001	--	--

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%; IMC = Índice de masa corporal; PAPP-A = Proteína plasmática-

A asociada al embarazo; MoM = Múltiplos de la mediana.

En la Tabla 3 observamos los coeficientes de regresión. El coeficiente de regresión que mayor asociación tiene con el desarrollo de DMG fue el IMC. También se presentan los OR individuales de cada variable en el modelo donde nuevamente observamos una mayor relación entre DMG e IMC. Aunque no todos los resultados fueron estadísticamente significativos. Las variables: logaritmo de IMC, historia familiar de diabetes y logaritmo de PAPP-A son las que alcanzan la significancia estadística dentro del modelo. Dado que la glucosa en ayuno en primer trimestre es un factor pronóstico altamente predictivo de DMG, al realizar el análisis estadístico se observó un

fenómeno de separación o probabilidad monótona lo que impidió una adecuada convergencia del modelo y dicha variable fue excluida del análisis.[34]

La Tabla 4 presenta los valores de matriz de confusión; el modelo presenta una sensibilidad del 28%, especificidad del 97%, VPP del 70%, VPN del 86%; falsos positivos del 3% y falsos negativos del 72%; lo cual se resume en una precisión del 85%. Al utilizar el índice de Youden (0.31), se encontró una sensibilidad del 60%, especificidad del 87%, VPP del 55%, y VPN del 89%.

Tabla 4. Matriz de confusión.

Parámetro	Valor
Sensibilidad	0.28
Especificidad	0.97
Valor predictivo positivo	0.70
Valor predictivo negativo	0.86
Falsos positivos	0.03
Falsos negativos	0.72
Precisión	0.85

En la Tabla 5 encontramos la evaluación del rendimiento del modelo; el cual presenta una discriminación aceptable con un AUC de 0.79. La

pendiente de calibración es de 0.75 (no tan lejana de la unidad). La puntuación de Brier es de 0.11.

Tabla 5. Rendimiento predictivo del modelo.

Parámetro	Valor
<i>Discriminación</i>	
Área debajo de la curva característica operativa del receptor	0.79
Área debajo de la curva característica operativa del receptor corrigiendo el optimismo	0.78
<i>Calibración</i>	

Pendiente de calibración	0.75
Intercepto de calibración	-0.23

Otros parámetros

Índice de Youden con especificidad y sensibilidad asociada	0.31, 0.87, 0.60
Puntuación de Brier	0.11

La Figura 1 nos muestra la curva Receiver Operating Characteristic ROC (ROC), la evaluación gráfica de la discriminación del modelo.

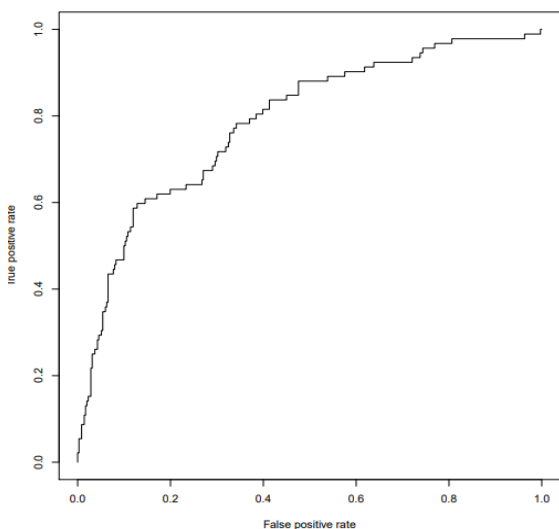


Figura 1. Curva ROC del modelo.

La Figura 2 nos muestra la calibración del modelo, en el eje X se encuentran las probabilidades predichas (de DMG), y en el eje Y las probabilidades observadas (las pacientes que realmente tuvieron DMG). Observamos la dirección y la magnitud que posee el modelo. La línea roja representa una calibración perfecta.

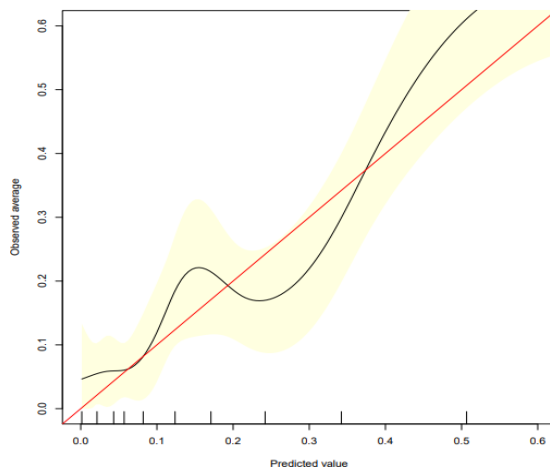


Figura 2. Gráfico de calibración del modelo.

Discusión:

La mayoría de los modelos predictivos de DMG se encuentran en desarrollo y no han sido validados en población mexicana.[31] Las variables a utilizar en los modelos propuestos son varias: resultados perinatales adversos, edad, IMC, historia familiar de diabetes, historia de macrosomía, etnia, antecedente de DMG, glucosa sérica, presión arterial, antecedente de SOP, uso de técnicas de reproducción asistida, tabaquismo, entre otras. Como se describió previamente en la metodología, las variables que consideramos en el modelo fueron factores de riesgo conocidos para DMG y que se encontraron en otros modelos predictivos publicados previamente.[31] Al ser un estudio retrolectivo existen varias variables que no pudieron ser recopiladas como el antecedente de SOP. El 100% de la población evaluada era latina por lo que no se tomó en cuenta dicha variable para el modelo; al ser un modelo que

abarcaría tanto a nulíparas como a multíparas se decidió no tomar en cuenta el antecedente de macrosomía ni el de DMG en embarazos previos; los niveles de glucosa sérica en ayuno en primer trimestre tampoco se tomaron en cuenta ya que al incluir dicha variable se presentó un efecto de separación y se comprometió la convergencia del modelo. [34] La población de estudio mostró una incidencia del 20% de DMG la cual es mayor a la reportada a nivel mundial (7%).

Dentro de los modelos publicados, el que reportó una mayor sensibilidad fue el modelo realizado por Popova (2014) (96.6%); que tomó en cuenta variables como la edad, IMC, glucosa sérica y presión arterial; pero tenía una especificidad del 37.5%.

Si comparamos modelos con variables similares a nuestro modelo encontramos el modelo realizado por Van Leeuwen (2010) el cual evaluó: IMC, etnicidad, historia familiar de DM y antecedente de DMG; encontrado una sensibilidad del 45%; mayor a la encontrada en este modelo (28%) esto puede ser debido a que para poder abarcar a pacientes nulíparas no se tomó en cuenta el antecedente de DMG.

Al evaluar el rendimiento del modelo vemos que tiene una capacidad de discriminación razonable; lo cual nos indica que el modelo posee una capacidad aceptable de distinguir entre las pacientes que desarrollaran DMG de las que no. Al evaluar la calibración del modelo, tanto gráficamente como numéricamente encontramos que presenta una calibración

igualmente aceptable.

La especificidad del modelo fue de 97% y el de Van Leeuwen reporta 88.4%; por lo que al omitir dichas variables hizo que el modelo mejorará su utilidad para identificar a las pacientes que tienen un bajo riesgo de desarrollar DMG.[31]

Limitaciones del estudio y propuesta de mejora:

Se propone incrementar el tamaño de muestra para poder incluir otras variables de interés y ajustar el análisis estadístico final; ya que al ser un estudio retrolectivo hubo variables que no se tomaron en cuenta; como el antecedente de SOP. El ampliar la muestra de estudio permitirá actualizar la validación interna; para luego realizar la validación externa en colaboración con otras instituciones de América Latina.

Conclusiones:

La validación interna de este modelo predictivo que incluye variables disponibles en la mayoría de los centros de atención obstétrica en México tiene un desempeño aceptable en la predicción de DMG. Antes de su implementación clínica, es recomendable incrementar el tamaño de muestra para ajustar el análisis estadístico final, realizar una validación externa del modelo y considerar la evaluación de otros modelos predictivos publicados previamente.

Referencias:

- [1] Coustan DR. Diagnosis of gestational diabetes mellitus. Textbook of Diabetes and Pregnancy n.d.:110–8. <https://doi.org/10.1201/9781315382104-14>.
- [2] Colombia GD de la GUN de, Grupo Desarrollador de la Guía Universidad Nacional de Colombia. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio: sección 3. Infecciones en el embarazo: ruptura prematura de membranas (RPM). Revista Colombiana de Obstetricia Y Ginecología 2015;66:263. <https://doi.org/10.18597/rcog.293>.

- [3] Pimentel D. Guía clínica para la intervención psicológica de mujeres embarazadas con endocrinopatías. *Perinatol Reprod Hum.* 2007 Ene-Mar; 21(1): p. 54-68. <http://inper.mx/descargas/pdf/Guiaclinicaparalaintervencionpsicologicademujeresembarzadasconendocrinopatias.pdf> (accessed June 30, 2020).
- [4] Mack LR, Tomich PG. Gestational Diabetes. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2017;44:207–17. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.02.002>.
- [5] Kennelly MA, McAuliffe FM. Prediction and prevention of Gestational Diabetes: an update of recent literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2016;202:92–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.03.032>.
- [6] Brink HS, van der Lely AJ, van der Linden J. The potential role of biomarkers in predicting gestational diabetes. *Endocrine Connections* 2016;5:R26–34. <https://doi.org/10.1530/ec-16-0033>.
- [7] Jones C. Gestational Diabetes and Its Impact on the Neonate. *Neonatal Network* 2001;20:17–23. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.20.6.17>.
- [8] ACOG Practice Bulletin No. 190. *Obstetrics & Gynecology* 2018;131:e49–64. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002501>.
- [9] Association AD, American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care* 2017;40:S114–9. <https://doi.org/10.2337/dc17-s016>.
- [10] De la información T. Guías de Práctica clínica n.d. http://inper.mx/ensenanza/guias_practica.html (accessed June 30, 2020).
- [11] Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:341–63.
- [12] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020;43:S14–31.
- [13] Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28:1039–57.
- [14] Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ* 2012;344:e2088–e2088. <https://doi.org/10.1136/bmj.e2088>.
- [15] Shepherd E, Gomersall JC, Tieu J, Han S, Crowther CA, Middleton P. Combined diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010443.pub3>.
- [16] Davenport MH, Ruchat S-M, Poitras VJ, Garcia AJ, Gray CE, Barrowman N, et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine* 2018;52:1367–75. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099355>.
- [17] Jenum AK, Mørkrød K, Sletner L, Vange S, Torper JL, Nakstad B, et al. Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study. *European Journal of Endocrinology* 2012;166:317–24. <https://doi.org/10.1530/eje-11-0866>.
- [18] Islam MM, Mazharul Islam M, Bakheit CS. Advanced Maternal Age and Risks for Adverse Pregnancy Outcomes: A Population-Based Study in Oman. *Health Care for Women International* 2015;36:1081–103. <https://doi.org/10.1080/07399332.2014.990560>.
- [19] Favilli A, Pericoli S, Acanfora MM, Bini V, Di Renzo GC, Gerli S. Pregnancy outcome in women aged 40 years or more. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012;25:1260–3. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.643327>.
- [20] Solomon CG. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1997;278:1078–83. <https://doi.org/10.1001/jama.278.13.1078>.

- [21] Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal Obesity and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:2070–6. <https://doi.org/10.2337/dc06-2559a>.
- [22] Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2001;75:221–8. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(01\)00496-9](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(01)00496-9).
- [23] Wang YA, Nikravan R, Smith HC, Sullivan EA. Higher prevalence of gestational diabetes mellitus following assisted reproduction technology treatment. *Human Reproduction* 2013;28:2554–61. <https://doi.org/10.1093/humrep/det270>.
- [24] Sweeting AN, Wong J, Appelblom H, Ross GP, Kouru H, Williams PF, et al. A Novel Early Pregnancy Risk Prediction Model for Gestational Diabetes Mellitus. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2019;45:76–84. <https://doi.org/10.1159/000486853>.
- [25] Xiao D, Chenhong W, Yanbin X, Lu Z. Gestational diabetes mellitus and first trimester pregnancy-associated plasma protein A: A case-control study in a Chinese population. *Journal of Diabetes Investigation* 2018;9:204–10. <https://doi.org/10.1111/jdi.12672>.
- [26] Rätty R, Anttila L, Virtanen A, Koskinen P, Laitinen P, Mörsky P, et al. Maternal midtrimester free beta-HCG and AFP serum levels in spontaneous singleton pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus, pregnancy-induced hypertension or obstetric cholestasis. *Prenat Diagn* 2003;23:1045–8.
- [27] Wendland EM, Pinto ME, Duncan BB, Belizán JM, Schmidt MI. Cigarette smoking and risk of gestational diabetes: a systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2008;8. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-8-53>.
- [28] Terry PD, Weiderpass E, Ostenson C-G, Cnattingius S. Cigarette Smoking and the Risk of Gestational and Pregestational Diabetes in Two Consecutive Pregnancies. *Diabetes Care* 2003;26:2994–8. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.11.2994>.
- [29] Kwak SH, Kim HS, Choi SH, Lim S, Cho YM, Park KS, et al. Subsequent Pregnancy After Gestational Diabetes Mellitus: Frequency and risk factors for recurrence in Korean women. *Diabetes Care* 2008;31:1867–71. <https://doi.org/10.2337/dc08-0384>.
- [30] Ruiter ML, Kwee A, Naaktgeboren CA, de Groot I, Evers IM, Groenendaal F, et al. External validation of prognostic models to predict risk of gestational diabetes mellitus in one Dutch cohort: prospective multicentre cohort study. *BMJ* 2016;i4338. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4338>.
- [31] de Ruiter ML–, Kwee A, Naaktgeboren CA, Franx A, Moons KGM, Koster MPH. Prediction models for the risk of gestational diabetes: a systematic review. *Diagnostic and Prognostic Research* 2017;1. <https://doi.org/10.1186/s41512-016-0005-7>.
- [32] Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
- [33] Riley RD, Ensor J, Snell KIE, Harrell FE Jr, Martin GP, Reitsma JB, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *BMJ* 2020;368:m441.
- [34] Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. *Stat Med* 2002;21. <https://doi.org/10.1002/sim.1047>.
- [35] D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>.
- [36] Steyerberg EW, Harrell FE, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 2001;54. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(01\)00341-9](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(01)00341-9).

