



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

TÍTULO:

**HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN EL EMBARAZO TEMPRANO
COMO PREDICTOR DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**

***TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.***

PRESENTA:

DR. ALAN JOSUÉ PEDRAZA PIOQUINTO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JORGE GÁLVEZ MUÑOZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

FIRMAS DE VALIDACIÓN DE DOCUMENTO

DR. MANUEL ÁLVAREZ NAVARRO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. DANTE CARBAJAL OCAMPO
JEFE DE CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. JORGE GÁLVEZ MUÑOZ
ASESOR DE TESIS
PROFESOR ADJUNTO AL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA UNAM Y MÉDICO ADSCRITO DEL HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. ALAN JOSUÉ PEDRAZA PIOQUINTO
AUTOR
MÉDICO RESIDENTE EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DEDICATORIA

Agradezco a Dios y a la vida por permitirme llegar hasta este momento, cumpliendo mis metas y sueños; a mis padres, Oscar Pedraza Ramírez y Noemí Pioquinto Hernández, quienes me dieron las bases y herramientas para poder lograrlo y a quienes por su amor y esfuerzo soy lo que soy. Agradezco a mi hermano, Oscar Omar Pedraza Pioquitno, que siempre me impulsa a ser mejor, me alienta en lo que hago y me acompaña siempre.

Agradezco a la Universidad Autónoma de Hidalgo, el lugar que hizo que amara la medicina y en donde forje las bases de mi camino y en donde también conocí gente invaluable que forman parte de mi trayectoria. Al Hospital Español de México le agradezco el ser mi hogar durante el internado médico de pregrado, así como lo fue durante estos últimos 4 años en donde aprendí, viví y amé la ginecología y la obstetricia, pero sobre todo por ser el lugar donde me hice de una nueva familia, el Servicio de Ginecología y Obstetricia de este gran hospital.

Agradezco profundamente a cada uno de los maestros que me han enseñado algo a lo largo de mi formación, sin ellos no tendría las herramientas y los conocimientos para desarrollarme en mi profesión. Un agradecimiento especial a los doctores Jorge Gálvez Muñoz, Sergio Pedraza Barajas, Dante Carbajal Ocampo, Francisco Bernardez Zapata, Edgar Cornejo Velázquez, Sergio Villalobos Acosta, Alfredo Saad Ganem, Pedro Quintero Bernal, por no solo ser mis maestros a lo largo de la especialidad, si no por abrirme las puertas de sus consultorios, enseñarme sobre la vida e impartirme confianza en lo que hago.

Y por supuesto, agradezco infinitamente a todos los residentes, amigos y hermanos que hice y con quienes conviví a lo largo de este trayecto, a ellos, que hacían las guardias menos pesadas, que me sacaban una sonrisa, con quienes me podía desahogar y disfrutar nuestros logros, me resultaría imposible mencionarlos a todos, muchas gracias.

A todos los médicos internos de pregrado, al servicio de enfermería, a las autoridades del Hospital Español, al equipo de mantenimiento, a todos los que forman parte de esta gran institución, muchas gracias.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	3
1. TÍTULO.....	5
2. AUTORES.....	5
4. MARCO TEÓRICO.....	7
4.1 Marco conceptual.....	7
4.2 Antecedentes.....	13
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
6. JUSTIFICACIÓN.....	16
7. OBJETIVOS.....	17
7.1 Objetivo Primario.....	17
7.2 Objetivos Secundarios.....	17
8. HIPÓTESIS.....	17
8.1 Hipótesis de trabajo.....	17
8.2 Hipótesis nula.....	17
9. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
9.1 Tipo de Estudio.....	18
9.2 Población:.....	18
9.2.1 Criterios de inclusión.....	18
9.2.2 Criterios de exclusión.....	18
9.2.3 Criterios de eliminación.....	18
9.3 Muestra y muestreo.....	18
9.4 Descripción de Procedimientos.....	19
9.5 Variables.....	19
10. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	21
10.1 Recursos materiales.....	21
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	21
12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	22
13. RESULTADOS Y CONCLUSIONES.....	27
14. REFERENCIAS.....	29
19. ANEXOS.....	32

1. TÍTULO

HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN EL EMBARAZO TEMPRANO COMO PREDICTOR DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

2. AUTORES

a. Tesista: Alan Josué Pedraza Pioquinto

b. Profesor Titular: Dante Carbajal Ocampo

c. Asesor de Tesis: Jorge Gálvez Muñoz

Adscripciones: Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Español de México, Ciudad de México, México.

3. INTRODUCCIÓN

La OMS define a la diabetes gestacional (DMG), como una hiperglucemia detectada por primera vez durante el embarazo y que se presume es inducida por este. Es una enfermedad común y se ha visto un incremento en su incidencia, esto debido a la mejora en los estándares de vida, así como en la mejora de los estudios para su diagnóstico (1).

Esta entidad puede conducir a una variedad de resultados adversos del embarazo que el diagnóstico temprano y el control adecuado de los niveles de glucosa en sangre durante el embarazo pueden reducir.

De acuerdo con los estándares de ADA y FIGO, la detección y el diagnóstico de GDM se basan, actualmente, en una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT, por sus siglas en inglés) entre las 24 y 28 semanas de gestación (1).

Pero se ha propuesto y estudiado que la detección temprana de DMG conduce a un tratamiento temprano, en períodos críticos de crecimiento y desarrollo fetal, lo que evitaría que el feto esté expuesto a la hiperglucemia y de este modo evitar los diversos efectos adversos que tiene esta entidad sobre el feto y sobre la madre (2).

En la actualidad, estudios relevantes han propuesto que la Hemoglobina glicosilada (HbA1c), medida en el embarazo temprano, tiene un impacto positivo en la detección y el diagnóstico de pacientes con DMG y de esta forma plantear una intervención médica temprana.

El objetivo del presente, es evaluar mediante un estudio retrospectivo, la asociación de los valores de la HbA1C, medida en el primer trimestre del embarazo, con un posterior tamizaje de DMG y así poder utilizar este biomarcador como un factor pronóstico para desarrollar DMG en nuestra población.

Para este trabajo tomaremos como embarazo temprano, al embarazo menor de las 20 semanas de gestación.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Marco conceptual

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como hiperglucemia con inicio o reconocimiento en el embarazo (1), en otras palabras, el término aplica a cualquier grado de intolerancia a los carbohidratos de intensidad variable, de comienzo o primer reconocimiento durante la gestación, independientemente del manejo que requiera, el grado de alteración metabólica o su persistencia una vez resuelto el embarazo (14).

La frecuencia de la DMG se ha duplicado en la última década en forma paralela a la llamada *pandemia metabólica* que afecta a las sociedades modernas. Según una encuesta de la Federación Internacional de Diabetes realizada en 2017, la prevalencia mundial de DMG ha alcanzado el 16,2 %.

Se ha visto que el origen étnico y la edad son dos factores importantes en la presentación de esta enfermedad. Los estudios en diversos grupos étnicos han informado una incidencia de 0.4% en las mujeres de razas caucásicas, 1.5% en raza negra, 3.5 a 7.3% en asiáticas, y hasta 16% en embarazadas nativas de diversos grupos étnicos de Norteamérica (13). En México, la prevalencia se reporta entre el 8.7 a 17.7 %.

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

En cuanto a la morbilidad y mortalidad perinatal actual sigue siendo muy elevada (de 2 a 5%) y de acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes, afecta a casi 7% de los embarazos (200,000 casos por año), mientras que la diabetes gestacional complica cerca de 4% de los embarazos (135,000 casos cada año en Estados Unidos), la mortalidad materna llegó a alcanzar 45 a 65% (13).

Fisiopatología:

Durante el embarazo el cuerpo de la gestante sufre modificación y cambios importantes en el metabolismo para así crear un ambiente propicio para el desarrollo embrionario y fetal, de manera que se favorece una reserva nutricional al inicio de la gestación para satisfacer el incremento de las demandas materno-fetales en las etapas más avanzadas del embarazo y la lactancia.

Recordemos que el embarazo es un estado diabetogénico debido al aumento progresivo de las concentraciones de glucosa posprandial y la disminución de la sensibilización de las células a la insulina en las etapas tardías de la gestación.

La DMG no es causada por la carencia de insulina, sino por el incremento de hormonas que producen efectos bloqueadores sobre la producción de insulina durante el embarazo, condición que es denominada *resistencia a la insulina* y que se presenta generalmente a partir de la vigésima semana de gestación, esta, junto con el daño en la función de las células beta son los principales mecanismos participantes en la generación de la diabetes mellitus gestacional (13).

La placenta está implicada en la fisiopatología a través de hormonas como lactógeno placentario, progesterona, cortisol, hormona del crecimiento y prolactina; estas hormonas durante el embarazo tienen como función incrementar el tamaño de la placenta, pero en la DMG se han relacionado con el empeoramiento del estado metabólico de la paciente a través del curso del embarazo y porque se ha observado una remisión rápida de la diabetes mellitus gestacional posterior al alumbramiento placentario (15).

Otros aspectos del embarazo que contribuyen a esta patología son la alteración de la actividad tirosina cinasa, que de manera normal es responsable de la fosforilación de sustratos celulares, disminución de la expresión del receptor de insulina sustrato, una proteína citosólica que se une fosforilada a los sustratos intracelulares y transmite señales y disminución de la expresión de la proteína de transporte de glucosa GLUT4 en el tejido adiposo (15).

De manera adicional, se observa que el embarazo causa en el páncreas hipertrofia de células B e hiperplasia, con el fin de compensar la disminución de la insulina, la sensibilidad a ésta y el aumento de las necesidades de insulina. La producción de glucosa hepática en ayunas aumenta 30% a medida que avanza el embarazo; también se incrementa de manera importante el tejido adiposo (especialmente en mujeres que sobrepasan los valores normales de ganancia de peso o en las que ya tenían un índice de masa corporal mayor o igual a 30), lo que resulta en aumento de las demandas en insulina.

En las células de los tejidos diana (sistema musculoesquelético y hepático) se han descrito defectos postreceptor en la cascada de señales, desencadenada por la insulina, lo que favorece la intolerancia a la glucosa o resistencia insulínica (15).

En estudios publicados en la revista *Diabetes Care*, como *Inflammation and Glucose Intolerance*, en 2004, se describe que otro proceso fisiopatológico relacionado con la evolución de la diabetes mellitus gestacional es que estas pacientes, principalmente las que tienen obesidad, resultaron con una respuesta inflamatoria persistente como consecuencia de las citocinas proinflamatorias tipo factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 6 (IL-6), que a su vez inducen resistencia insulínica (15)

Diagnóstico:

Para establecer el diagnóstico de esta entidad, actualmente existen tres criterios para durante el embarazo: elevación inequívoca de la glucosa plasmática de 200 mg/dL o mayor y síntomas clásicos de diabetes; glucosa plasmática en ayunas mayor de 126 mg/dL en dos o más ocasiones y uso de la curva de tolerancia a la glucosa (15).

De acuerdo con los estándares de ADA y FIGO, la detección y el diagnóstico de DMG se basan actualmente en una prueba de tolerancia oral a la glucosa de dos pasos, entre las 24 y 28 semanas de gestación y La Asociación Internacional del Grupo de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG) en 2010, recomendó un criterio de un solo paso, tomada en las mismas semanas (1).

Los criterios para establecer diagnóstico de DMG en dos pasos son (16):

- 1) Realizar tamizaje con 50 gr de glucosa (no se requiere ayuno) con medición de la glucosa 1 hora postcarga. Si los niveles plasmáticos de glucosa a la hora son ≥ 140 mg/dl se procede a CTGO.
- 2) La CTGO debe realizarse en ayuno, con carga oral de 100 gr de glucosa y mediciones sanguíneas en ayuno, 1, 2 y 3 horas pos carga. Se realizará el diagnóstico con 2 valores por arriba de los valores plasmáticos de referencia (Glucosa plasmática en ayuno: 95mg/dL, Glucosa plasmática 1 hora pos carga: 180mg/dL, Glucosa plasmática 2 horas pos carga: 155mg/dL y Glucosa plasmática 3 horas pos carga: 140mg/dL).

Los criterios para establecer el diagnóstico de DMG en Un Paso emitidos por el Consenso IADPSG:

- Realizar CTGO con carga de 75gr en la mañana con un ayuno de 8 horas. El diagnóstico de DMG se establece cuando uno de los valores plasmático se encuentra elevado (Glucosa plasmática en ayuno: >92 mg/dl, Glucosa plasmática 1 hora pos carga: >180 mg/dl y Glucosa plasmática 2 horas pos carga: >153 mg/dl) (16).

Complicaciones de la DMG:

La DMG está asociada con frecuentes complicaciones maternas y perinatales y supone un importante problema obstétrico, tanto por su elevada prevalencia como por sus consecuencias.

Las mujeres embarazadas con diabetes gestacional tienen un riesgo elevado de morbilidad durante el embarazo, el parto y después del nacimiento. En el estudio HAPO (Hiperglucemia y Resultado Adverso del Embarazo, por sus siglas en inglés) se encontró un riesgo elevado de hipertensión gestacional (5.9%) y de preeclampsia (4.8%) (14).

Las mujeres con antecedentes de DMG, también tienen un riesgo aumentado de desarrollar diabetes tipo 2, y estudios recientes han puesto de manifiesto un significativo incremento de otros factores de riesgo en el posparto (12), como son enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico. La prevalencia de este último es tres veces más frecuente en pacientes con diabetes gestacional comparada con las que obtuvieron concentraciones normales de glucosa.

También se ha demostrado que a los tres meses posparto la prevalencia de síndrome metabólico incrementa de un 10 a un 70% el de riesgo de enfermedad cardiovascular, atribuido a varios factores que interactúan entre sí, como son la diabetes mellitus tipo 2, la disfunción vascular y el mismo síndrome metabólico (14).

Los resultados perinatales en mujeres con DMG continúan siendo peores que los de las mujeres no diabéticas. Los riesgos perinatales incluyen macrosomía, polihidramnios, parto prematuro, muerte fetal (6), distocia de hombros, lesiones en el parto tales como fracturas óseas y parálisis neurales, y las complicaciones metabólicas como la hipoglucemia y diversas anomalías electrolíticas. Incluso, alteraciones límites en el metabolismo de los hidratos de carbono se han asociado a un aumento de complicaciones perinatales (15).

La macrosomía fetal, donde la hiperglucemia tiene una relación directa con la adiposidad neonatal, que se torna en incremento del tamaño fetal y, por ende, del aumento de distocia al momento del nacimiento, sobre todo de hombro, cuando el peso fetal excede los 4 kg. Esta macrosomía implica mayor tasa de nacimiento por cesárea, con una frecuencia aproximada de 23.7%. Gorgal y su grupo reportaron incremento de cesárea no electiva en 19.5% de las pacientes diabéticas *versus* 13.5% de no diabéticas (14).

No hay que olvidar que los efectos de la DMG sobre la descendencia no se limitan al periodo neonatal, se han descrito consecuencias a largo plazo en los hijos de madres con DMG, entre las que cabe destacar el desarrollo de obesidad y diabetes durante la infancia, la alteración en la función motora y mayor frecuencia de trastorno por déficit de atención. Se ha señalado que una proporción significativa, cercana al 50%, de la diabetes y la obesidad en la edad juvenil puede atribuirse a la obesidad y a la DMG materna (12).

Ahora, si bien sabemos que el tratamiento de la DMG diagnosticada a las 24-28 semanas, según estudios, produce una disminución de los resultados adversos del embarazo, por lo que el tratamiento temprano en el primer trimestre, durante períodos críticos de crecimiento y desarrollo fetal, podría disminuir aún más las complicaciones del embarazo (2).

La detección temprana y el diagnóstico de DMG conducen a un tratamiento temprano, esto evita que el feto esté expuesto a la hiperglucemia. Por lo tanto, un diagnóstico más temprano podría ofrecer la oportunidad de una intervención oportuna y mejorar los resultados del embarazo.

Actualmente no hay un consenso sobre los algoritmos de detección y los criterios de diagnóstico para la DMG antes de las 24 semanas de gestación, pero ha surgido un gran interés en el estudio de la hemoglobina glucosilada como biomarcador pronóstico de dicha enfermedad.

Recordemos que la Hemoglobina glicosilada es una heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con glúcidos unidos a cadenas carbonadas, en otras palabras, es el valor de la fracción de hemoglobina que tiene glucosa adherida y refleja en qué medida la glucosa se elevó e impregnó al organismo, estimando un periodo retrospectivo de 3 a 4 meses.

Fue identificada por primera vez en 1958, su incremento relacionado a la Diabetes fue descrito por primera vez en 1969, pero su uso para el monitoreo del control del metabolismo de la glucosa en pacientes diabéticos, se propuso en 1976. Dos estudios importantes (Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), publicado en 1993 y El Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) en 1998), mostraron la real importancia de su uso en el seguimiento y control de la DM tipo 1 y 2, pero es hasta el 2008 que el Comité Internacional de Expertos, indica que con los avances en la instrumentación y estandarización, la precisión en la medición de la HbA1c concuerda totalmente con la de la glucemia y a partir de este momento es que se ha preferido este estudio para el diagnóstico y control de pacientes con diabetes.

Durante el estudio de esta proteína en pacientes diabéticos, también se inició la relación de ésta en pacientes embarazadas estudiando sus concentraciones y cambios durante el mismo, teniendo estudios desde los años 80's, pero es hasta el decenio de los 2000, en donde se inicia una serie de estudios encaminados a su uso como biomarcador de control y diagnóstico.

Gracias a estos estudios, sabemos que esta proteína sufre cambios fisiológicos durante el embarazo, cambios y factores que han puesto en duda su uso como biomarcador diagnóstico, entre estos cambios y factores tenemos los siguientes:

La HbA1c es ligeramente más baja en el embarazo normal que en el estado no grávido, debido al aumento de la renovación y la disminución de la vida media de los glóbulos rojos. Desde principios del primer trimestre, los niveles de HbA1c caen, alcanzando un punto más bajo a principios del segundo trimestre (3).

Otro factor crítico que influye en los niveles de HbA1c, es que se ve afectada principalmente por condiciones que afectan el tiempo de supervivencia de los glóbulos

rojos o la glucosilación no enzimática de la hemoglobina, ejemplo de esto es la deficiencia de hierro, que prolonga la supervivencia de los glóbulos rojos y aumenta los niveles de HbA1c, comorbilidad frecuentemente encontrada en el embarazo; caso contrario, un tiempo de supervivencia de glóbulos rojos reducido, reduce el nivel de HbA1c, como pasa en la anemia hemolítica, insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática grave y anemia de enfermedad crónica, pudiendo dar falsos negativos (9).

También se ha demostrado que las diferencias étnicas desempeñan un papel en la asociación entre la HbA1c y los resultados del embarazo, esto se debe a variantes congénitas de la molécula de hemoglobina (hemoglobinopatías), que pueden ser comunes en ciertas comunidades étnicas (africanas, mediterráneas), afectando el resultado de HbA1c, principalmente debido a la interferencia con la medición de laboratorio (generalmente disminuyendo el resultado), lo que podría confundir aún más su función diagnóstica (9).

Gracias a todos estos estudios e investigaciones, que han y teniendo estas ideas claras, investigadores de todo el mundo se han dado a la tarea de estudiar este biomarcador como una herramienta para el pronóstico/diagnóstico temprano de DMG y de esta forma poder iniciar medidas terapéuticas desde el inicio del embarazo y así evitar la exposición prolongada del producto a la hiperglucemia y de este modo evitar las complicaciones que esta patología pudiese traer durante el embarazo.

4.2 Antecedentes

La OMS en 2013 y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en 2015 respaldaron la necesidad de una detección temprana de la DMG, y recomendaron la OGTT (con los puntos de corte de la IADPSG) para detectar DM al principio del embarazo (3).

La Sociedad de Diabetes en el Embarazo de Australasia (ADIPS, por sus siglas en inglés) abogó por el uso de los criterios de la IADPSG, pero sugirió un enfoque basado en el riesgo (factores de riesgo). La ADA y el ACOG (Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, por sus siglas en inglés) propusieron la detección basada en el riesgo durante el embarazo temprano, pero no han aclarado la metodología específica debido a la evidencia inadecuada para respaldar cualquier estrategia en particular. El National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido, recomienda una OGTT de 75 g con diferentes puntos de corte (FPG \geq 100 mg/dl (5,6 mmol/l) o 2 h PG \geq 140 mg/dL (7,8 mmol/L) para mujeres con alto riesgo (3).

Como vemos, las pruebas tradicionales de glucosa en ayunas y la curva de tolerancia a la glucosa, se pueden aplicar al principio del embarazo, pero existe un interés creciente en el uso de la hemoglobina glucosilada (HbA1c).

En la actualidad, estudios relevantes creen que la HbA1c en el embarazo temprano tiene un impacto positivo en la detección y el diagnóstico de pacientes con DMG y la selección de aquellas que necesitarán más adelante una OGTT o en cuales se puede omitir (1).

Por ejemplo, algunos estudios sugieren que las pacientes con HbA1c elevada en el primer trimestre del embarazo tienen un mayor riesgo de DMG, otros, también han demostrado que un aumento de HbA1c puede predecir la DMG (1).

Fong et al sugieren que los pacientes con elevación temprana de HbA1c deben ser monitoreados más de cerca y posiblemente examinados para DMG (1).

Actualmente los niveles \geq 6,5 % de HbA1C, son diagnósticos de diabetes, en la población general, mientras que los valores de 5.7 a 6,4%, se usan como alternativa para diagnosticar adultos con prediabetes (4), sin embargo, se sabe menos sobre la utilidad de HbA1C durante el embarazo y de acuerdo con la ADA, la Asociación Internacional de Diabetes y Grupos de Estudio del Embarazo (IADPSG, por sus siglas en inglés) recomiendan que las mujeres con niveles de HbA1C en el primer trimestre de 6,5 %, o mayores, sean diagnosticadas y tratadas como diabetes tipo 2 durante el embarazo (7).

Pero no se tienen recomendaciones internacionales con respecto al manejo de mujeres con un rango menor al mencionado, prediabético, de HbA1C durante el embarazo. En California, el Programa de diabetes en el embarazo patrocinado por el estado, también conocido como Sweet Success, recomienda que las mujeres con un rango prediabético de A1C reciban tratamiento empírico para la diabetes mellitus

gestacional (DMG) y no se sometían a una OGTT adicional ni en el primer ni en el segundo trimestres de embarazo (7).

De este estudio parten muchos estudios subsecuentes encaminados a estudiar estos valores de prediabetes, en mujeres embarazadas durante el primer trimestre y su asociación con un posterior diagnóstico de DMG.

En 2016 Sarah S. Osmund et al., mediante un estudio de cohorte retrospectivo, evaluó estos niveles de prediabetes en pacientes con embarazos menores a las 14 semanas, encontrando que las pacientes con valores de A1c dentro del rango de 5.7 a 6.4%, tenían más del doble de probabilidades de tener una OGTT anormal en el segundo trimestre que las mujeres con A1C normal.

De manera similar, cada uno de los valores medios individuales (es decir, en ayunas, 1 hora, 2 horas) para la OGTT del segundo trimestre fue más alto en mujeres con un rango prediabético de A1C.

Utilizando la OGTT como el estándar de oro para el diagnóstico de DMG, una HbA1C prediabética en el primer trimestre (5,7 %) se asoció con una sensibilidad del 13 %, una especificidad del 94 %, un valor predictivo positivo del 29 % y un valor predictivo negativo del 86 % para predecir la DMG (7).

Estos hallazgos son consistentes con dos estudios similares publicados sobre este tema. Fong et al encontraron un riesgo absoluto de DMG del 27 % entre las mujeres del sur de California que tenían un A1C de 5,7 a 6,4 %. Su estudio incluyó una cohorte de mujeres con A1C obtenida durante el primer y segundo trimestre y que utilizaron modalidades de detección mixtas (un paso frente a dos pasos) para el diagnóstico de DMG.

En 2020 se realizó una revisión sistemática, que examinó el valor de la HbA1c $<6,5$ % como prueba de detección para predecir el desarrollo de DMG (4).

En dos estudios, una HbA1c $\geq 6,0\%$ identificó a todos las pacientes que desarrollaron DMG.

Tres estudios identificaron un valor de HbA1c $> 5,9\%$, en el embarazo temprano, como el umbral que define a los pacientes con alto riesgo de DMG.

Hughes et al. evaluaron prospectivamente 8497 embarazos en Nueva Zelanda; la mayoría (64,2 %) de los pacientes con HbA1c entre el 5,9% y el 6,4% desarrollaron DMG, mientras que solo el 12,8% con HbA1c por debajo del 5,9% pasó a desarrollar GDM.

Por otra parte un estudio español, de 1228 embarazos encontró que el 46,8% de los participantes con una HbA1c entre el 5,9 % y el 6,4 % desarrollaron DMG, frente al 11,6 % con HbA1c $<5,9\%$ ($< 0,001$).

En Estados Unidos, 3 estudios encontraron que una HbA1c $>5,7$ % fue un punto de corte relevante. Hinkle et al. encontraron que en el embarazo temprano, la HbA1c con valores entre 5,7 % al 6,4 % aumentó el riesgo de DMG en 2,4 y 2,73,

respectivamente. Osmundson et al. informó que las mujeres con una HbA1c > 5,7 % tenían un aumento de riesgo de 1,5 para DMG (4).

Dentro de las conclusiones de esta revisión destaca que el valor de HbA1c en el embarazo temprano, puede proporcionar información útil e identificar embarazos que requieren pruebas de diagnóstico y vigilancia fetal más tempranas.

Los 10 estudios revisados encontraron que el aumento de los valores de HbA1c se asociaron con un mayor riesgo de DMG. Cuanto más cerca de un embarazo temprano, si los niveles de HbA1c se acercaban al 6,5%, era más probable que se desarrolle DMG, particularmente a niveles $\geq 5,7\%$.

En Japón, en el año 2022, se hizo un estudio para explorar las asociaciones entre los niveles de HbA1c en las primeras etapas del embarazo y el riesgo de DMG. Este estudio mostró que los niveles de HbA1c en una etapa temprana del embarazo están significativamente asociados con el riesgo de DMG. En particular, incluso la categoría de HbA1c 5.0-5.4%, que se considera dentro de un rango normal tuvo un OR ajustado significativamente más alto para desarrollar DMG que el de la categoría $\leq 4,9\%$ categoría HbA1c (2).

Esta observación sugiere que las mujeres embarazadas en Japón con niveles de HbA1c $\geq 5.0\%$ podría necesitar ser considerada como en riesgo de DMG. Concluyendo así que la HbA1c es un marcador útil en una etapa temprana del embarazo para la evaluación del riesgo de DMG.

Así como estos estudios, se han realizado y se están realizando en diferentes países y se ha encontrado una asociación importante en cuanto a los valores de HbA1c y su correlación con un futuro diagnóstico de DMG.

Sin embargo, y como se mencionaba anteriormente, el grupo étnico es un factor importante para la prevalencia de esta enfermedad y también es un factor que podría alterar los niveles de HbA1C, por lo tanto el rango de referencia varía de país en país, por lo tanto es importante estudiar los valores para cada grupo étnico, teniendo como referencia los valores de prediabetes para pacientes fuera del embarazo.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Puede la Hemoglobina glicosilada, durante el embarazo temprano, predecir el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional?

6. JUSTIFICACIÓN

Los criterios para el diagnóstico de DMG se han aplicado por conveniencia en el embarazo temprano. Sin embargo, los datos más recientes indican que los niveles intermedios de hiperglucemia al principio del embarazo pueden estar asociados con un mayor riesgo de resultados adversos. Por lo tanto, un diagnóstico más temprano podría ofrecer la oportunidad de una intervención oportuna y mejorar los resultados del embarazo. La mayoría de las asociaciones reconocen la importancia de la detección temprana de la hiperglucemia en el embarazo, el objetivo principal de esta estrategia es detectar la hiperglucemia preexistente, pero ha abierto las puertas para una predicción de la enfermedad.

Actualmente, hay una falta de consenso con respecto a qué grupo de mujeres debe ser examinado y la mayoría de las guías recomiendan la prueba para grupos de alto riesgo, ya que actualmente no hay evidencia suficiente para sugerir la detección universal, sin embargo recordemos que la población mexicana se encuentra catalogada como un grupo étnico de alto riesgo, por lo que podría requerir una detección temprana de la población en general.

A pesar de que la HbA1c No es una modalidad convencionalmente aceptada para el diagnóstico de DMG, tiene algunas ventajas sobre la OGTT:

La OGTT requiere un ayuno de 8 h, implica al menos tres venopunciones, carece de reproducibilidad, requiere mucho tiempo y, a menudo, las mujeres embarazadas no la toleran adecuadamente.

A diferencia de la OGTT, la HbA1c se puede medir en cualquier momento del día y tiene menos variación biológica, mayor reproducibilidad y mejor estabilidad analítica que las mediciones de glucosa, así como una mejor tolerancia por parte de las mujeres embarazadas.

Y como se ha visto a lo largo del presente trabajo, en diferentes países ya se ha iniciado el estudio y la búsqueda de valores de HbA1c que puedan predecir el posterior diagnóstico de DMG e incluso, poder hacer el diagnóstico de una forma temprana para que de esta forma se puedan iniciar diferentes medidas terapéuticas y así contrarrestar las complicaciones que conlleva esta patología. Lamentablemente se han visto variaciones en los rangos de referencias en diferentes países, lo que ha llevado a una falta de consenso para poder hacer de la HbA1C un marcador aceptado. Es por eso que surge el interés de estudiar este marcador en la población mexicana.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo Primario

Evaluar la asociación entre los valores de hemoglobina glucosilada en el embarazo temprano, como predictor para un posterior diagnóstico de diabetes gestacional.

7.2 Objetivos Secundarios

- 1- Predecir de forma temprana el diagnóstico de diabetes gestacional para implementar medidas de tratamiento tempranas.
- 2- Evaluar en qué pacientes podríamos omitir una prueba oral de tolerancia a la glucosa, en el segundo trimestre del embarazo, en base a el valor de la hemoglobina glicosilada tomada en el embarazo temprano.

8. HIPÓTESIS

8.1 Hipótesis de trabajo

Valores de hemoglobina glicosilada dentro del rango de prediabetes, en población general, pueden predecir el posterior diagnóstico de diabetes gestacional.

8.2 Hipótesis nula

Valores de hemoglobina glicosilada dentro del rango de prediabetes, en población general, no pueden predecir el posterior diagnóstico de diabetes gestacional.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

9.1 Tipo de Estudio

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte de mujeres embarazadas, a quienes se les realizó una medición de HbA1C durante el embarazo temprano (<20 semanas), en el periodo de tiempo del 2021 al 2022, en la consulta privada en el Hospital Español de México.

9.2 Población:

9.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con embarazo único con medición de HbA1C <20 semanas, en ausencia de diabetes mellitus pregestacional, y una OGTT (1 paso o 2 pasos) realizada en el segundo trimestre.

9.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico conocido de diabetes mellitus 1 o 2.
- Pacientes con valor de HbA1C igual o > del 6.5% al inicio del estudio.
- Pacientes con antecedente de diabetes mellitus gestacional en embarazos previos.
- Pacientes con embarazo múltiple.

9.2.3 Criterios de eliminación

- Pacientes con mediciones o datos incompletos.
- Pacientes que no continuaron el control prenatal.

9.3 Muestra y muestreo

Se realizará un muestreo probabilístico secuencial, mediante revisión de expedientes, no se calculó tamaño de muestra se incluirán a todos los pacientes disponibles en la base de datos, que cumplan con todos los criterios de inclusión y se recabarán datos de manera indirecta, a conveniencia.

9.4. Descripción de Procedimientos

Para este estudio se recabarán, mediante revisión de expedientes, datos de pacientes con antecedente de embarazo único en quienes se haya realizado medición de la HbA1C antes de la semana 20 de gestación, con una posterior evaluación en el segundo trimestre del embarazo usando los criterios diagnósticos de diabetes gestacional mediante una OGTT, en consultorio particular dentro del Hospital Español de México. Posteriormente se realizará una base de datos con la información recopilada y se comparará el grupo de pacientes con rango de prediabetes en la HbA1C (5.7-6.4%) y las que obtuvieron un valor normal (>5.7%), en la predicción de DMG diagnosticada en el segundo trimestre del embarazo.

9.5 Variables: definición conceptual y operacional de variables a estudiar.

- **Diabetes Mellitus Gestacional**

Definición conceptual: hiperglucemia con inicio o reconocimiento en el embarazo

Definición operacional: Estado de hiperglucemia diagnosticado en la semana 24-28 de gestación mediante la alteración de los niveles de glucosa en sangre, con el uso de la curva de tolerancia oral a la glucosa, de 1 o 2 pasos.

Embarazo temprano

Definición operacional: Embarazo no mayor a 20 semanas de gestación

- **Edad**

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento

Definición operacional: años cumplidos al momento de la toma de la HbA1c antes de la semana 20 de gestación.

- **Edad gestacional**

Definición conceptual: número de semanas entre el primer día del último período menstrual normal de la madre y la fecha del parto.

Definición operacional: Número de semanas con días, al momento de la toma de la HbA1c.

- **IMC**

Definición conceptual: Índice de masa corporal que se calcula con base en el peso y la estatura de la persona.

Definición operacional: Índice de masa corporal, calculado dividiendo el peso en kg, sobre la estatura al cuadrado, al momento de la toma de HbA1c, expresado en kg/m²

- **Niveles de Hemoglobina**

Definición conceptual: cantidad de proteína de los glóbulos rojos que lleva oxígeno de los pulmones al resto del cuerpo.

Definición operacional: cantidad de hemoglobina, medida por estudio de laboratorio, al momento de la toma de HbA1c, medida en gr/dL

- **Niveles Hemoglobina glicosilada (HbA1c)**

Definición conceptual: porcentaje de proteínas hemoglobina en la sangre que están cubiertas por azúcar (glicosilada).

Definición operacional: porcentaje de proteínas hemoglobina en la sangre que están cubiertas por azúcar (glicosilada), medida por estudio de laboratorio, antes de la semana 20 de gestación.

- **Curva de tolerancia oral a la glucosa**

Definición conceptual: estudio de sangre realizado en un laboratorio y sirve para diagnosticar diabetes mellitus gestacional, de 1 o 2 pasos.

Definición operacional: resultados del estudio de laboratorio realizado de la semana 24 a la semana 28 de gestación, como prueba diagnóstica para diabetes mellitus gestacional, ya sea de 1 o 2 pasos.

10. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

10.1 Recursos materiales

Para realizar este proyecto de investigación, se contará con los recursos materiales necesarios (expedientes clínicos, materiales electrónicos para el procesamiento de los datos como la computadora portátil, excel, coeficiente de correlación de Pearson y gráficas).

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio será sometido a aprobación del Comité de Ética del Hospital Español de México.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud 1987, el estudio se clasifica como Investigación sin riesgo.

Se consideraron las determinaciones de la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico, la cual establece los criterios científicos, éticos, tecnológicos y administrativos obligatorios en la elaboración, integración, uso, manejo, archivo, conservación, propiedad, titularidad y confidencialidad del expediente clínico.

Los datos serán manejados exclusivamente por profesionales de la salud.

También se considerarán las normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC), emitidas en 1994 por la Conferencia Internacional de Armonización (GCP-ICH), las cuales son una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio están protegidos.

Además, la investigación se llevará a cabo considerando lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud 1987, y en la Declaración de Helsinki, considerando aspectos éticos que garantizan la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación.

Los autores no tienen conflicto de interés alguno relacionado a la investigación y se encargaran totalmente de la confidencialidad de los datos obtenidos y que se utilicen para la investigación. Dichos datos se utilizarán con fines de la investigación.

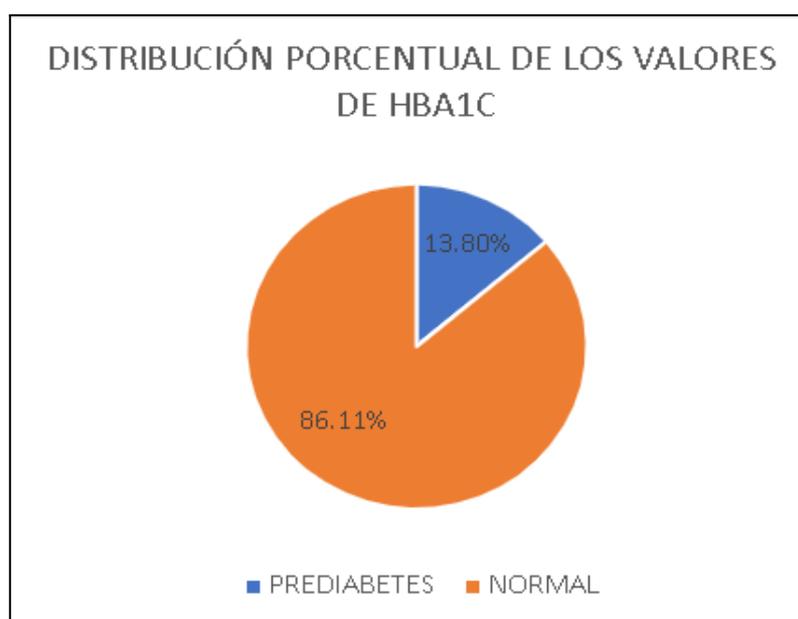
12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y RESULTADOS:

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte que incluyó a 72 mujeres embarazadas que se sometieron a una medición de la HbA1C, durante el embarazo temprano, con una posterior evaluación por medio de la OGTT en la semana 24-18 del embarazo, en la consulta privada dentro del Hospital Español de México, durante el año 2022, para así evaluar el marcador de interés (HbA1C), como pronóstico de DMG. Se excluyeron a pacientes con embarazos múltiples, pacientes sin HbA1C en el primer trimestre o pacientes con Diabetes preexistente.

Las datos recopilados de las pacientes estudiadas, fueron la edad, la semana de gestación en la que se tomó la HbA1C durante el embarazo temprano, así como la hemoglobina, el índice de Masa Corporal (IMC) y el resultado de la Curva de tolerancia a la glucosa (OGTT) tomada durante el segundo trimestre.

Se incluyeron mujeres con edades de los 22 a los 43 años de edad, con una mediana de edad de 34.2 años, las mujeres con rangos de HbA1C de prediabetes (para la población general, 5.7-6.4%) , fueron comparadas con las que tuvieron un valor normal (<5.7%).

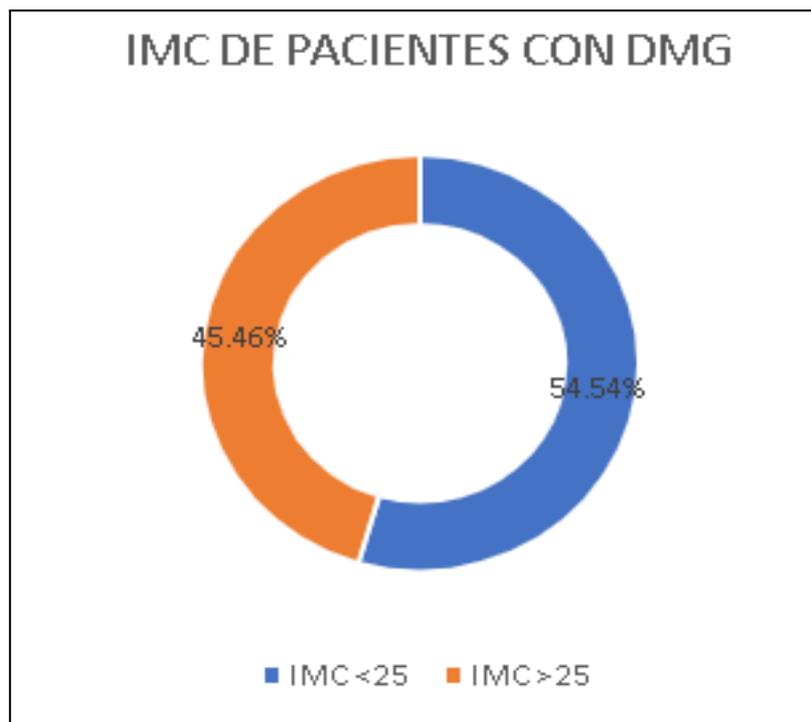
De las 72 mujeres (n=72), el 13.8% (n=10) obtuvieron valores de prediabetes, mientras que el 86.11% restante (n=62), obtuvieron valores normales (gráfica 1).



Gráfica 1.

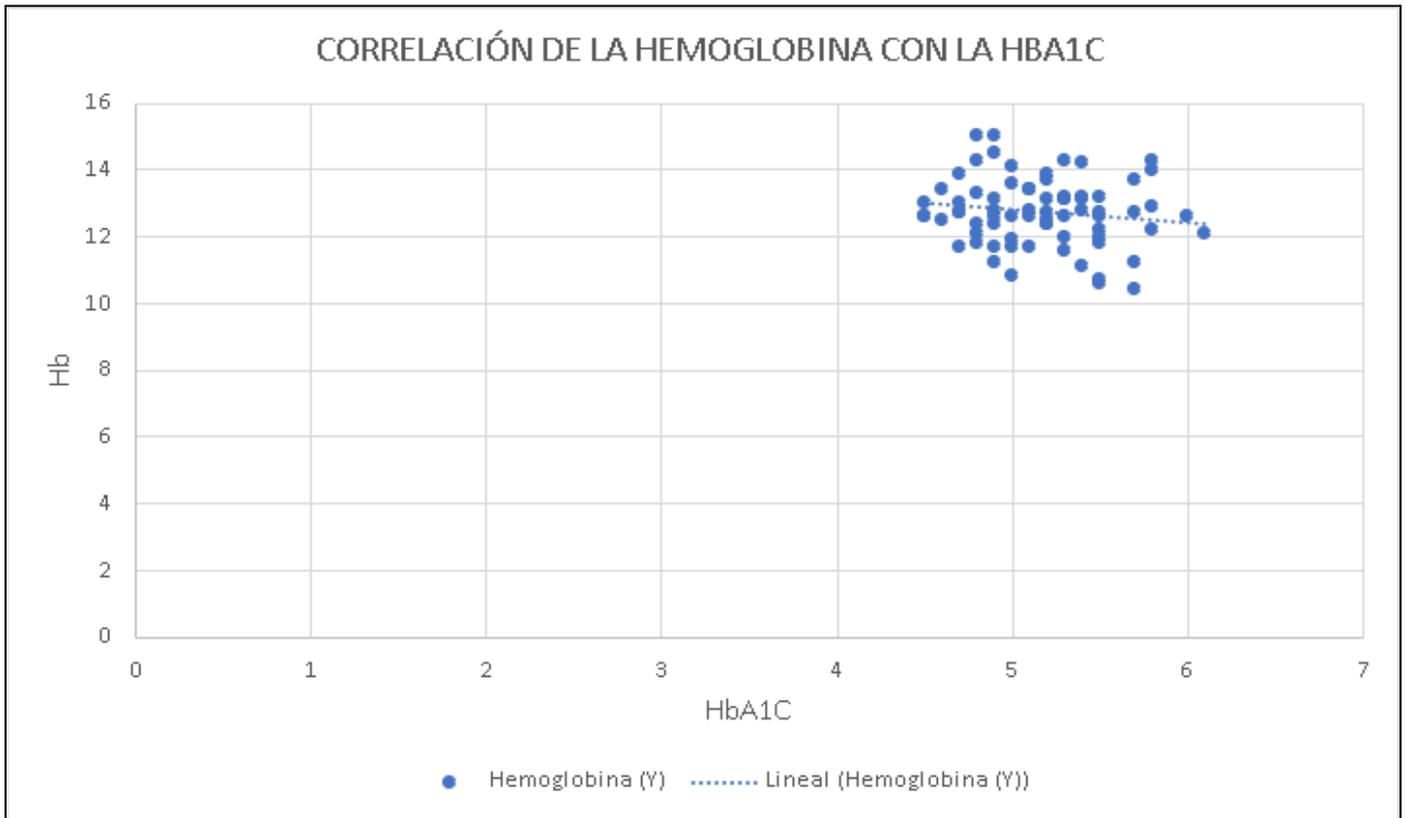
Utilizando la OGTT como estándar de oro para el diagnóstico de DMG, de las 10 pacientes (13.8%) con resultados dentro del rango de prediabetes, el 60% (n=6) tuvieron una OGTT alterada durante el segundo trimestre, mientras que la del 40% restante (n=4) fue normal y en cuanto a las pacientes con HbA1C <5.7%, un total de 62 pacientes, el 8.06% (n=5) obtuvieron una OGTT alterada en el segundo trimestre (diagrama 1, anexos). Estos datos nos dan una sensibilidad y una especificidad de 55 y 93% respectivamente de la HbA1C, con un valor predictivo positivo del 60% y uno negativo del 92% en la predicción de DMG.

Es conocida la relación del IMC, con el diagnóstico de DMG, y en este estudio de las pacientes que resultaron con dicho diagnóstico (n= 11), el 54.54% (n=6), se encontraban con un IMC mayor a 25 (gráfica 2), de las cuales únicamente una paciente resultó con obesidad grado I, mientras que el resto presentó obesidad; pero se desconoce si existe alguna relación entre el IMC con los niveles de HbA1C.



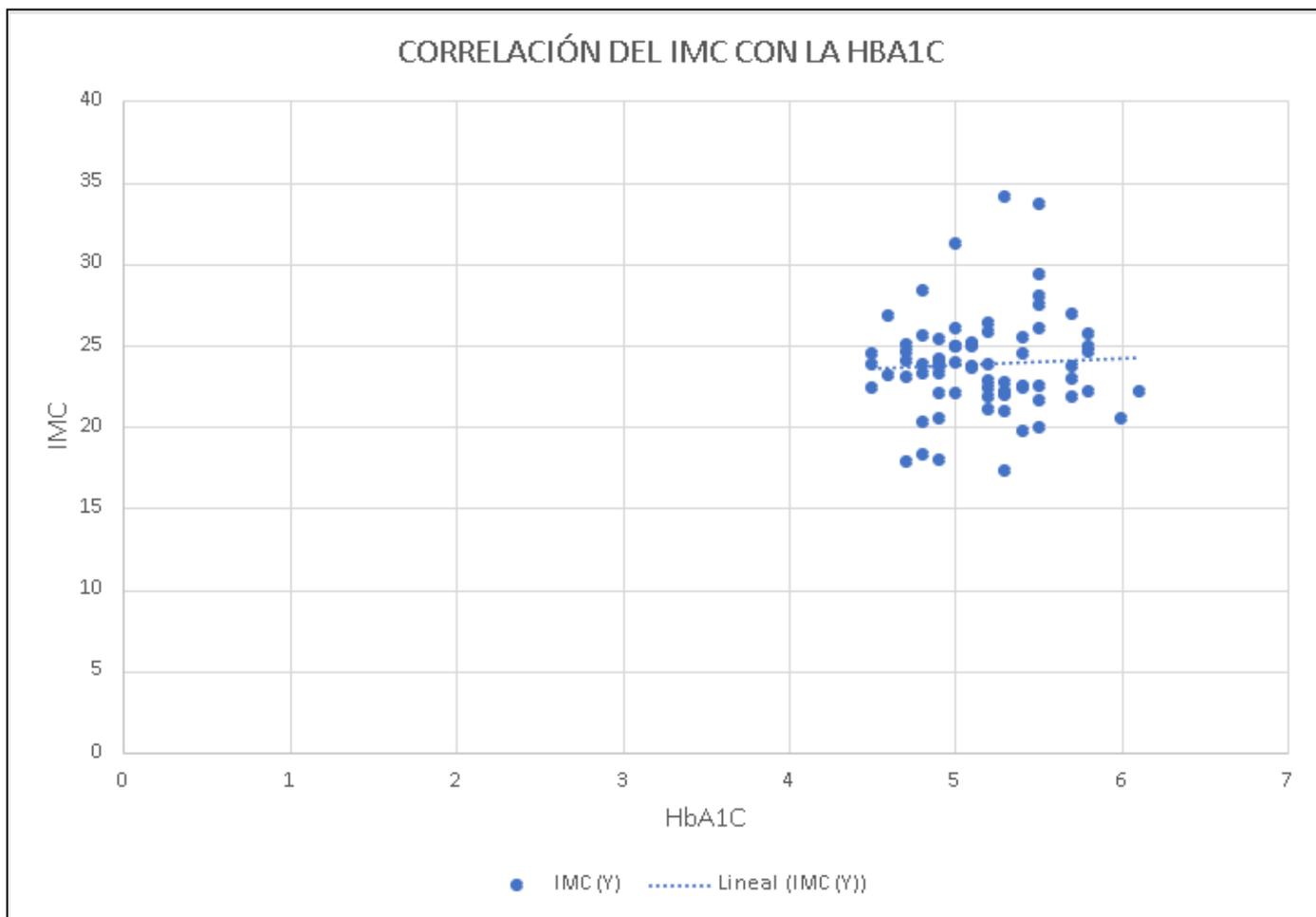
Gráfica 2.

Para esto se utilizó el coeficiente de correlación de Person y una gráfica de dispersión, en donde la variable dependiente fue la HbA1C, mientras que la independiente el IMC, con una media de 23.8. Se obtuvo un coeficiente de correlación lineal (r) de 0.05, lo cual para este estudio nos da una correlación muy baja, como se puede observar en la gráfica 3.



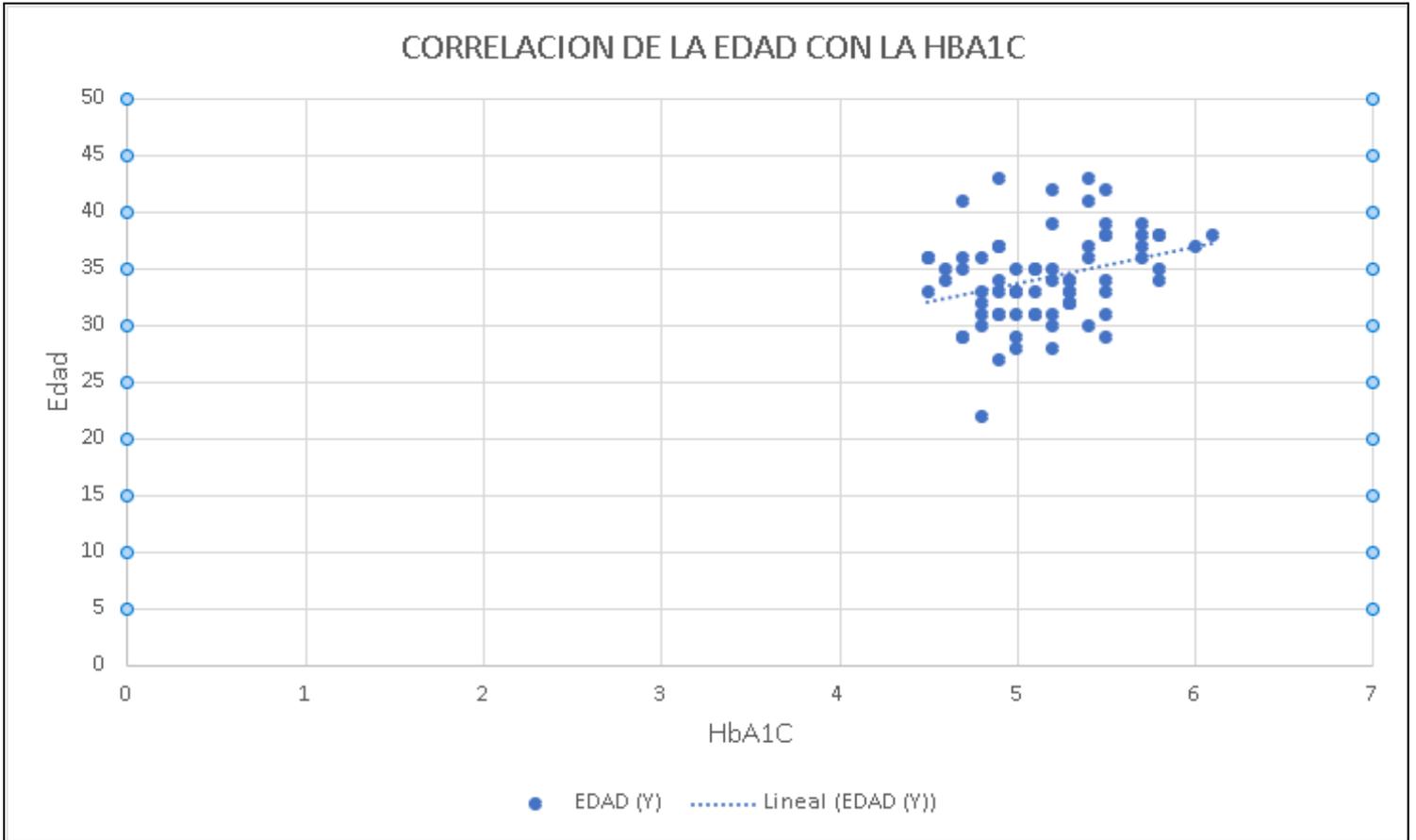
Gráfica 3. Gráfica de dispersión

Como se vio antes, uno de los factores que podría alterar el resultado de la HbA1C, es la Hb y los grados de anemia; por lo tanto también se buscó la correlación entre estas dos variables. En este caso la variable independiente fue la Hemoglobina tomada al momento de la toma de la HbA1C, la cual tuvo una media de 12.7mg/dl, y se obtuvo un coeficiente de correlación lineal (r) de -0.14, lo que nos habla de una correlación negativa débil (gráfico 4).



Gráfica 4. Gráfica de dispersión

Con respecto a la edad, pudimos encontrar una correlación más elevada con respecto a los valores de HbA1C, obteniendo un coeficiente de correlación lineal (r) de 0.31, pero esta correlación, al igual que las anteriores, es débil y se demuestra en la gráfica 5.



Gráfica 5. Gráfica de dispersión

13. CONCLUSIONES:

Este estudio examinó si el rango de prediabetes de la Hemoglobina glicosilada, en población general (5.7-6.4%), tomada durante el embarazo temprano (<20 semanas de gestación), puede predecir una curva de tolerancia a la glucosa anormal durante el segundo trimestre y así predecir el futuro diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional; en comparación con una HbA1C normal (<5.7%).

Se encontró que el 60% de las pacientes que obtuvieron una HbA1C durante el embarazo temprano, en rango de prediabetes, fueron diagnosticadas con DMG durante el segundo trimestre con una OGTT alterada, lo que corresponde a un Riesgo Relativo (RR) de 7.5, lo que supondría que hay 7.5 veces más riesgo de ser diagnosticado de DMG al presentar una HbA1C con rango de prediabetes durante el embarazo temprano. Sin embargo, el Intervalo de Confianza 95% (IC95%) para este RR es (2.789 - 19.844).

Como se ha visto durante el presente, la HbA1C podría tener un gran potencial de uso durante el embarazo, preferentemente durante el embarazo temprano, ya que en este momento se ve menos alterada debido a los cambios del mismo. Otro punto a favor de este biomarcador es la facilidad de la toma y la mayor tolerancia a esta prueba.

Una gran desventaja de este biomarcador, que se ha encontrado durante este estudio, es la baja sensibilidad que posee (55%), así como un valor predictivo positivo del 60% para predecir el diagnóstico de DMG; en contraste, un punto a favor es la alta especificidad (93%) con un valor predictivo negativo del 92%, que bien podría ayudarnos a decidir que pacientes podría no realizarse una OGTT en el segundo trimestre y de esta forma evitar esta prueba tan poco tolerada por las pacientes.

Sin embargo cabe resaltar que a pesar de esta elevada especificidad, existen pacientes que durante el estudio obtuvieron valores de HbA1C menores al 5.7%, (n=3, 4.1%), específicamente 5.4 y 5.5%, las cuales durante el segundo trimestre tuvieron una OGTT alterada, esto obstaculiza el uso de la HbA1C para decidir en qué pacientes podríamos omitir la OGTT.

Dentro de este estudio se encontró una gran limitante, que se refleja en el IC y es la falta evidencia (muestra pequeña), para poder rechazar la hipótesis nula. Otro punto a estudiar es el ajuste de riesgos a cada factor que podría alterar el valor de la HbA1C.

Como conclusiones del estudio tenemos que las pacientes con rango de prediabetes, si presentan un riesgo aumentado para DMG, en comparación con las pacientes con rango normal, sin embargo por su baja sensibilidad, no puede ser usada en este

momento como un recurso diagnóstico para la DMG, pero podría ayudarnos a definir en qué pacientes podríamos omitir la OGTT durante el segundo trimestre, debido a su alta especificidad.

Se requieren más estudios, con una población más grande así como el estudio de diferentes rangos de Hb1AC para evitar falsos negativos.

14. REFERENCIAS

1. Liu X, Wu N, Al-Mureish A. A review on research progress in the application of glycosylated hemoglobin and glycated albumin in the screening and monitoring of gestational diabetes. *Int J Gen Med* [Internet]. 2021;14:1155–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S296316>
2. Sekine T, Tsuchiya K, Uchinuma H, Horiuchi S, Kushima M, Otawa S, et al. Association of glycated hemoglobin at an early stage of pregnancy with the risk of gestational diabetes mellitus among non-diabetic women in Japan: The Japan Environment and Children's Study. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2022;13(4):687–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.13701>
3. Bhattacharya S, Nagendra L, Krishnamurthy A, Lakhani OJ, Kapoor N, Kalra B, et al. Early gestational diabetes mellitus: Diagnostic strategies and clinical implications. *Med Sci (Basel)* [Internet]. 2021;9(4):59. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/medsci9040059>
4. Kattini R, Hummelen R, Kelly L. Early gestational diabetes mellitus screening with glycated hemoglobin: A systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2020;42(11):1379–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2019.12.015>
5. 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 Gynaecol Obstet* [Internet]. 2019;145(2):158–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12794>
6. Çetin C, Güngör ND, Yavuz M. First trimester glycosylated hemoglobin for gestational diabetes mellitus screening. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021;60(5):899–902. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2021.08.002>

7. Zhao B, Kunz L, Wang E, Popat R, Nimbai V, Palaniappan L, et al. First trimester hemoglobin A1c prediction of gestational diabetes. *Am J Perinatol* [Internet]. 2016;33(10):977–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1581055>

8. Punnose J, Malhotra RK, Sukhija K, Mathew A, Sharma A, Choudhary N. Glycated haemoglobin in the first trimester: A predictor of gestational diabetes mellitus in pregnant Asian Indian women. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;159(107953):107953. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107953>

9. Hughes RCE, Rowan J, Florkowski CM. Is there a role for HbA1c in pregnancy? *Curr Diab Rep* [Internet]. 2016;16(1):5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-015-0698-y>

10. Valadan M, Bahramnezhad Z, Golshahi F, Feizabad E. The role of first-trimester HbA1c in the early detection of gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2022;22(1):71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-021-04330-2>

11. Kotzaeridi G, Blätter J, Eppel D, Rosicky I, Mittlböck M, Yerlikaya-Schatten G, et al. Performance of early risk assessment tools to predict the later development of gestational diabetes. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2021;51(12):e13630. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/eci.13630>

12. Flores Le-Roux JA, Benaiges Boix D, Pedro-Botet J. Diabetes mellitus gestacional: importancia del control glucémico intraparto. *Clin Investig Arterioscler* [Internet]. 2013;25(4):175–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2012.10.002>

13. De Jesús Espinosa-Velasco§ Arturo Zárate§ Marcelino Hernández-Valencia§ WR-MAMG-SLR-HM. Complicaciones obstétricas de la diabetes gestacional: criterios de la IADPSG y HAPO. *Perinatología y reproducción humana* [Internet]. 2014 Mar;28. Available from: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-533720

14000100005

14. P Vigil-De Gracia¹ JO. Diabetes gestacional: conceptos actuales. Ginecología y obstetricia de México [Internet]. unio 2017;85(6). Available from:
https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0300-90412017000600380&script=sci_arttext

15. EA Medina-Pérez, A Sánchez-Reyes, AR Hernández-Peredo, MA Martínez-López, CN Jiménez-Flores, I Serrano-Ortiz, AV Maqueda-Pineda, DN Islas-Cruz, M Cruz-González. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. Medicina interna de México [Internet]. 2017 Feb;33(1). Available from:
https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000100091

16. Diagnóstico y tratamiento de la Diabetes en el Embarazo. Guía de evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2016.

19. ANEXOS

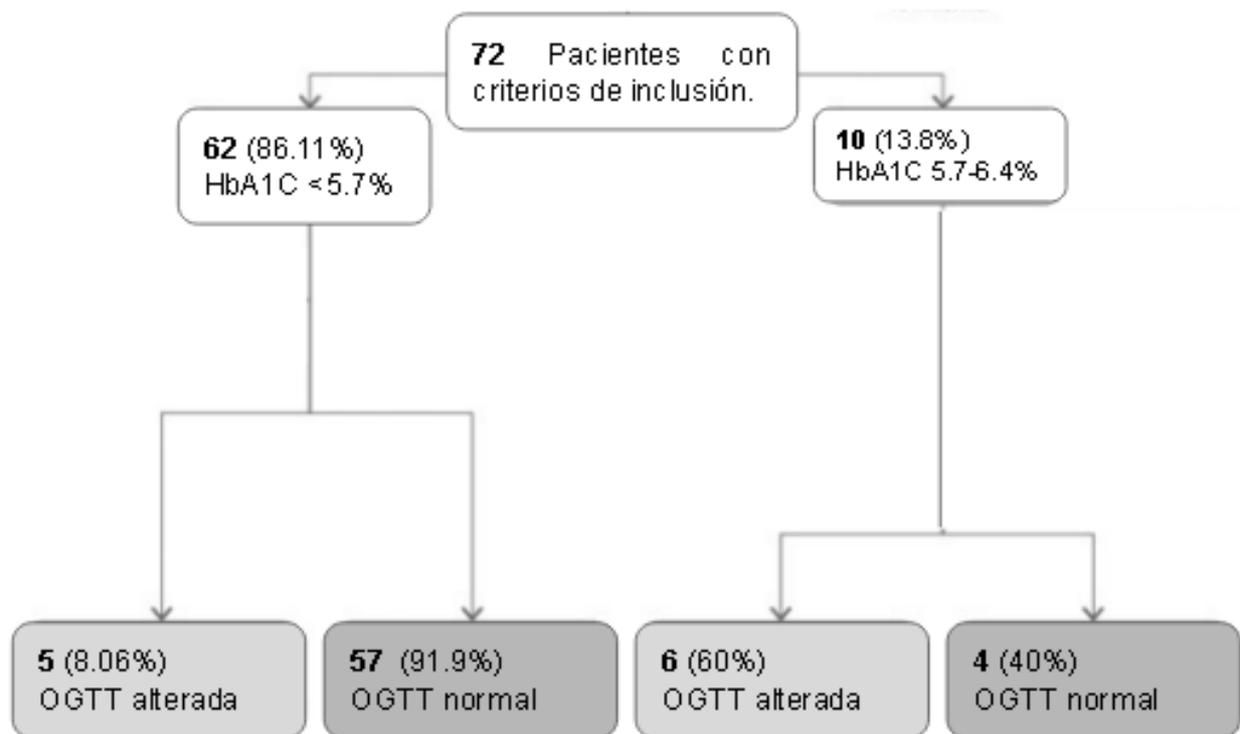


Diagrama 1. Diagrama de flujo

