



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**MEDICION DE LOS NIVELES SÉRICOS DE HEMOGLOBINA
A1c EN MUJERES MEXICANAS SANAS SEGÚN SU
TRIMESTRE DE EMBARAZO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

P R E S E N T A:

MYRNA CÉSAR REYES

Facultad de Medicina



**DIRECTOR DE TESIS:
MÉDICO ESPECIALISTA
JUAN PABLO ARAGÓN HERNÁNDEZ**

2014

MÉXICO., D.F.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



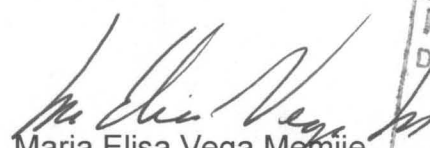
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

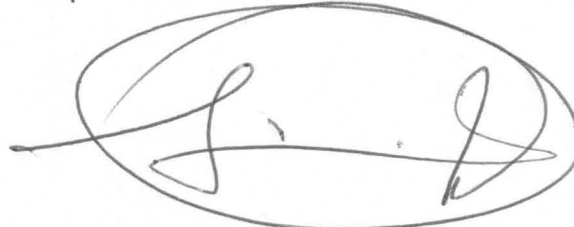
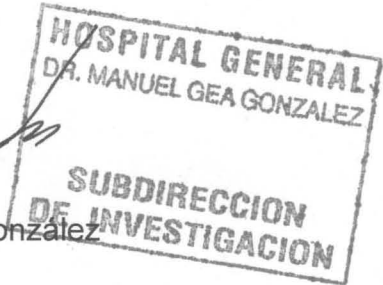
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

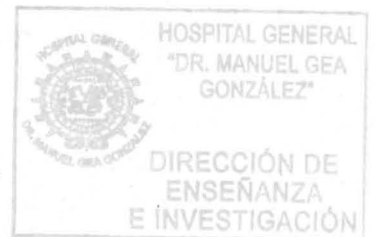
Autorizaciones



Dra. Maria Elisa Vega Memije
Subdirectora de Investigación
Hospital General Dr. Manuel "Gea" González



Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza
Hospital General Dr. Manuel "Gea" González



Dr. Jorge Román Audifred Salomon
Jefe de la División de Ginecología y Obstetricia
Hospital General Dr. Manuel "Gea" González



Dr. Juan Pablo Aragón Hernández
Médico Adscrito a la División de Ginecología y Obstetricia
Hospital General Dr. Manuel "Gea" González

MEDICION DE LOS NIVELES SÉRICOS DE HEMOGLOBINA A1c EN MUJERES MEXICANAS SANAS SEGÚN SU TRIMESTRE DE EMBARAZO.

Myrna César Reyes^{*}, Juan Pablo Aragón Hernández[†], Alejandra Herrera Ortiz[‡].

RESUMEN

Introducción: En el embarazo existe una situación fisiológica de resistencia insulínica, y por ello, la Diabetes es una de las patologías más frecuentes en el mismo, poniendo en riesgo el pronóstico tanto materno como fetal. La determinación de la hemoglobina glucosilada (**HbA1c**) en la actualidad se utiliza para hacer el diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional.

Objetivo: Determinar los niveles séricos de hemoglobina A1c en mujeres mexicanas embarazadas sanas según su trimestre de embarazo.

Material y método: Se trata de un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal realizado en mujeres provenientes de la consulta externa de Obstetricia del Hospital General Dr. Manuel Gea González de la Ciudad de México en el período comprendido del 01 de Junio del 2013 hasta el 30 de Junio del 2014.

Resultados: Un total de 37 pacientes mexicanas embarazadas sanas, primigestas, entre los 14 y 35 años de edad, con índice de masa corporal menor a 30 kg/m², fueron divididas en 3 grupos dependiendo de su edad gestacional. En el primer grupo de estudio participaron 14 embarazadas entre las 10^a y 13^a semanas de gestación con un rango de HbA1c de 4% a 5.1% (media 4.62%). En el segundo grupo participaron 13 pacientes entre las semanas 18 y 24 de embarazo con un rango entre 4.8% a 5.9% (media 5.15%). En el tercer grupo de estudio entre las 32 y 38 semanas de gestación participaron 10 pacientes con un rango HbA1c de 4.9% a 5.9% (media 5.45%). Las diferencias se encontraron entre el primero y segundo trimestre ($p = 0.05$) y entre el primero y tercer trimestre ($p = 0.005$). No se encontraron diferencias significativas entre el segundo y tercer trimestre.

Conclusiones: Podemos interpretar que las cifras de hemoglobina glucosilada en mujeres mexicanas o latinas se deberían tomar en cuenta rangos menores a 5% (media) para una detección oportuna y manejo óptimo de la enfermedad.

^{*} Residente de Cuarto Año de Ginecología y Obstetricia. Hospital General Dr. Manuel Gea González

[†] Jefe de Unidad Tocoquirúrgica de Hospital General Dr. Manuel Gea González

[‡] Médico Adscrito de Ginecología y Obstetricia. Hospital General Dr. Manuel Gea González

ABSTRACT

Introduction: In pregnancy there is a physiological state of insulin resistance, and therefore, diabetes is one of the most common diseases in it, putting at risk both maternal and fetal prognosis. The determination of glycosylated hemoglobin (HbA1c) is currently used to make the diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus.

Objective: To determine serum levels of hemoglobin A1c in healthy pregnant Mexican women by trimester.

Material and methods: This is an observational, descriptive, prospective and cross-sectional study in women from the outpatient Obstetrics General Hospital Dr. Manuel Gea Gonzalez of Mexico City in the period from June 1, 2013 to June 30, 2014.

Results: A total of 37 healthy pregnant Mexican patients primigravid, between 14 and 35 years of age, with body mass index less than 30 kg / m², were divided into 3 groups according to their gestational age. In the first study group involved 14 pregnant women between the 10th and 13th weeks of gestation with an HbA1c range from 4% to 5.1% (average 4.62%). In the second group 13 patients between 18 and 24 weeks of pregnancy participated in a range between 4.8% to 5.9% (average 5.15%). In the third study group between 32 and 38 weeks gestation 10 patients participated in a range between 4.9% to 5.9% (average 5.45%). Differences were found between the first and second trimester ($p = 0.05$) and between the first and third trimester ($p = 0.005$). No significant differences between the second and third trimesters were found.

Conclusions: We can interpret that the glycosylated hemoglobin in Mexican or latin women should be taken into account ranges less than 5% (average) for early detection and optimal management of the disease.

INTRODUCCIÓN

En el embarazo existe una situación fisiológica de resistencia insulínica, y por ello, la Diabetes es una de las patologías más frecuentes en el mismo, poniendo en riesgo el pronóstico tanto materno como fetal.

Se define como Diabetes Mellitus Gestacional (**DMG**) a toda intolerancia a los hidratos de carbono de intensidad variable, de comienzo o primer reconocimiento durante la gestación. Esta definición se aplica independientemente del tipo de tratamiento utilizado para conseguir el control metabólico y de su persistencia una vez finalizada la gestación.¹ Su prevalencia se eleva hasta el 12% de las gestantes, según la estrategia diagnóstica y constituye el 90% de las Diabetes en el embarazo.

La DMG es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones, tanto en la madre como en su descendencia. Entre las complicaciones maternas durante el embarazo destacan las infecciones urinarias y vaginales, el polihidramnios, la hipertensión, amenaza de parto pretérmino y el aumento de la probabilidad de parto por cesárea. Como complicaciones para el neonato, además de la macrosomía, se han descrito la hemorragia intracraneal o las distocias de hombro, traumatismos obstétricos (parálisis braquial), inmadurez fetal (que puede manifestarse como síndrome de insuficiencia respiratoria), o alteraciones metabólicas como la hipoglucemia neonatal o la ictericia.²

Los factores de riesgo no son muy útiles como criterio discriminador, ya que se presentan solamente en el 50% de las pacientes:

- Antecedentes familiares de Diabetes
- Antecedentes personales de glucosuria o intolerancia a los carbohidratos
- Edad superior a 30 años
- Índice de masa corporal pregestacional > 25
- Antecedentes obstétricos desfavorables (abortos de repetición, muerte fetal sin causa, macrosomía fetal, polihidramnios u otro dato obstétrico o perinatal sugestivo de Diabetes)
- Presencia de alteración de líquido amniótico o macrosomía en el embarazo actual.

La determinación de la hemoglobina glucosilada (**HbA1c**) en la actualidad se utiliza para hacer el diagnóstico de diabetes durante el embarazo, denominada Diabetes Mellitus Gestacional. Relacionado con esto, se ha investigado la posibilidad de usar los niveles de HbA1c en el diagnóstico de Diabetes Mellitus. Anteriormente el estándar de oro para el diagnóstico de Diabetes Mellitus se establecía con las determinaciones de glucosa en ayuno y las pruebas de tolerancia a la glucosa.³

Las ventajas de utilizar la HbA1c son que sólo se necesita una muestra para hacer el diagnóstico y hay pocos factores que influyen en sus niveles.

Actualmente, podemos diagnosticar a un paciente con diabetes mellitus si cumple cualquiera de los siguientes criterios establecidos por la Asociación Americana de Diabetes (**ADA**):⁴

1. Glucosa plasmática >126 mg/dL.
2. HbA1c ≥ 6.5%
3. Glucosa a las 2 horas durante una prueba de tolerancia de glucosa > 200 mg/dl.
4. Síntomas de hiperglucemia (polidipsia, poliuria, pérdida no intencionada de peso, etc.), acompañada de una glucosa en plasma de 200 mg/dl o mayor.

La HbA1c es un porcentaje de la hemoglobina (sustancia contenida en los glóbulos rojos o eritrocitos) a la cual se enlaza la glucosa. La glucosa se encuentra en la sangre y los glóbulos rojos que la constituyen, no requieren insulina para que ésta penetre, por tanto mientras más glucosa esté presente en la sangre (glucemia elevada) durante más tiempo, mayor será la cantidad de hemoglobina que se glucosila. Una vez que la glucosa se ha “pegado” al glóbulo rojo no puede desprenderse, por lo que la hemoglobina permanece glucosilada durante los 120 días de vida promedio del eritrocito.

La Asociación Americana de Diabetes recomendó que debe mantenerse el nivel de HbA1c 1% debajo del límite superior normal, antes y durante el embarazo para asegurar un buen control glucémico. Aunque los valores de referencia de la HbA1c en la población general se han establecido claramente, estos valores en mujeres embarazadas sanas no han sido definidos.⁵

Estudios previos han definido una disminución de la HbA1c de 6.3% antes del embarazo a 5.7% en etapas tempranas del embarazo y de 5.6% en el tercer trimestre.⁶ Esta disminución en la concentración de Hb1Ac puede estar relacionada con la disminución de los valores de glucosa en plasma y del acortamiento de la vida del eritrocito que ocurre durante el embarazo.⁵

Debido a que no se han determinado las concentraciones de HbA1c durante los trimestres de gestación de pacientes embarazadas sanas, hemos decidido realizar este estudio para determinar estos valores normales durante los tres trimestres del embarazo y con ello poder validar en nuestro medio el uso de la HbA1c como prueba diagnóstica útil en la Diabetes Mellitus Gestacional.

Por lo que el objetivo de este trabajo fue determinar los niveles séricos de hemoglobina A1c en mujeres mexicanas embarazadas sanas según su trimestre de embarazo.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal realizado en mujeres provenientes de la consulta externa de Obstetricia del Hospital General Dr. Manuel Gea González, de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México en el período comprendido del 01 de Junio del 2013 hasta el 30 de Junio del 2014.

Se incluyeron pacientes primigestas, con edad gestacional confirmada por un ultrasonido previo o actual, con niveles séricos de hemoglobina ≥ 11 g/dl. Se describieron las edades de las pacientes, el índice de masa corporal (IMC) y sus antecedentes familiares de primer grado para Diabetes Mellitus de las pacientes que presentaron los niveles más altos de

HbA1c, así como los valores de HbA1c en cada trimestre del embarazo y si existieron variaciones.

Este trabajo fue sometido a los Comités de Ética y de Ética en Investigación y las pacientes firmaron carta de consentimiento informado.

Esta muestra se les realizó una única vez durante el embarazo dependiendo del grupo de trimestre al que correspondían, dividiéndolas en 3 grupos:

- Primer trimestre: 10 a 13 semana de gestación
- Segundo trimestre: 18 a 24 semanas de gestación
- Tercer trimestre: 32 a 38 semana de gestación

En caso de resultar con criterios diagnóstico de Diabetes Gestacional se les dió seguimiento por la consulta externa de este hospital por tratarse de un embarazo de alto riesgo. Los datos se recolectaron y vaciarán en una base de datos, para que una vez finalizado el periodo de estudio se analicen, se obtengan resultados y conclusiones.

RESULTADOS

Un total de 37 pacientes que cumplieron con los criterios de selección fueron tamizadas, divididas en 3 grupos dependiendo de su edad gestacional (Ver Figura 1).

Dentro del primer grupo de mujeres embarazadas entre la 10^a y 13^a semana de gestación se encontraron un total de 14 pacientes (38%), de las cuales 4 pacientes resultaron con niveles de hemoglobina glucosilada de 4% correspondiente al 28.4%, 3 pacientes con valor de 4.6% correspondiente al 21.3%, 4 pacientes con valor de 4.9% correspondiente al 28.4%, y 3 pacientes con valor de 5.1% correspondiente al 21.3%. (Ver Tabla I)

Trece pacientes conformaron el segundo grupo de estudio cursando embarazos entre la semana 18 y 24, encontrando 2 pacientes con niveles de 5.1% correspondiente al 15.2%, 4 con niveles de 5% correspondiente al 30.4%, 2 con niveles de 5.2% correspondiente al 15.2%, 2 con valor de 4.8% correspondiente al 15.2%, 3 con valor de 5.9%, 5.4% y 5.5% respectivamente, correspondientes al 7.6% cada una. (Ver Tabla II)

En el tercer grupo de estudio comprendiendo embarazadas entre la 32^a y 38^a semanas de gestación se encontraron un total de 10 pacientes, donde 2 pacientes resultaron con niveles de 5.4% correspondiendo al 20%, 2 con niveles de 5.1% correspondiendo al 20%, y 6 pacientes con niveles de 4.9%, 5.3%, 5.6%, 5.8%, 5.9% y 6% respectivamente, correspondiendo al 10% cada una de ellas. (Ver Tabla III)

Con respecto a los valores de HbA1c en cada trimestre del embarazo en mujeres mexicanas sanas se encontró que en el primer grupo de estudio que comprendían 14 embarazadas entre las 10^a y 13^a semanas de gestación tuvieron una media de 4.62%. Mientras que en el segundo grupo de estudio se encontraron 13 pacientes entre las semanas 18 y 24 de embarazo con una media de 5.15%. En el tercer grupo de estudio entre las 32 y 38 semanas de gestación se encontraron 10 pacientes con una media de 5.45%. (Ver Tabla IV)

De las 37 pacientes tamizadas, siete de ellas (18.9%) tuvieron los niveles más altos de hemoglobina glucosilada con un rango entre 5.5% y 6%, encontrando 1 paciente con nivel de 6%, 3 pacientes con nivel de 5.9%, 1 paciente con nivel de 5.8%, 1 paciente con nivel de 5.6%, y 1 paciente con nivel de 5.5%, encontrándose dentro del rango de 25 y 35 años de edad. En cuanto a su índice de masa corporal (IMC), se encontraron 5 pacientes con IMC de 30 kg/m² correspondiente al 71.4%, 1 paciente con IMC 29.6 kg/m² y 1 paciente con IMC de 28.9 kg/m² correspondiente al 14.2% cada una.

De forma preliminar se realizó el test de D'Agostino & Pearson [1] para determinar la normalidad de la distribución de los valores de hemoglobina glucosilada entre los tres grupos correspondientes al trimestre de embarazo. Dicho análisis reveló que el grupo del segundo trimestre es poco probable ($p = 0.3$) que corresponda a una muestra de una población con distribución normal. (Ver Figura 2)

En la Tabla V, se muestran los resultados del análisis descriptivo de los grupos.

Este test de normalidad nos permitió decidir utilizar un análisis de varianza para datos no paramétricos Kruskal- Wallis [1], seguido de un test para comparación de múltiples grupos de Dunn [1]. Los resultados se muestran en la Figura 2, donde podemos observar que se encontró que existe diferencia significativa entre los grupos ($X^2 = 17.67$, $gl = 1$, $p < 0.001$). Las diferencias se encontraron entre el primero y segundo trimestre ($p = 0.05$) y entre el primero y tercer trimestre ($p = 0.005$). No se encontraron diferencias significativas entre el segundo y tercer trimestre (Ver Figura 3).

CONCLUSIONES

En 2005, Radder y cols. determinaron el nivel de **HbA1c** en pacientes embarazadas sanas con edades gestacionales de menos de 18 semanas y mas de 30 semanas y encontraron que las pacientes sanas con embarazos menores de 18 semanas mostraron niveles séricos de HbA1c de $4.3 \pm 0.3\%$ y que las pacientes embarazadas sanas de mas de 30 semanas mostraron niveles séricos de HbA1c de $4.7 \pm 0.4\%$ y concluyeron que para

prevenir las complicaciones de la diabetes en el embarazo, como son, malformaciones y macrosomía fetal, los niveles de HbA1c deben ser en el primer trimestre $< 5\%$ y en el tercer trimestre $>6\%$.

En 2006 A. Mosca, R. Peleari, et al, realizaron un estudio prospectivo, comparativo y multicéntrico sobre 829 mujeres en 2 grupos, embarazadas y no embarazadas respectivamente en el cual compararon los niveles de HbA1c en Italia durante el periodo del 2004 y 2005. En el grupo de las embarazadas participaron 445 embarazadas que cursaban el segundo y tercer trimestre del embarazo obteniendo una media de HbA1c de 4.8% , mientras que en el grupo de mujeres no embarazadas participaron únicamente 32 pacientes obteniendo una media de 5.6% . Demostrando una diferencia significativa en los niveles de hemoglobina glucosilada entre las mujeres embarazadas y no embarazadas, demostrando una disminución significativa durante la gestación.

En este estudio el rango promedio en mujeres mexicanas embarazadas sanas con respecto al grupo de edad gestacional para el grupo del primer trimestre es de 4 a 5.1% de hemoglobina glucosilada, mientras que para el grupo del segundo trimestre es de 4.8 a 5.9% , y para el grupo del tercer trimestre es de 4.9 a 5.9% . Con estos resultados podemos interpretar que las cifras de hemoglobina glucosilada en mujeres mexicanas o latinas se deberían tomar en cuenta rangos menores a 5% (media) para una detección oportuna y manejo óptimo de la enfermedad lo cual coincide con los estudios presentados por Radder y colaboradores, y Mosca y colaboradores.

Las diferencias se encontraron entre el primero y segundo trimestre ($p = 0.05$) y entre el primero y tercer trimestre ($p = 0.005$). No se encontraron diferencias significativas entre el segundo y tercer trimestre.

Se observó que la tendencia a incrementar los niveles de hemoglobina glucosilada es directamente proporcional al avance del embarazo normoevolutivo, así como su edad e índice de masa corporal.

Los niveles más altos de hemoglobina glucosilada con un rango entre 5.5% y 6% , se encontraron en las pacientes con edad más avanzada del estudio (25 a 35 años de edad), así como los niveles más altos de índice de masa corporal (28.9 kg/m^2 a 30 kg/m^2). Lo cual concuerda con el alto riesgo del desarrollo de diabetes gestacional en edades maternas avanzadas, así como la importancia del control de incremento ponderal durante la gestación.

No hay diferencia significativa con respecto a pacientes con niveles más altos de HbA1c y sus antecedentes familiares de primer grado para Diabetes Mellitus, ya que las 7 pacientes contaban con 1 o ambos padres con dicha enfermedad.

La Asociación Americana de Diabetes recomendó que debe mantenerse el nivel de HbA1c 1% debajo del límite superior normal, antes y durante el embarazo para asegurar un buen control glucémico. Aunque los valores de referencia de la HbA1c en la población general se han establecido claramente, estos valores en mujeres embarazadas sanas no han sido definidos.

Como estudio piloto los resultados arrojan cifras muy parecidas a los estudios ya publicados, aún así se requiere un estudio ampliado con una muestra mayor para un mejor control glicémico de la embarazada en mujeres mexicanas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Hernández Mijares A, Morillas Ariño C, Riera Fortuny C, Graña Fandos J, Meliá Suárez C: **Diabetes gestacional**, Semergen 24 (5): 386-390.
- 2.- Grupo Español de Diabetes y Embarazo: **Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo**, Av Diabetol 2006; 22 (1): 73-87
3. - Amin A, Nanji Monis R. Pudek: **Glycosylated Hemoglobins: A Review** CAN. FAM. PHYSICIAN 1983;29: 564-568
4. - American Diabetes Association: **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**, Diabetes Care 2010;33 (Suppl 1):s62-s69
5. - Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, Di Cianni G, Cuccuru I, Pellegrini G, et al: **Reference Intervals for Hemoglobin A1c in Pregnant Women: Data from an Italian Multicenter Study**, Clinical Chemistry 2006; 52 (6): 1138–1143
6. - Nielsen LR, Ekbohm P, Damm P, Glumer C, Frandsen MM, Jensen DM: **HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy**, Diabetes Care 2004;5: 1200–1

7. – Malkani S, Mordes JP: **Implications of Using Hemoglobin A1C for Diagnosing Diabetes Mellitus**, Am J Med 2011; 124(5): 395-401.
8. – Lorenzo C, Haffner SM: **Performance characteristics of the new definition of diabetes: the insulinresistance atherosclerosis study**, Diab Care. 2010; 33: 335–337.
- 9.- Delamater AM: **Clinical use of hemoglobin A1c to improve diabetes management**, Clinical diabetes 2006,24 (1): 6-8
10. - Radder JK, van Roosmalen J: **HbA1c in healthy, pregnant women**, Netherlands Journal of Medicine 2005; 63:256–259.
- 11.- American Diabetes Association: **Clinical Practice Recommendations of American Diabetes Association**, Diabetes Care. 2010; Vol 33 (Suppl 1) 2010: 1S-100S.
- 12.- Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T, et al: **Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes?**, Diabetologia, 2009; 52:1279–1289.
13. - Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, Imperatore G, Williams DE, Zhang X, et al: **Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy prevalence in the U.S. population: Implications for diabetes diagnostic thresholds**, Diab Care. 2009; 32: 2027–2032.
14. - Miyazaki M, Kubo M, Kiyohara Y, Okubo K, Nakamura H, Fujisawa K, et al: **Comparison of diagnostic methods for diabetes mellitus based on prevalence of retinopathy in a Japanese population: the Hisayama Study**, Diabetologia, 2004; 47:1411–1415.
- 15.- Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, Muntner P: **Comparison of A1C and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among U.S. adults**, Diab Care. 2010; 33:95–97

16.- Cousins L, Rigg L, Hollingsworth D, Brink G, Aurand J, Yen SS: **The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin, and C-peptide in normal pregnancy**, Am J Obstet Gynecol 1980; 136:483–488.

17.- Kirk JK, Bell RA, Bertoni AG, Arcury TA, Quandt SA, Goff DC, Jr. et al: **Ethnic disparities: control of glycemia, bloodpressure, and LDL cholesterol among US adults with type 2 diabetes**, The Annals of Pharmacotherapy 2005; 39:1489–1501.

18.- Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, et al: **Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program**, Diabetes Care 2007; 30:2453–2457.

19.- Balaji V, Madhuri BS, Ashalatha S, Sheela S, Suresh S, Seshiah V: **A1C in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women**, Diabetes Care 2007; 30:1865–1867.

20.- Bajo AJM, Melchor MJC, Mercé LT: **Fundamentos de Obstetricia**, Grupo ENE Publicidad, S.A., Tomo I, Sección III, p. 641 – 660.

21.- Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, Nakabayashi M: **Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy**. Endocrine Journal 2012. 59 (2), 145-151.

22.- González Manteiga y Alberto Pérez de Vargas. **Estadística aplicada: una visión instrumental**. Ed. Díaz de Santos. España. 2009.

ANEXO 1. FIGURAS

FIGURA 1.



FIGURA 2.

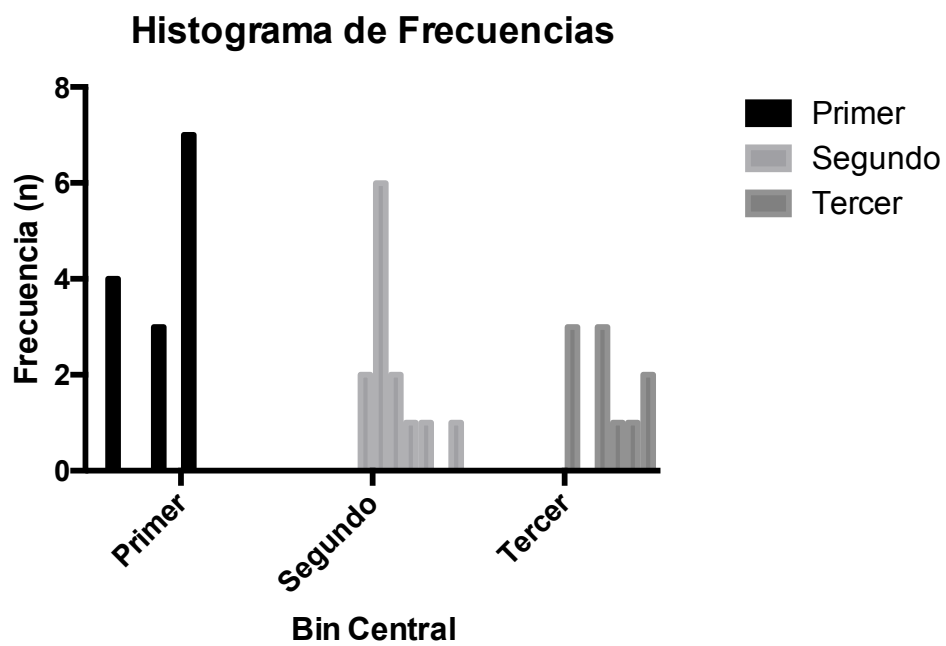
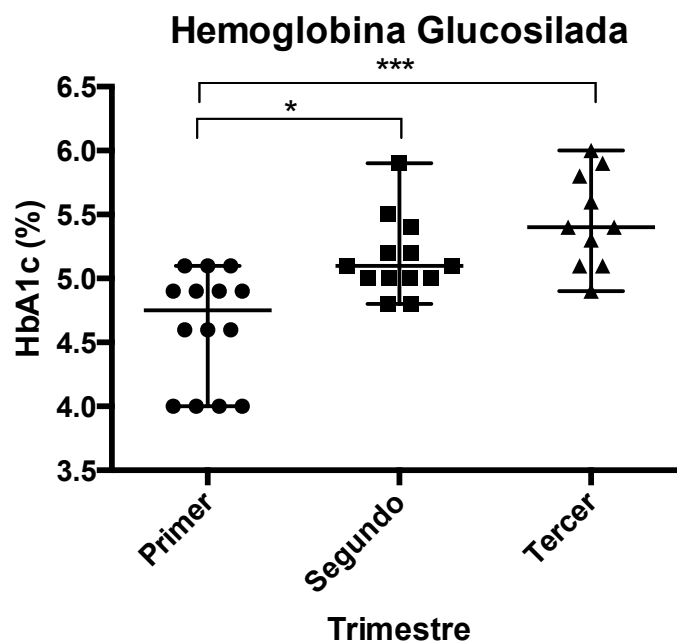


FIGURA 3.



ANEXO 2. TABLAS

TABLA I. Resultados de HbA1c de las pacientes del primer trimestre.

No. PACIENTES	HBA1C
4	4%
3	4.6%
4	4.9%
3	5.1%

TABLA II. Resultados de HbA1c de las pacientes del segundo trimestre.

No. PACIENTES	HBA1C
2	5.1%
4	5%
2	5.2%
1	5.4%
2	4.8%
1	5.9%
1	5.5%

TABLA III. Resultados de HbA1c de las pacientes del tercer trimestre.

No. PACIENTES	HBA1C
1	5.8%
1	5.3%
2	5.4%
1	5.6%
2	5.1%
1	4.9%
1	5.9%
1	6%

TABLA IV.

GRUPOS	PACIENTES	MEDIA	VARIANZA
1er Trimestre (10-13 SDSG)	14	4.62%	0.1956
2do Trimestre (18-24 SDG)	13	5.15%	0.091
3er Trimestre (32-38 SDG)	10	5.45%	0.1361

TABLA V.

Hemoglobina Glucosilada HbA1c(%)			
	Trimestre		
	Primer	Segundo	Tercer
Mínimo	4.0	4.8	4.9
Percentil 25%	4.0	5.0	5.1
Mediana	4.7	5.1	5.4
Percentil 75%	4.9	5.3	5.8
Máximo	5.1	5.9	6.0

TABLA VI.

GRUPOS	PACIENTES	MEDIA	VARIANZA	DESVIACION ESTANDAR	INTERVALOS DE CONFIANZA
1er Trimestre	14	4.62%	0.1956	0.4423	4.36%-4.87%
2do Trimestre	13	5.15%	0.091	0.3017	4.96%-5.33%
3er Trimestre	10	5.45%	0.1361	0.3689	5.18%-5.71%
2do y 3er Trimestre	23	5.28%	0.1278	0.3575	5.13%-5.43%