



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4  
“LUIS CASTELAZO AYALA”**

**EVALUACIÓN DE LEUCOCITOS Y CARACTERÍSTICAS  
PLAQUETARIAS EN SANGRE PERIFÉRICA MATERNA A LAS 18-22  
Y 26-28 SEMANAS DE LA GESTACIÓN Y SU ASOCIACIÓN CON EL  
DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**

**R-2017-3606-40**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA MATERNO FETAL**

**PRESENTA:**

**DR. VICTOR MANUEL CARLOS MARTÍNEZ**

**TUTOR:**

**DRA. EN C. EUNICE LÓPEZ MUÑOZ**

**COLABORADORES:**

**M. EN C. GABRIEL ENRIQUE MEJÍA TERRAZAS**

**DRA. OLIVIA SÁNCHEZ RODRIGUEZ**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**DIPLOMACIÓN OPORTUNA, JULIO 2018.  
GRADUACIÓN, FEBRERO 2019.**



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.

## **CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS**

Por medio de la presente informo que el Dr. Victor Manuel Carlos Martínez, residente de la especialidad en Medicina Materno Fetal ha concluido la escritura de su tesis **Evaluación de leucocitos y características plaquetarias en sangre periférica materna a las 18-22 y 26-28 semanas de la gestación y su asociación con el desarrollo de diabetes mellitus gestacional**, con número de registro **R-2017-3606-40**, por lo que otorgamos autorización para su presentación y defensa de la misma.

---

**Dr. Oscar Moreno Álvarez**

Director

Unidad Médica de Alta Especialidad,  
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala",  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

---

**Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer**

Director de Educación e Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad,  
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala",  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

---

**Dr. Sebastian Carranza Lira**

Jefe de la División de Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad,  
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala",  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

---

**Dra. en C. Eunice López Muñoz**

Tutor de la tesis

Investigador de la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva,  
Unidad Médica de Alta Especialidad,  
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala",  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

---

**M. en C. Gabriel Enrique Mejía Terrazas**

Programa de Doctorado en Ciencias Médicas en la

Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva,  
Unidad Médica de Alta Especialidad,  
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala",  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

---

**Dra. Olivia Sánchez Rodríguez**

Médico adscrito al servicio de Medicina Materno Fetal,

Unidad Médica de Alta Especialidad,  
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala",  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme llegar a esta etapa de mi vida profesional... a mi tío Jesús y a mi abuelo Absalón, que sé que desde el cielo siempre me han cuidado a lo largo del camino.

A mi padre por su ejemplo de vida, su responsabilidad, por sus palabras de aliento y por ser esa persona quien está siempre al pendiente de todos sus hijos.

A mi madre por esas horas de desvelo y preocupación, por su apoyo en los momentos más difíciles, por nunca dejarme solo.

A la Dra. Eunice López Muñoz, por brindarme la confianza desde el día en que llegue a la Unidad, por su ejemplo de constancia, dedicación y pasión con la que día a día realiza su actividad profesional, pero sobre todo porque a pesar de ser quien es y representar un pilar fundamental en el ámbito de la investigación en la Unidad y ser parte importante en nuestro desarrollo como alumnos, no pierde ese sentido de humanismo y sencillez que la caracteriza, porque para mí es un ejemplo de vida en el ámbito personal y profesional, toda la vida estaré agradecido por lo que aprendí gracias a usted.

A la Dra. Olivia Sánchez Rodríguez, por dedicarnos cada día una parte de su tiempo en beneficio del aprendizaje, porque nos contagia de la pasión con que vive la medicina materno fetal, y por ser ese gran ser humano que nos genera la inquietud de continuar con el aprendizaje constante al largo de la vida.

Al Dr. Víctor Eduardo Hernández Zúñiga por sus consejos, enseñanza y por ser un gran ser humano y excelente maestro.

Al Dr. Alejandro Posadas Nava, por todo el apoyo y confianza recibidos, por demostrarme que nunca hay que perder el piso, la humildad, la nobleza y el respeto hacia los pacientes.

Al Dr. Francisco Piña Saucedo, quien siempre desde Torreón, Coahuila me brindó su apoyo y por ser la persona que me inspiró a adentrarme en este mundo tan apasionante de la medicina materno fetal.

A mi compañera de vida Fabiola Fernández, por esos momentos en los que nunca me dejó caer, por todo su cariño y apoyo desde el primer día que entre a la facultad de medicina.

Y en general al Instituto Mexicano del Seguro Social, que me ha dado todas las herramientas para aprender, a todas las pacientes que depositaron su confianza en mí y que gracias a ellas he podido aprender día a día.

A todos mis compañeros Elvis, Navid, Liliana, Hugo y Jesús, con quien tuve la oportunidad de convivir, porque en este camino aprendemos unos de otros, gracias por ser mi familia, por su apoyo... y a todos los residentes de menor grado que me ofrecieron su confianza, la vida de residente es un camino difícil y quien algún día pueda leer estas palabras perfectamente lo entenderá, no me queda más que decirles que nunca pierdan el sentido y la razón que los trajo hasta este lugar. Gracias a todos.

## ÍNDICE GENERAL

	Pág.	
Agradecimientos	3	
Índice	4	
Resumen	7	
Abstract	8	
Marco teórico	9	
Planteamiento del problema	24	
Justificación	25	
Objetivo	26	
Hipótesis	27	
Material y métodos	27	
	Diseño del estudio	27
	Ubicación y población de estudio	27
	Criterios de inclusión	27
	Criterios de exclusión y eliminación	28
	Tamaño de muestra y muestreo	28
	Variables de estudio	29
	Algoritmo de procedimientos	33
	Análisis estadístico y procesamiento de datos	34
Aspectos éticos	35	
Resultados	36	
Discusión	58	
Conclusiones	66	
Referencias	67	
Anexo 1. Hoja de recolección de datos	74	
Anexo 2. Carta de consentimiento informado	75	

## ÍNDICE DE TABLAS

		Pág.
<b>Tabla 1.</b>	Edad gestacional en la que se realizaron las biometrías hemáticas	36
<b>Tabla 2.</b>	Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov	37
<b>Tabla 3.</b>	Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk	39
<b>Tabla 4.</b>	Edad gestacional de la realización de curva de tolerancia a la glucosa	41
<b>Tabla 5.</b>	Valor de glucemia a los 60 minutos después de carga de glucosa	42
<b>Tabla 6.</b>	Variables descriptoras y antecedentes gineco obstétricos	42
<b>Tabla 7.</b>	Peso y ganancia ponderal materna por grupo de estudio	45
<b>Tabla 8.</b>	Hallazgos del ultrasonido obstétrico	47
<b>Tabla 9.</b>	Valores de la biometría hemática con distribución no aproximada a la normal	48
<b>Tabla 10.</b>	Valores de la biometría hemática con distribución aproximada a la normal	48
<b>Tabla 11.</b>	Valores de la biometría hemática en menores de 18 SDG con distribución no aproximada a la normal	51
<b>Tabla 12.</b>	Valores de la biometría hemática en menores de 18 SDG con distribución aproximada a la normal	51
<b>Tabla 13.</b>	Valores de la biometría hemática de 18-22 SDG con distribución no aproximada a la normal	52
<b>Tabla 14.</b>	Valores de la biometría hemática de 18-22 SDG con distribución aproximada a la normal	52
<b>Tabla 15.</b>	Valores de la biometría hemática de 22.1-25.6 SDG con distribución no aproximada a la normal	53
<b>Tabla 16.</b>	Valores de la biometría hemática de 22.1-25.6 SDG con distribución aproximada a la normal	53
<b>Tabla 17.</b>	Valores de la biometría hemática de 26-28 SDG con distribución no aproximada a la normal	56
<b>Tabla 18.</b>	Valores de la biometría hemática de 26-28 SDG con distribución aproximada a la normal	56
<b>Tabla 19.</b>	Valores de la biometría hemática en mayores de 28 SDG con distribución no aproximada a la normal	57
<b>Tabla 20.</b>	Valores de la biometría hemática en mayores de 28 SDG con distribución aproximada a la normal	57

## ÍNDICE DE FIGURAS

		Pág.
<b>Figura 1.</b>	Número de valores de glucemia alterados	41
<b>Figura 2.</b>	Clasificación del índice de masa corporal pregestacional	43
<b>Figura 3.</b>	Peso observado y peso esperado de acuerdo a las recomendaciones del Instituto de Medicina	44
<b>Figura 4.</b>	Peso esperado vs observado por grupo de estudio	45
<b>Figura 5.</b>	Frecuencia de USG de primer trimestre	46
<b>Figura 6.</b>	Fetometría	46
<b>Figura 7.</b>	Curva ROC del conteo leucocitario independiente de la edad gestacional	49
<b>Figura 8.</b>	Método de Kaplan Meier con punto de corte para linfocitos de $1.65 \times 10^3/\mu\text{L}$	50
<b>Figura 9.</b>	Curva ROC del plaquetócrito a las 22.1-25.6 SDG	54
<b>Figura 10.</b>	Método de Kaplan Meier con punto de corte para plaquetócrito de 25.45%	55

## **RESUMEN**

### **Antecedentes**

Algunos marcadores hematológicos han sido utilizados para medir respuesta inflamatoria sistémica. Dado que se ha propuesto la participación de la inflamación crónica subclínica en la patogénesis de la diabetes mellitus, resulta importante evaluar su asociación con diabetes mellitus gestacional (DMG).

### **Objetivo**

Evaluar si existen diferencias en los parámetros hematológicos: leucocitos (WBC), plaquetas (PLT), linfocitos (LYM), volumen plaquetario medio (MPV), plaquetócrito (PCT), índice neutrófilos/linfocitos (NLR), e índice plaquetas/linfocitos (PLR) en pacientes con y sin DMG.

### **Material y métodos**

Estudio observacional, comparativo, en el que se evaluaron las biometrías hemáticas (BH) de mujeres embarazadas en diferentes momentos de la gestación, incluyendo las 18-22 y 26-28 SDG. Las pacientes fueron clasificadas como sanas o con DMG. Se realizó prueba T de Student o U de Mann de Whitney. Se realizaron curvas ROC para identificar el punto de corte de las variables hematológicas que mostraron diferencias entre los grupos con mayor sensibilidad para predecir DMG, y análisis de Kaplan-Meier tomando en cuenta el punto de corte identificado, la edad gestacional de realización de BH y el diagnóstico o no de DMG.

### **Resultados**

El LYM independientemente de las SDG mostró diferencias significativas en las pacientes con y sin DMG; el punto de corte con mayor sensibilidad (79.7%) para predecir DMG fue  $1.65 \times 10^3/\mu\text{L}$  y la proporción de pacientes que desarrollaron DMG fue significativamente mayor cuando LYM fueron mayores a éste ( $p = 0.049$ ). Se observaron diferencias significativas en el PCT a las 22.1 a 25.6 SDG entre las pacientes con y sin DMG; el punto de corte con mayor sensibilidad (72.4%) para predecir DMG fue 25.4% y la proporción de pacientes que desarrollaron DMG fue significativamente mayor cuando el PCT fue mayor a éste ( $p = 0.018$ ).

### **Conclusiones**

Un LYM y PCT elevados se asocian con el desarrollo de DMG por lo que pueden constituir marcadores predictivos, sin embargo es necesario validar los datos obtenidos con un mayor número de pacientes por edad gestacional.

**Palabras clave:** linfocitos; conteo plaquetario; plaquetócrito; volumen plaquetario medio; diabetes mellitus gestacional; inflamación.

## **ABSTRACT**

### **Background**

Some hematological markers such as leukocyte (WBC) and platelet count (PLT) have been used to measure systemic inflammatory response. Due to the participation of subclinical chronic inflammation in the pathogenesis of diabetes mellitus has been proposed, its association with GDM is important.

### **Objective**

To assess if there are differences in the hematological parameters: WBC, PLT, lymphocytes (LYM), mean platelet volume (MPV), plateletcrit (PCT), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients with and without DMG.

### **Material and methods**

Observational, comparative study in which blood biometry (BH) of pregnant women at different times of pregnancy, including 18-22 and 26-28 SDG, were evaluated. The patients were classified as healthy or with GDM. Student's T test or Whitney's Mann U test was performed. ROC curves were performed to identify the cut-off point of the hematological variables that showed differences among the groups with greater sensitivity to predict GDM, and Kaplan-Meier analysis taking into account the identified cut-off point, the gestational age of performing BH and the diagnosis or not of DMG.

### **Results**

The LYM regardless of SDG showed significant differences in patients with and without GDM; the cutoff point with the highest sensitivity (79.7%) to predict GDM was  $1.65 \times 10^3/\mu\text{L}$  and, the proportion of patients who developed GDM was significantly higher when the LYM were greater than this one ( $p = 0.049$ ). Significant differences were observed in the PCT evaluated at 22.1 to 25.6 SDG among patients with and without GDM; the cut point with the highest sensitivity (72.4%) to predict GDM was 25.4% and, the proportion of patients who developed GDM was significantly higher when the PCT was greater than this one ( $p = 0.018$ ).

### **Conclusions**

A high LYM and elevated PCT are associated with the development of GDM, so they can be predictive markers, however it is necessary to validate the data obtained with a greater number of patients by gestational age.

**Keywords:** lymphocytes; platelet count; plateletcrit; mean platelet volume; gestational diabetes mellitus; inflammation.

## 1. MARCO TEÓRICO

### **Aspectos clínicos de la diabetes mellitus gestacional**

Por muchos años, la diabetes mellitus gestacional (DMG) fue definida como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se identifica durante el embarazo (1), independientemente de si la condición existía previo al embarazo o persistía después del mismo. Esta definición, facilitó la estandarización de la estrategia para la detección y clasificación de la DMG, sin embargo, presenta algunas imprecisiones derivadas del constante incremento en la frecuencia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en mujeres en edad fértil, así como del número de embarazos en mujeres con edad de riesgo (> 35 años), situaciones que elevan el número de mujeres embarazadas con DM2 no diagnosticada, generando un problema de salud pública a nivel mundial (1).

Actualmente, las mujeres diagnosticadas con DM en el primer trimestre de la gestación deben ser clasificadas como diabetes pregestacional (tipo 2 o muy raramente tipo 1). Por lo tanto, la DMG es aquella que se diagnostica por primera vez en el segundo o tercer trimestre de embarazo (1).

La prevalencia exacta de DMG permanece desconocida, aunque es variable en cada país e incluso en cada región, oscilando entre 0.6 y 15%, dependiendo del grupo poblacional/etnicidad y *status* socioeconómico. La prevalencia de diabetes durante el embarazo en Estados Unidos de Norteamérica es de 7% (2) mientras que en México, es de 8.7 a 17.7 %; la mujer mexicana tiene mayor posibilidad de desarrollar DMG ya que pertenece a un grupo étnico de alto riesgo (3). Por otro lado evidencia reciente indica que la prevalencia de DMG puede variar dependiendo de la estación del año siendo más elevada durante el verano que en el invierno (4).

También se ha propuesto que el incremento en la prevalencia de DMG se debe a la adopción de los nuevos criterios introducidos por la Asociación internacional de

diabetes y grupos de estudio del embarazo (IADPSG del inglés *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*), en los cuales se recomienda un tamizaje universal en las mujeres embarazadas mediante una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) con 75 g, empleando rigurosos puntos de corte del nivel de glucosa (5). La implementación de estos nuevos criterios ha incrementado la prevalencia de DMG alcanzando 27.5% en el sur de Italia (6) y hasta un 41.9% en mujeres del norte de la India (7,8).

Dadas las circunstancias antes mencionadas, la pronta identificación de las mujeres embarazadas con DMG es una necesidad crítica, ya que un tratamiento adecuado temprano puede reducir las complicaciones tanto ligeras como graves relacionadas con el embarazo (5).

A la fecha, se recomienda evaluar a todas las mujeres con factores de riesgo para DM2 desde la visita inicial prenatal o antes de las 13 semanas de gestación (SDG). Aunque existen varios factores que se consideran de riesgo para este trastorno, los más importantes son: mayor edad en la madre, familiares de primer grado con DM, sobrepeso, obesidad y el antecedente de haber cursado con DMG en embarazo previo.

En cuanto a este último factor de riesgo, existe un número limitado de estudios, sin embargo, se ha reportado un incremento del riesgo de DMG del 35-52% en embarazos subsecuentes (9-11). Getahun y cols. reportaron un incremento en el riesgo de DMG en embarazos subsecuentes de aquellas pacientes con antecedente de DMG (41.3%) en el embarazo previo al compararlas con aquellas sin antecedente de DMG (4.2%) (Odds Ratio [OR] 13.2, Intervalo de confianza [IC] 12.0-14.6). Además, en dicho estudio se observó un mayor riesgo de recurrencia en el tercer embarazo de mujeres con DMG en ambos embarazos previos (56.9%) (OR 25.9, IC 17.4-38.4) (11).

## Criterios para realizar prueba de tamizaje de diabetes o prediabetes en adultos asintomáticos.

CRITERIOS
<b>1. Considerar el tamizaje en adultos con sobrepeso u obesidad (IMC <math>\geq</math> 25 Kg/m<sup>2</sup> ó <math>\geq</math> 23 Kg/m<sup>2</sup> en Asiático americanos) que tienen los siguientes factores de riesgo:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• HGB glucosilada <math>\geq</math> 5.7% (39 mmol/mol), tolerancia a la glucosa alterada previamente o glucosa en ayuno alterada aislada previamente.</li><li>• Familiares de primer grado con diabetes</li><li>• Grupo poblacional/etnicidad de alto riesgo (Ej. Afroamericano, latino, nativo americano, asiático americanos, isleño del pacífico)</li><li>• Mujeres con diagnóstico previo de diabetes mellitus gestacional</li><li>• Antecedente de enfermedad cardiovascular</li><li>• Hipertensión (<math>\geq</math> 140/90 mm de Hg o en tratamiento para hipertensión)</li><li>• Colesterol HDL <math>&lt;</math> 35 mg/dL (0.90 mmol/L) y/o triglicéridos <math>&gt;</math> 250 mg/dL (2.82 mmol/L)</li><li>• Mujeres con síndrome de ovario poliquístico</li><li>• Inactividad física</li><li>• Otras condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina (Ej. obesidad severa, <i>acantosis nigricans</i>)</li></ul>
<b>2. Tamizaje para todos los pacientes con edad <math>\geq</math> 45 años</b>
<b>3. Si los resultados son normales repetir el tamizaje cada 3 años y considerar realizarlo con más frecuencia en función de los resultados iniciales (Ej. aquellos con prediabetes deben ser tamizados cada año) y estado de riesgo.</b>

American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S11-S24.

Hasta el año 2010, los criterios más utilizados para realizar el diagnóstico de DMG incluían los de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Asociación Americana de Diabetes (ADA del inglés *American Diabetes Association*). En particular, la ADA recomendaba la realización de una CTGO con 100 g en el embarazo temprano (14-18 semanas de gestación) para las mujeres con riesgo alto y en el embarazo tardío (28-32 semanas) para las mujeres con riesgo medio, tomando en cuenta los puntos de corte sugeridos por Carpenter y Coustan (8,12).

Estos criterios fueron revisados después por el Estudio de hiperglucemia y resultados adversos del embarazo (HAPO del inglés *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*) que mostró que el incremento de los niveles de glicemia materna a las 24-28 SDG se asociaba linealmente con eventos adversos maternos

y fetales (1,13), por lo que se pusieron en práctica criterios más rigurosos elaborados por IADPSG (5,8).

El método para establecer el diagnóstico de DMG en un paso (sugerido por los IADPSG) es mediante la CTGO con carga de 75 g, misma que debe realizarse por la mañana con ayuno de 8 horas (h); el diagnóstico se establece cuando por lo menos uno de los valores plasmáticos de glucosa (en ayuno, 1 h ó 2 h postcarga) es mayor o igual a los valores de referencia (1).

#### Criterios diagnósticos en un paso para diabetes gestacional (IADPSG).

Condición	Valores plasmáticos de referencia
Glucosa plasmática en ayuno	≥ 92 mg/dL
Glucosa plasmática 1 h postcarga oral de 75 g de glucosa	≥ 180 mg/dL
Glucosa plasmática 2 h postcarga oral de 75 g de glucosa	≥ 153 mg/dL

\*El diagnóstico de diabetes gestacional se establece con un valor alterado.

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

Por otro lado, también se han propuesto criterios para establecer el diagnóstico de DMG en dos pasos, en donde el método consiste en administrar 50 g de glucosa oral (no se requiere ayuno) en embarazadas entre las 24 y 28 SDG, para realizar la medición de la glucosa plasmática 1 h postcarga. Si el valor de glucosa plasmática 1 h postcarga es  $\geq 140$  mg/dL se procede a realizar la CTGO.

La CTGO debe realizarse con ayuno de 8 h y carga oral de 100 g de glucosa. Las mediciones de glucosa plasmática deben realizarse en ayuno, 1, 2 y 3 h postcarga, realizándose el diagnóstico de DMG cuando 2 mediciones son mayores a los valores de referencia (1). Si el resultado de glucosa plasmática 1 h postcarga es mayor a 180 mg/dL, dicho valor es suficiente para integrar el diagnóstico de DMG.

### Criterios para establecer diagnóstico de diabetes gestacional en dos pasos.

Condición	Valores plasmáticos de referencia
Glucosa plasmática en ayuno	95 mg/dL
Glucosa plasmática 1 h postcarga oral de 100 g de glucosa	180 mg/dL
Glucosa plasmática 2 h postcarga oral de 100 g de glucosa	155 mg/dL
Glucosa plasmática 3 h postcarga oral de 100 g de glucosa	140 mg/dL

\*El diagnóstico de diabetes gestacional se establece con 2 mediciones por arriba de los valores de referencia.

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

Inmediatamente después del diagnóstico, debe iniciarse el tratamiento ya que entre más temprano y eficaz sea, mayor probabilidad habrá de reducir las complicaciones perinatales y obstétricas (8,14,15). Una gran proporción de mujeres con DMG pueden ser manejadas efectivamente con un programa de intervención en el estilo de vida que incluye manejo nutricional, incremento de la actividad física, control del peso y auto-monitoreo de la glucosa.

El manejo nutricional debe satisfacer las necesidades maternas y fetales, así como mantener el control glicémico, por lo que las guías de práctica clínica enfatizan la elección de nutrientes que promuevan la ganancia de peso adecuada y la euglicemia sin cetonuria y, una restricción moderada de calorías en las embarazadas con obesidad (8,16). Debe aportarse un mínimo de 175 g de carbohidratos para evitar deficiencias nutricionales y cetosis, ya que pueden tener consecuencias negativas para el neonato. Recientemente se ha propuesto que las dietas con alto contenido de carbohidratos complejos y fibra, pero baja cantidad de carbohidratos con alto índice glicémico y grasas saturadas, pueden mejorar la resistencia a la insulina materna y la acumulación de grasa fetal (8,17).

La actividad física puede incrementar la sensibilidad a la insulina y tener impacto en el peso corporal, aunque no hay guías específicas sobre la prescripción de ejercicio (el tipo, la frecuencia y la intensidad del ejercicio), se recomienda un mínimo de 30 minutos de ejercicio moderado por día, tomando en cuenta que las actividades preferidas son aquellas que evitan la contracción excesiva e inapropiada de los músculos abdominales (8,16).

En cuanto a la automonitorización, las guías actuales recomiendan la evaluación de los niveles de glucosa 1 y 2 h postcarga (18) dada su mayor importancia en la mujer embarazada que los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) (19).

**Niveles de glicemia ideales en mujeres con diabetes mellitus gestacional.**

Sociedad	Ayuno	1 h postprandial	2 h postprandial
<b>ADA</b>	90-99 mg/dL (5.0-5.5 mmol/L)	< 140 mg/dL (<7.8 mmol/L)	< 120-127 mg/dL (< 6.7-7.1 mmol/L)
<b>NICE</b>	63 a 106 mg/dL (3.5-5.9 mmol/L)	< 140 mg/dL (<7.8 mmol/L)	-
<b>CDA</b>	95 mg/dL (< 5.3 mmol/L)	< 140 mg/dL (<7.8 mmol/L)	< 120 mg/dL (< 6.7 mmol/L)
<b>ADIPS</b>	≤ 90 mg/dL (≤ 5.0 mmol/L)	≤ 133 mg/dL (≤7.4 mmol/L)	≤ 120 mg/dL (< 6.7 mmol/L)

ADA: American Diabetes Association, NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence, CDA: Canadian Diabetes Association, ADIPS: Australasian Diabetes in Pregnancy Society.

Las mujeres con mayores niveles iniciales de hiperglucemia o que no logran el control glicémico óptimo con las medidas antes referidas, pueden requerir terapia farmacológica, siendo la insulina una de las más recomendadas ya que no cruza la barrera placentaria y resulta menos dañina para el feto (20). Sin embargo, la terapia con insulina también tiene desventajas, incluyendo el miedo y la ansiedad inicial, la necesidad de educación y adquisición de habilidades en la administración y ajuste de dosis, así como el riesgo de hipoglucemia y mayor ganancia de peso (8).

Diversos estudios han investigado la seguridad y efectividad de los medicamentos hipoglucemiantes orales, mostrando que la metformina es una opción adecuada para el tratamiento de la DMG (8,21,22), aunque deben tomarse precauciones dada la capacidad de la metformina para cruzar la placenta y tomar en cuenta que aún no hay suficientes estudios de seguimiento a largo plazo en la madre y el producto de la gestación, por lo que algunos países no han aprobado su uso en DMG (8).

La gliburida (glibenclamida) es una sulfonilurea que ha sido investigada en mujeres embarazadas con DMG, confirmándose su seguridad y efectividad

(8,23,24), sin embargo, es inferior a la insulina o metformina, por lo que no debe ser usada cuando esta disponible cualquiera de esos dos fármacos (1,25).

Recientes estudios han mostrado la asociación de hipovitaminosis D con alteración de la homeostasis de la glucosa durante la gestación (26), proponiendo que la administración de la vitamina D puede reducir la resistencia a la insulina al actuar sobre las células  $\beta$  pancreáticas y atenuar la inflamación sistémica asociada a la resistencia a la insulina (27), sin embargo, no hay información clínica suficiente sobre el efecto de la suplementación con Vitamina D y su efecto sobre el control glicémico en las mujeres con DMG (8).

En vista del impacto que tiene la DMG sobre la madre y el producto de la gestación a corto, mediano y largo plazo, existe una creciente necesidad de prevenir y en su caso diagnosticar oportunamente a las pacientes y establecer las estrategias terapéuticas lo más temprano posible para reducir la frecuencia de complicaciones asociadas a la hiperglucemia y resistencia a la insulina.

### ***Inflamación y diabetes***

El embarazo normal es un estado diabetogénico o de resistencia progresiva al efecto de la insulina debido a los cambios en el patrón de secreción de la insulina y las modificaciones en la sensibilidad a la acción de la misma. Cuando la secreción de insulina no aumenta lo suficiente para contrarrestar el estado insulino-resistente de la segunda mitad del embarazo, aparece intolerancia materna a la glucosa y puede contribuir al aumento del riesgo de desarrollar DMG. La DMG es un estado metabólico caracterizado por incremento de la resistencia a la insulina. Por mucho tiempo la etiología primaria de esta elevación en la resistencia a la insulina se ha atribuido a una naturaleza endócrina y relacionada con las hormonas gestacionales, tales como somatotropina coriónica (lactógeno placentario), progesterona, prolactina y cortisol (28). Sin embargo, la evidencia reciente ha mostrado que una gran cantidad de sustancias producidas por la placenta, células del sistema inmunológico y adipocitos (adipocitocinas y el factor

de necrosis tumoral  $\alpha$ ) contribuyen a la reprogramación de la fisiología materna y causan un estado de resistencia a la insulina para dirigir los nutrientes hacia el feto en desarrollo, sobre todo en la segunda mitad del embarazo (8,13).

La asociación de inflamación y resistencia a la insulina ha sido soportada por diversos estudios que muestran una correlación estadística significativa entre la sensibilidad a la insulina y marcadores inflamatorios, tales como proteína c reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa ( $\text{TNF}\alpha$ ) (29-31).

Debido a que la incidencia de DMG tiene una fuerte asociación con la obesidad materna, la patogénesis de la DMG se relaciona también con la resistencia crónica a la insulina por incremento del tejido graso. Además, algunos estudios han mostrado asociación de la inflamación con obesidad al encontrar niveles de PCR elevados durante la gestación en mujeres obesas (31-33), sugiriendo una respuesta inflamatoria excesiva relacionada con la adiposidad, lo que probablemente puede dañar la acción de la insulina y contribuir a la insuficiencia de la respuesta compensatoria de las células  $\beta$  pancreáticas, favoreciendo el desarrollo de DMG (13,31).

En general, tanto el embarazo como la obesidad, individualmente contribuyen a un estado crónico de inflamación, en la que hay liberación de mediadores inflamatorios conocidos como citocinas. Las citocinas regulan la señalización entre células y son producidas por el sistema inmune, así como por otro tipo de células como los adipocitos y células endoteliales. Las citocinas pueden actuar localmente pero también pueden circular y ejercer sus efectos sistémicamente. Una vez que las citocinas se unen a su receptor específico en la superficie celular, se inicia una serie de eventos de señalización intracelular, perpetuando y/o disminuyendo la respuesta inmunológica. Sin embargo, las citocinas también pueden tener otros efectos, como la respuesta celular a la insulina, al interferir con la cascada de señalización del receptor de la insulina. Dicho receptor es una proteína tirosina

kinasa que al unirse a la insulina produce la fosforilación de sustratos intracelulares que activan otras moléculas que regulan el metabolismo intracelular. Desde el punto de vista clínico esta respuesta inflamatoria combinada produce modificaciones en algunos marcadores de inflamación que pudieran relacionarse con algunas complicaciones durante el embarazo tales como preeclampsia, DMG y trabajo de parto disfuncional (31,34). Recientemente, se ha desarrollado un interés particular por la evaluación de marcadores de disfunción endotelial e inflamación en diversos escenarios clínicos, incluyendo el de la DMG. Algunos de estos marcadores incluyen leucocitos (WBC), conteo plaquetario (PLT), linfocitos (LYM), volumen medio plaquetario (MPV), ancho de distribución plaquetario (PDW), plaquetócrito (PCT), índice plaquetas/linfocitos (PLR) e índice neutrófilos/linfocitos (NLR) (35).

- Los WBC son mediadores importantes del proceso inflamatorio, siendo el conteo elevado de estos un biomarcador clásico, estandarizado y económico de infección, inflamación o situaciones de estrés (36), que es realizado rutinariamente durante el control prenatal y que se ha propuesto como predictor de riesgo para enfermedad cardiovascular y diabetes (37,38). Algunos estudios han mostrado un incremento significativo del conteo de WBC en el embarazo temprano de mujeres que posteriormente desarrollaron DMG (39,40), así como una asociación directa con la severidad de la intolerancia a la glucosa (40). Wolf y cols. reportaron valores significativamente más altos de WBC ( $10.5 \pm 2.2 \times 10^3$  células/ml) durante el primer trimestre de la gestación en mujeres normoglicémicas en comparación con aquellas que desarrollaron DMG (39).
- Las PLT, son pequeñas células sanguíneas discoideas, anucleadas, con un papel activo en el mantenimiento de la integridad vascular y la hemostasia primaria. La activación anormal de PLT está implicada en la patogénesis de varios trastornos con componentes trombogénicos, aterogénicos e inflamatorios como las enfermedades coronarias, las enfermedades cerebrovasculares, la enfermedad de Alzheimer, las enfermedades renales, enfermedad de Crohn,

diabetes mellitus y preeclampsia/eclampsia (40,41). Los parámetros plaquetarios como el conteo, MPV, PDW y PCT se han asociado a diversos estados inflamatorios y han sido utilizados para el seguimiento de los pacientes (42-47). Dado que la obesidad, la DM2 y la DMG son considerados como estados de inflamación crónica, se esperaría que los parámetros plaquetarios presentaran modificaciones en sus valores.

- Se sabe que la hiperglicemia asociada a la diabetes mellitus cambia la función y morfología de las PLT. El tamaño plaquetario determina la función plaquetaria, haciendo que PLT más grandes sean más reactivas y agregables, ya que contienen gránulos densos, secretan más serotonina,  $\beta$ -tromboglobulina y tromboxano A2. Dado que el MPV es un marcador útil para evaluar la morfología plaquetaria asumiendo una distribución normal del tamaño plaquetario, un incremento de éste puede ser un indicador de síntesis y activación plaquetaria. Las PLT activas difieren en tamaño principalmente por el cambio en su conformación de discoide a esférica, así como por la formación de pseudopodia, llevando a un cambio en el PDW, el cual representa la heterogeneidad en la morfología plaquetaria, incluyendo la presencia o alargamiento de PLT reticuladas (48,49). La combinación de valores altos de MPV y PDW puede indicar una fracción elevada de PLT inmaduras en sangre periférica. Algunos estudios han mostrado asociación del incremento de MPV y PDW con las complicaciones vasculares observadas en la DM2, probablemente por la mayor reactividad plaquetaria (35,50).

En el embarazo, aun cuando el MPV y PDW tienen variaciones en función de la edad gestacional (51), algunos estudios han mostrado incremento estadísticamente significativo del MPV y PDW en pacientes con DMG, además de observar una correlación inversa entre el conteo plaquetario y el MPV (52,53). Estos hallazgos sugieren, que también en la DMG hay un incremento en la actividad plaquetaria, probablemente relacionada con la hiperglicemia y resistencia a la insulina (54-57).

Con respecto al PCT es un valor que combina la información del conteo plaquetario y del MPV (número de PLT x MPV/10,000), siendo reportado elevado en pacientes con DMG incluso desde las 20 SDG, por lo que se puede considerar como un potencial marcador predictivo de DMG (42,58).

- El PLR y el NLR han sido considerados marcadores de respuesta inflamatoria sistémica que pueden determinarse fácil, rápida y económicamente. Se han utilizado como marcadores de inflamación o metástasis en diversos tipos de cáncer y en la enfermedad inflamatoria intestinal, como marcadores de pronóstico en la cardiopatía isquémica y como marcadores de hiperemesis gravídica, preeclampsia y DMG. De hecho, se ha reportado la asociación del NLR con los criterios del síndrome metabólico y con el incremento de HbA1c en pacientes con DM2 (59,60). En mujeres con DMG se ha reportado NLR elevado (61), aunque no ha sido confirmado por otros estudios.

En la siguiente tabla, se muestran algunos de los estudios clínicos que han evaluado los parámetros hematológicos antes mencionados durante la gestación e incluso en pacientes con DMG.

## Reportes de la evaluación de parámetros hematológicos durante el embarazo y su potencial asociación con DMG.

REFERENCIA	OBJETIVO	POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	VARIABLES DE ESTUDIO	RESULTADOS Y CONCLUSIONES
<b>Bozkurt N, et al. 2006. (52)</b>	Comparar el conteo PLT y el MPV de mujeres embarazadas con y sin DMG.	Turquía, estudio prospectivo. Se realizó CTGO con 50 g y de acuerdo a resultado, CTGO con 100 g a las 24-28 SDG. Se incluyeron: 100 mujeres con DMG 100 mujeres sin DMG Se realizó BH a las 32-36 SDG.	Edad, PLT, MPV, WBC, RBC, SDG y peso al nacer.	El MPV fue significativamente más elevado en las mujeres con DMG ( $p < 0.001$ ). Se observó una correlación inversa entre el conteo PLT y el MPV. Se sugiere investigar la función plaquetaria en el seguimiento y tratamiento de las pacientes con DMG.
<b>Erikci A, et al. 2008. (53)</b>	Comparar el conteo y otros parámetros PLT de mujeres embarazadas con y sin DMG. Determinar si dichos parámetros tienen significado predictivo en DMG.	Turquía, estudio prospectivo. Se realizó CTGO con 50 g a las 24-28 SDG. Se incluyeron: 34 mujeres con DMG 45 mujeres sin DMG Se realizó BH después del diagnóstico de DMG.	Edad, edad gestacional, peso materno, HGB, HCT, conteo PLT, PCT, MPV y PDW.	El conteo PLT fue significativamente menor ( $p < 0.006$ ) y el MPV así como PDW fueron significativamente mayores en las mujeres con DMG ( $p < 0.0001$ y $p < 0.005$ , respectivamente). El conteo PLT y MPV pueden tener un papel predictivo en DMG.
<b>Gioia S, et al. 2009. (62)</b>	Evaluar el conteo y función PLT en mujeres embarazadas con y sin DMG.	Italia, estudio prospectivo multicéntrico. Se realizó CTGO con 100g a las 26-30 SDG. Se incluyeron: 112 mujeres con DMG 112 mujeres sin DMG	Glucosa, edad gestacional al nacimiento, RBC, MCV, conteo PLT y MPV.	El MPV ( $p < 0.001$ ) y el número de RBC ( $p < 0.001$ ) fueron significativamente mayores en las mujeres con DMG.
<b>Erdal S, et al. 2012. (63)</b>	Evaluar y comparar las alteraciones en la morfología y función de las PLT en mujeres embarazadas con y sin DMG.	Turquía, estudio retrospectivo. Se realizó CTGO con 50 g a las 24-28 SDG. Se incluyeron: 42 mujeres con DMG 35 mujeres sin DMG	Edad, paridad, IMC, WBC, HbA1c, HCT, PLT, MPV y PDW.	El MPV y la HbA1c fueron más elevados en mujeres con DMG ( $p < 0.001$ y $p < 0.001$ respectivamente). Se observó correlación del MPV con el conteo PLT ( $r = 0.355$ , $p < 0.002$ ) y el PDW ( $r = 0.404$ , $p < 0.001$ ). El MPV y otros parámetros plaquetarios pueden permitir la identificación de mujeres con DMG en riesgo de complicaciones.
<b>Maconi M, et al. 2012. (64)</b>	Establecer rangos de referencia de parámetros plaquetarios en patologías más prevalentes en el embarazo, incluyendo DMG.	Italia, estudio prospectivo. 100 mujeres embarazadas en el tercer trimestre de la gestación. Se realizó evaluación de parámetros plaquetarios en el tercer trimestre de la gestación. Se identificó la presencia de patología asociada al embarazo.	Conteo PLT, MPV y PDW Tipo de patología asociada al embarazo (preeclampsia, DMG enfermedad autoinmune, infección viral por HIV o HCV).	El MPV fue significativamente más elevado en mujeres con DMG ( $p < 0.0001$ ) y con preeclampsia ( $p < 0.0001$ ). La evaluación del MPV puede ser útil para identificar pacientes con riesgo de preeclampsia o DMG.
<b>Tzur T, et al. 2013. (36)</b>	Evaluar la asociación del conteo de WBC en el primer trimestre de la gestación y el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas.	Israel, estudio retrospectivo. 33,866 registros de conteo de WBC en el primer trimestre de la gestación.	Conteo de WBC clasificado en 3 grupos: WBC $< 3.5 \times 10^9/L$ WBC = $3.5 \times 10^9/L$ - $13.8 \times 10^9/L$ WBC $> 13.8 \times 10^9/L$ Características de los resultados obstétricos y perinatales	La frecuencia de DMG fue significativamente mayor en el grupo de WBC $> 13.8 \times 10^9/L$ ( $9.4\%$ $p < 0.001$ ). La leucocitosis durante el primer trimestre de la gestación es un factor de riesgo para complicaciones obstétricas y perinatales como la DMG.

<b>Iyidir O, et al. 2014. (54)</b>	Determinar el MPV en mujeres con y sin DMG. Evaluar la correlación del MPV con los parámetros metabólicos en DMG.	Turquía, estudio retrospectivo. Se realizó CTGO con 50 g y de acuerdo a resultado, CTGO con 100 g a las 24-28 SDG. Se incluyeron: 30 mujeres con DMG 38 mujeres sin DMG Se realizó BH en el tercer trimestre de la gestación.	Edad, tabaquismo, presión arterial, IMC, edad gestacional, glucosa, colesterol, TGC, HDL, conteo PLT, MPV, PDW y peso al nacer.	El MPV fue significativamente más elevado en mujeres con DMG ( $p = 0.002$ ). Los niveles glucosa en ayuno ( $r = 0.346$ , $p = 0.007$ ), área bajo la curva de glucosa ( $r = 0.346$ , $p = 0.02$ ) correlacionaron directamente con el MPV en el tercer trimestre de la gestación. MPV se incrementa en la DMG, por lo que su evaluación puede permitir la identificación de mujeres en riesgo de desarrollar DMG.
<b>Pattanathaiyanon P, et al. 2014. (40)</b>	Comparar la frecuencia de DMG en mujeres con WBC normal y elevado en el embarazo temprano. Determinar el riesgo de DMG en función del conteo de WBC.	Tailandia, estudio prospectivo. Se evaluó el conteo de WBC en el primer trimestre de la gestación ( $\leq 14$ SDG) y se incluyeron: 570 mujeres con WBC elevados ( $\geq 9300$ células/ $\mu$ L) 575 mujeres con WBC normales ( $< 9300$ células/ $\mu$ L)	Edad, etnia, paridad, IMC, historia familiar de diabetes, antecedente de hijo macrosómico, presión arterial, glucosa en ayuno, CTGO, DMG, tratamiento para DMG, edad gestacional al nacimiento, vía de nacimiento y peso al nacer.	La frecuencia de DMG fue significativamente más alta en las mujeres con conteo WBC elevado (13.2% vs 5.2%, $p < 0.001$ ) con un OR de 2.75 (IC 95%, 1.77-4.28). Al realizar análisis multivariado, el OR ajustado fue de 2.20 (IC 95%, 1.39-3.47). Las mujeres con $\geq 9300$ WBC/ $\mu$ L tienen incremento del riesgo de DMG.
<b>Yang H, et al. 2014. (58)</b>	Evaluar variaciones en las células sanguíneas como predictor de DMG.	China, estudio ambilectivo. Se incluyeron 612 mujeres embarazadas que contaban con BH realizada entre las 4 y 20 SDG. 302 mujeres con DMG 310 mujeres sin DMG	Edad, paridad, IMC, historia familiar de DM2, historia familiar de HAS, polihidramnios, parto pretérmino, macrosomía, cesárea, ictericia neonatal. WBC, NEU, LYM, MONO, RBC, MCV, MCH, PLT, MPV y PCT.	LYM (OR 2.01), NEU (OR 1.22), MPV (OR 0.84) y MCV (0.92) se asocian independientemente con el riesgo de desarrollar DMG. La eficiencia para clasificar correctamente a las mujeres con DMG con los parámetros hematológicos antes mencionados entre las 4 y 20 SDG fue de 70.06%.
<b>Yilmaz H., et al. 2014. (61)</b>	Evaluar el valor predictivo del NLR sobre el desarrollo de DMG.	Turquía, estudio retrospectivo. Se realizó CTGO con 100g a las 24-28 SDG. Se incluyeron: 42 mujeres con DMG 68 mujeres sin DMG	Edad, paridad, edad gestacional, antecedente de hijo macrosómico, IMC y NLR.	El NLR fue significativamente mayor en mujeres con DMG ( $3.00 \pm 0.83$ vs $2.26 \pm 0.43$ , $p < 0.001$ ). En el análisis de ROC, $NLR > 2.9$ tuvo una sensibilidad de 76.2% y una especificidad de 94.1% para predecir DMG. El análisis de regresión logística mostró que un NLR elevado (OR 5.512, IC 95% 1.352-22.475, $p = 0.017$ ) predice DMG.
<b>Aktulay A., et al. 2015. (59)</b>	Evaluar la asociación de DMG con la inflamación al comparar los niveles séricos de la proteína 1 similar a quitinasa (YKL-40), NLR y PLR.	Turquía, estudio prospectivo. Se realizó CTGO con 50 g y de acuerdo a resultado, CTGO con 100 g a las 24-28 SDG. Se incluyeron: 29 mujeres con DMG 29 mujeres sin DMG Se realizó la evaluación de YKL-40, NLR y PLR, inmediatamente después.	Edad, IMC, paridad, edad gestacional, niveles séricos de YKL-40, NLR y PLR.	Los niveles séricos de YKL-40, NLR y PLR fueron significativamente mayores en las mujeres con DMG ( $p = 0.007$ , $p = 0.0001$ y $p = 0.018$ respectivamente). La DMG se asocia con niveles altos de YKL-40, NLR y PLR, lo que sugiere un potencial estado inflamatorio.
<b>Baldane S, et al. 2015. (65)</b>	Comparar los valores de MPV de mujeres embarazadas con y sin DMG. Evaluar la relación entre MPV y el modelo de homeostasis de evaluación del índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) en mujeres embarazadas.	Turquía, estudio prospectivo. 104 mujeres con DMG antes de intervención nutricional o tratamiento farmacológico. 76 mujeres con CTGO sin alteración y embarazo sano.	Edad, IMC, TA, tabaquismo, edad gestacional, glucosa en ayuno, insulina, HOMA-IR, colesterol, TGC, LDL, HDL, PLT y MPV.	El MPV y HOMA-IR fueron significativamente más elevados en las mujeres con DMG ( $p = 0.004$ y $p < 0.001$ respectivamente). El incremento del MPV es un marcador de DMG. Existe una correlación directa entre el MPV y la resistencia a la insulina.

<b>Kebapcilar L, et al. 2016. (66)</b>	Determinar la asociación del MPV de mujeres con DMG y el resultado adverso fetal, resistencia a la insulina, Apgar neonatal y edad gestacional al nacer.	Turkia, estudio retrospectivo. Se realizó CTGO con 50 g y de acuerdo a resultado, CTGO con 100 g a las 24-28 SDG. Se incluyeron: 101 mujeres con DMG 138 mujeres sin DMG Se realizó BH a las 24-28 SDG.	Edad, IMC, glucosa, MPV, conteo PLT, insulina, HOMA-IR, Apgar al minuto y Apgar a los 5 minutos.	El MPV correlacionó directamente con la glucosa en ayuno ( $r = 0.535$ , $p < 0.001$ ), el resultado de la CTGO con 50g a la hora ( $r = 0.617$ , $p < 0.001$ ), IMC ( $r = 0.169$ , $p = 0.009$ ), niveles de insulina ( $r = 0.606$ , $p < 0.001$ ) y el HOMA-IR ( $r = 0.635$ , $p < 0.001$ ). El MPV correlacionó negativamente con el Apgar al minuto ( $r = 0.504$ , $p < 0.001$ ) y Apgar a los 5 minutos ( $r = -0.549$ , $p < 0.001$ ). Un MPV de $> 8.0$ fL tiene una sensibilidad de 82% y una especificidad de 75% para la predicción de DMG.
<b>Akif S, et al. 2016. (67)</b>	Investigar si el NLR y el PLR pueden ser utilizados para el tamizaje de DMG.	Turquia, estudio retrospectivo. 762 mujeres embarazadas que contaran con CTGO (50 g) y biometría hemática a las 24-30 SDG. Clasificadas en 4 grupos: DMG (n=144), intolerancia a los carbohidratos (n=76), tamizaje positivo (n=238) y control (n=304).	Edad, IMC, paridad, edad gestacional, glucosa en ayuno, CTGO con 50 g, CTGO con 100 g, WBC, NEU, LYM, HGB, PLT, NLR y PLR.	Los WBC, NEU y LYM fueron significativamente mayores en las mujeres con alguna alteración en la CTGO ( $p = 0.001$ ). El conteo de PLT fue mayor en el grupo de DMG ( $p = 0.005$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el NLR y PLR ( $p > 0.05$ ). No recomiendan la evaluación del NLR y PLR a las 24-30 SDG como prueba de tamizaje de DMG. El incremento de WBC es un marcador de DMG y proporciona evidencia de inflamación subclínica.
<b>Sahbaz A., et al. 2016. (42)</b>	Comparar varios índices plaquetarios de mujeres embarazadas con y sin DMG. Determinar cuáles índices pueden ser útiles para el diagnóstico de DMG.	Turquia, estudio retrospectivo. Se realizó CTGO con 50 g y de acuerdo a resultado, CTGO con 100 g a las 24-28 SDG. Se incluyeron: 59 mujeres con DMG 60 mujeres sin DMG Se realizó BH a las 24-28 SDG.	Edad, paridad, IMC, edad gestacional y peso al nacer, WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, RDW, PLT, MPV, PCT, PDW, LYM, NEU, PLR y NLR.	El MPV, PDW y PCT fueron significativamente mayores en las mujeres con DMG ( $p < 0.0001$ ). Un PCT $\geq 19\%$ se asocia con el desarrollo de DMG.
<b>Yilmaz Z, et al., 2017. (57)</b>	Evaluar la relación de los cambios hematológicos en el embarazo temprano (utilizando parámetros de la BH) y la DMG.	Turquia, estudio retrospectivo. Se realizó CTGO con 50 g y de acuerdo a resultado, CTGO con 100 g a las 24-28 SDG. Se incluyeron: 100 mujeres con DMG 100 mujeres sin DMG Se evaluó la BH que se había realizado en el primer trimestre de la gestación.	Edad materna, paridad, IMC, ganancia ponderal gestacional, peso al nacer, Apgar al minuto, Apgar a los 5 minutos, WBC, HB, PLT, NEU, LYM, NLR, PLR y RDW.	Los WBC, PLT, NEU y LYM fueron significativamente mayores en las mujeres con DMG ( $p = 0.002$ , $p = 0.002$ , $p = 0.011$ y $p = 0.026$ respectivamente). El MPV y RDW en el primer trimestre de la gestación fueron predictores independientes de DMG (OR: 2.007, IC 95%: 1.492-2.700, $p = 0.001$ y OR 1.281, IC 95%: 1.020-1.610, $p = 0.033$ ). Este estudio demuestra que los parámetros hematológicos en el primer trimestre del embarazo, están estrechamente relacionados con la DMG.

PLT: plaquetas, MPV: Volumen medio plaquetario, DMG: Diabetes Mellitus Gestacional, CTGO: Curva de tolerancia a la glucosa oral, SDG: Semanas de gestación, BH: Biometría hemática, HGB: Hemoglobina, HCT: Hematócrito, PCT: Plaquetócrito, PDW: Amplitud de distribución plaquetaria, RBC: Eritrocitos, IMC: Índice de masa corporal, HbA1c: Hemoglobina glucosilada, HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana, HCV: Virus de la hepatitis C, TGC: Triglicéridos, HDL: Lipoproteínas de alta densidad, OR: Razón de momios, LYM: Linfocitos, NEU: Neutrófilos, MONO: Monocitos, NLR: Índice neutrófilos/linfocitos, ROC: curvas ROC, IC: intervalo de confianza, PLR: Índice plaquetas/linfocitos, TA: Presión arterial, LDL: Lipoproteínas de baja densidad, RDW: Amplitud de distribución eritrocitaria.

En vista de la potencial asociación que tiene la alteración de los parámetros hematológicos de respuesta inflamatoria con el desarrollo de DMG, es de particular interés validar dicha información en población mexicana por múltiples y diversas razones: 1) La evaluación de los parámetros hematológicos antes descritos forman parte de la evaluación rutinaria de las pacientes embarazadas, 2) Se trata de una evaluación fácil, rápida y económica (61), 3) De acuerdo a algunos reportes en la literatura, los cambios en dichos parámetros pueden ser detectados desde el primer trimestre de la gestación, justo cuando es posible realizar intervenciones en el estilo de vida (modificaciones alimentarias y ejercicio) o farmacológicas para reducir el riesgo de complicaciones a corto, mediano y largo plazo, tanto en la madre (riesgo de preeclampsia, cesárea, infección de vías urinarias de repetición y de desarrollar DM2 durante los siguientes 5 años después del embarazo) como en el producto de la gestación (polihidramnios, macrosomía fetal, óbito, distocia de hombros, trauma al nacimiento, prematuridad, asfixia, síndrome de dificultad respiratoria, hipoglicemia neonatal, hiperbilirrubinemia, entre otros).

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La DMG tiene una prevalencia de 8 a 17% y es considerada la principal endocrinopatía que complica la gestación en México. Particularmente, las mujeres mexicanas tienen mayor probabilidad de desarrollar DM durante el embarazo por pertenecer a un grupo poblacional de alto riesgo y por el sobrepeso-obesidad que presentan en la etapa reproductiva.

Uno de los principales objetivos de la atención prenatal es disminuir la morbi-mortalidad materno-fetal y mejorar el resultado perinatal mediante la identificación temprana de las mujeres con intolerancia a los carbohidratos. Aun cuando en los últimos años se ha intensificado el tamizaje de DMG, el diagnóstico se realiza en etapas tardías, cuando el feto ya presenta complicaciones que tendrán un impacto negativo a corto, mediano y largo plazo.

La evidencia muestra que la DMG se asocia con un proceso de inflamación subclínica crónica, por lo que el estudio de las PLT y algunos índices de inflamación, particularmente el análisis del conteo WBC, PLT, MPV, PDW, PCT, NLR y PLR, los cuales según la evidencia se encuentran alterados en pacientes con DMG, pudieran permitir desde etapas muy tempranas del embarazo, la identificación de las pacientes con mayor riesgo de desarrollar DMG.

En vista de lo anterior, surge la siguiente:

### **Pregunta de investigación**

¿Existen diferencias en el WBC, LYM, MPV, PLT, PCT, NLR y PLR evaluados a las 18-22 SDG y 26-28 SDG en pacientes con y sin DMG?

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Hay evidencia del estado de inflamación subclínica crónica en diversas entidades como la obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus. Además, se ha reportado la asociación de algunos parámetros hematológicos (relacionados con inflamación), particularmente WBC, MPV, PDW, PCT, NLR y PLR, con el desarrollo de DMG, e incluso se ha sugerido que la evaluación de dichos parámetros en el primer trimestre de la gestación puede tener valor predictivo y permitir la identificación oportuna de las pacientes en riesgo de desarrollar DMG. En nuestro país existe una elevada prevalencia de mujeres embarazadas con DMG así como de complicaciones asociadas tanto maternas como fetales, a corto mediano y largo plazo, por lo que es necesaria la validación de marcadores accesibles y económicos que desde etapas tempranas del embarazo, permitan la identificación temprana de pacientes que probablemente desarrollarán DMG, con la finalidad de establecer medidas nutricionales y farmacológicas tempranas, incluso antes que las manifestaciones bioquímicas de la DMG sean evidentes. Se espera que el manejo oportuno de las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos en la mujer embarazada, permita reducir la frecuencia de complicaciones a corto, mediano y largo plazo que se asocian al desarrollo de DMG.

#### **4. OBJETIVOS**

##### ***Objetivos generales***

- Evaluar si existen diferencias en los parámetros hematológicos: conteo de WBC, PLT, MPV, PCT, NLR y PLR medidos a las 18-22 SDG y a las 26-28 SDG en pacientes con y sin DMG.

##### ***Objetivos específicos***

- Evaluar los parámetros hematológicos: conteo de WBC, PLT, MPV, PCT, NLR y PLR medidos a las 18-22 SDG y a las 26-28 SDG en pacientes con y sin DMG.
- Evaluar el resultado de una CTGO con 75 g (26-28 SDG) como prueba de tamizaje para DMG en mujeres que cuenten con medición inicial de los parámetros hematológicos a las 18-22 SDG.
- Evaluar las diferencias en los parámetros hematológicos: conteo de WBC, PLT, MPV, PCT, NLR y PLR medidos a las 18-22 SDG y a las 26-28 SDG en pacientes con y sin DMG.

## **5. HIPÓTESIS**

Existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en los parámetros hematológicos: conteo de WBC, PLT, MPV, PCT, NLR y PLR medidos a las 18-22 SDG y a las 26-28 SDG en pacientes con y sin DMG.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### ***Diseño del estudio***

Observacional, comparativo.

### ***Ubicación***

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Medicina Materno Fetal y la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS.

### ***Población es estudio***

Mujeres con embarazo único valoradas por primera vez en la preconsulta o en los servicios de admisión continua y medicina materno fetal de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.4, "Luis Castelazo Ayala", IMSS.

### ***Criterios de selección***

#### ***Criterios de inclusión***

- Mujeres con embarazo único que contaron con al menos una BH durante la gestación (incluyendo 18-22 SDG y 26-28 SDG)
  - Sin diagnóstico de diabetes mellitus pregestacional
  - Sin anomalías congénitas fetales identificadas por USG estructural
  - Con CTGO con 75 g
  - Derechohabientes del IMSS

Las mujeres fueron clasificadas en dos grupos (con y sin diagnóstico de DMG) de acuerdo al resultado de la CTGO.

### *Criterios de exclusión*

- Mujeres con embarazo múltiple.
- Mujeres con edad gestacional incierta.
- Mujeres con enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial crónica o enfermedad coronaria).
- Mujeres con enfermedad renal crónica.
- Mujeres con enfermedad inflamatoria crónica conocida (lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, sarcoidosis).
- Mujeres con enfermedad pulmonar.

### *Criterios de eliminación*

- Mujeres que desarrollaron preeclampsia, eclampsia o síndrome de HELLP.
- Mujeres que desarrollaron colestasis.
- Mujeres que desarrollaron trombocitopenia.
- Mujeres que desarrollaron infecciones crónicas o cursaron con infección aguda en las dos semanas previas o subsecuentes a la evaluación de los parámetros hematológicos.
- Mujeres que recibieron antiinflamatorios no esteroideos o esteroideos durante la gestación.

### ***Muestra***

#### *Muestreo*

No probabilístico de casos consecutivos.

#### *Tamaño de la muestra*

Por periodo de estudio.

Se trata de un estudio piloto realizado en el periodo comprendido entre el 1 de enero y 9 de abril de 2018.

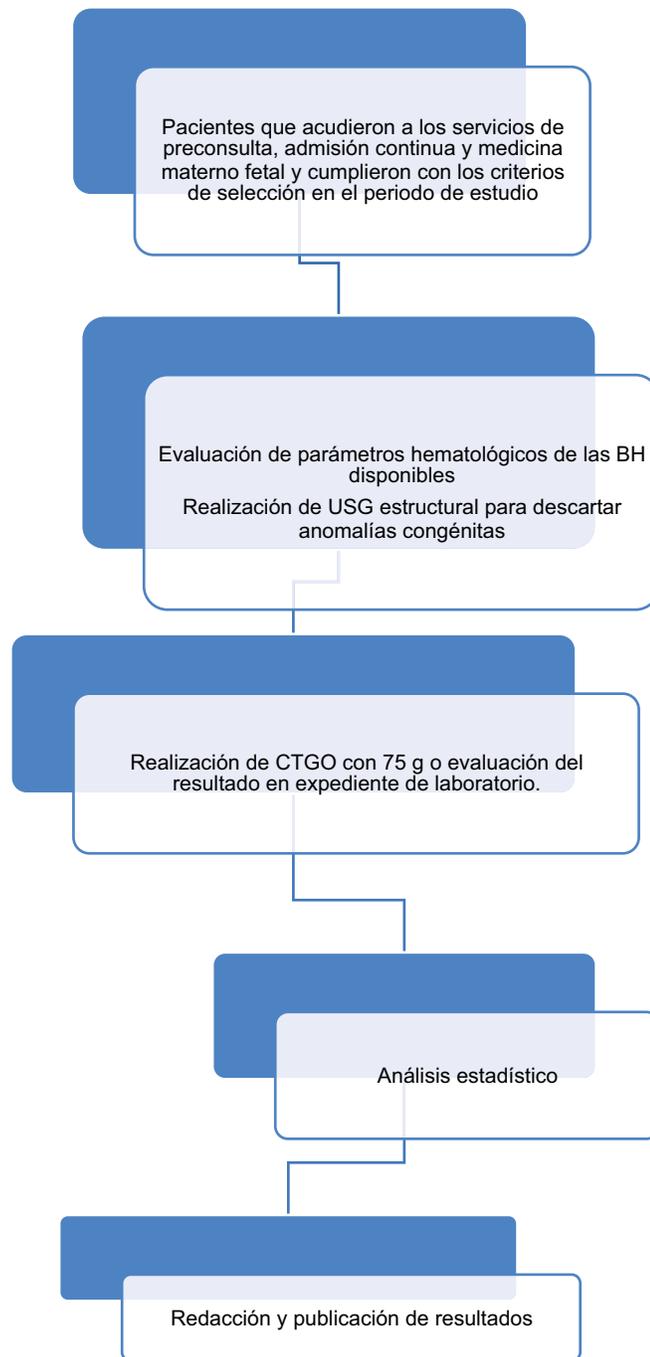
## Definición de variables de estudio

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de medición
<b>Edad materna</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la madre hasta el momento del embarazo, expresado en años.	Cuantitativa continua	Años cumplidos
<b>Peso materno previo a la gestación</b>	Volumen del cuerpo expresado en kilogramos (Kg).	Volumen materno obtenido mediante báscula y expresado en kilogramos previo al embarazo.	Cuantitativa continua	Kilogramos
<b>Peso al momento de la inclusión en el estudio</b>	Volumen del cuerpo expresado en Kg.	Volumen materno obtenido mediante báscula y expresado en Kg al momento de incluir a la paciente en el estudio.	Cuantitativa continua	Kilogramos
<b>Talla</b>	Longitud de la parte superior del cráneo a la planta de los pies.	Longitud materna obtenida mediante estadiómetro y expresado en metros al momento del estudio.	Cuantitativa continua	Metros
<b>Índice de masa corporal (IMC) previo a la gestación</b>	Peso de un individuo expresado en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla expresada en metros.	Relación del peso materno dividido por el cuadrado de la talla previo al embarazo, expresado en Kg/m <sup>2</sup> .	Ordinal	Peso insuficiente: < 18.5 Normopeso: 18.5-24.9 Sobrepeso Grado I: 25-26.9 Sobrepeso Grado II: 27-29.9 Obesidad Tipo I: 30-34.9 Obesidad Tipo II: 35-39.9 Obesidad Tipo III (mórbida): 40-49.9 Obesidad Tipo IV (extrema): > 50
<b>Ganancia ponderal gestacional hasta el momento de la inclusión en el estudio</b>	Ganancia de peso de la mujer resultado del crecimiento del feto, la placenta, líquido amniótico y tejidos maternos.	Diferencia de peso al momento del estudio menos el peso previo al embarazo	Cuantitativa continua	Kilogramos
<b>Gestas</b>	Número de embarazos.	Número de embarazos al momento del estudio	Cuantitativa continua	Número de embarazos
<b>Partos</b>	Finalización de la gestación, en la cual se expulsan al feto, placenta y membranas por vía vaginal.	Numero de fetos expulsados por vía vaginal, previos al estudio	Cuantitativa continua	Número de partos
<b>Cesáreas</b>	Intervención quirúrgica que permite la salida o nacimiento de los productos de la concepción mediante una incisión abdominal.	Número de incisiones abdominales previas en la paciente con el fin de obtener los productos de la gestación	Cuantitativa continua	Número de cesáreas
<b>Abortos</b>	Terminación espontánea o provocada de la gestación, o expulsión del producto de la gestación, antes de la vigésima semana, contando desde el primer día de la última menstruación normal.	Número de pérdidas gestacionales antes de la vigésima semana	Cuantitativa continua	Número de abortos
<b>Fecha de ultima menstruación</b>	Fecha en la cual se presentó el primer día de la última menstruación	Fecha en la cual se presentó el primer día de la última menstruación.	Cualitativa nominal	Día/Mes/Año
<b>Edad gestacional al momento de la inclusión en el estudio</b>	Edad del feto desde el primer día de la última menstruación, establecida en semanas	Semanas transcurridas desde la fecha ultima menstruación hasta el inicio del estudio.	Cuantitativa continua	Semanas
<b>Edad gestacional corregida al momento de la inclusión en el estudio</b>	Corrección del cálculo de la edad gestacional con la edad gestacional estimada a través de un ultrasonido obstétrico realizado en el transcurso del primer trimestre del embarazo	Semanas de edad gestacional al inicio del estudio estimadas a través de un ultrasonido obstétrico realizado en primer trimestre.	Cuantitativa continua	Semanas
<b>Edad gestacional de la biometría hemática (BH)</b>	Edad del feto desde el primer día de la última menstruación, establecida en semanas	Semanas de edad gestacional al inicio del estudio estimadas a través de un ultrasonido obstétrico realizado en primer trimestre hasta la toma de la BH.	Cuantitativa continua	Semanas
<b>Edad gestacional corregida de la biometría hemática (BH)</b>	Edad del feto desde el primer día de la última menstruación, establecida en semanas	Semanas transcurridas desde la fecha ultima menstruación hasta la toma de la BH.	Cuantitativa continua	Semanas

<b>Edad gestacional al momento de realizar la CTGO</b>	Edad del feto desde el primer día de la última menstruación, establecida en semanas	Semanas de gestación transcurridas desde la fecha última menstruación hasta el momento de la CTGO.	Cuantitativa continua	Semanas
<b>Edad gestacional corregida al momento de la CTGO</b>	Corrección del cálculo de la edad gestacional con la edad gestacional estimada a través de un ultrasonido obstétrico realizado en el transcurso del primer trimestre del embarazo	Semanas de edad gestacional al momento de la CTGO estimadas a través de un ultrasonido obstétrico realizado en primer trimestre.	Cuantitativa continua	Semanas
<b>Edad gestacional al finalizar el embarazo</b>	Edad del feto desde el primer día de la última menstruación, establecida en semanas	Semanas de gestación transcurridas desde la fecha última menstruación hasta finalizar el embarazo.	Cuantitativa continua	Semanas
<b>Edad gestacional corregida al finalizar el embarazo</b>	Corrección del cálculo de la edad gestacional con la edad gestacional estimada a través de un ultrasonido obstétrico realizado en el transcurso del primer trimestre del embarazo	Semanas de edad gestacional al finalizar el embarazo estimadas a través de un ultrasonido obstétrico realizado en primer trimestre.	Cuantitativa continua	Semanas
<b>Tabaquismo</b>	Práctica de fumar o consumir tabaco en sus diferentes formas y posibilidades	Práctica de fumar o consumir tabaco previo y/o durante el embarazo.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
<b>Diámetro biparietal</b>	Medición que se efectúa en un plano donde se observan los tálamos, <i>cavum del septum pellucidum</i> y hoz del cerebro. Debe medirse de tabla externa a tabla interna del hueso parietal contralateral	Vista ultrasonográfica axial de la cabeza fetal a través de los tálamos y del <i>cavum del septum pellucidum</i> . Se mide desde la superficie craneal externa más cercana al transductor hasta la superficie craneal interna más alejada del mismo	Cuantitativa continua	Milímetros  Semanas
<b>Circunferencia cefálica</b>	Longitud del perímetro externo del cráneo fetal. Se toma en cortes ecográficos axiales a través de los tálamos y del <i>cavum del septum pellucidum</i>	Longitud del perímetro externo del cráneo fetal. Se toma en cortes ecográficos axiales a través de los tálamos y del <i>cavum del septum pellucidum</i>	Cuantitativa continua	Milímetros  Semanas
<b>Circunferencia abdominal</b>	Longitud del perímetro externo del abdomen fetal, medido en un plano transversal a través del estómago y de la porción intrahepática de la vena umbilical	Longitud del perímetro externo del abdomen fetal, medido en un plano transversal a través del estómago y de la porción intrahepática de la vena umbilical	Cuantitativa continua	Milímetros  Semanas
<b>Longitud femoral</b>	Longitud de la diáfisis osificada del fémur fetal	Longitud de la diáfisis osificada del fémur fetal	Cuantitativa continua	Milímetros  Semanas

<b>Peso estimado fetal</b>	Resultado matemático proveniente de una ecuación de regresión en la cual se incluyen aspectos biométricos fetales obtenidos mediante un ultrasonido obstétrico.	Peso estimado mediante ultrasonido obstétrico que posteriormente se percentilará para los parámetros locales poblacionales a una determinada edad gestacional.	Cuantitativa continua Después se ordinalizará	Gramos 1: < percentil 3 = Restricción de crecimiento intrauterino 2: > percentil 3 y < percentil 10 = Feto pequeño para la edad gestacional 3: > percentil 10 y < percentil 90 = Peso fetal normal 4: > percentil 90 = Feto grande para la edad gestacional 5: > percentil 97 = Macrosomía fetal
<b>Índice de líquido amniótico</b>	Evaluación ultrasonográfica de la cantidad de líquido amniótico mediante la técnica de Phelan.	Cuantificación de la cantidad de líquido amniótico existente mediante un ultrasonido obstétrico, dividiendo el abdomen materno en cuatro cuadrantes trazando una línea imaginaria vertical y otra horizontal a nivel de la cicatriz umbilical. En cada cuadrante se visualiza el sitio en el que se concentra la mayor cantidad de líquido amniótico (bolsillo) y se mide de forma vertical	Cuantitativa continua Después se ordinalizará	Índice numérico en cm  1 = Oligohidramnios grave: < 2 cm 2 = Oligohidramnios: < 5 cm 3 = Limite inferior de la normalidad: 4-8 cm 4 = Normal: 8-18 cm 5 = Limite superior de la normalidad: 19-25 cm 6 = Polihidramnios: > 25 cm 7 = Polihidramnios grave: > 32 cm
<b>Grado de madurez placentaria</b>	Representación ultrasonográfica del proceso de maduración placentaria según Grannum.	Grado 0: placa corial lisa, sustancia placentaria homogénea y placa basal sin ecogenicidades subyacentes Grado I: Placa corial con ligeras ondulaciones, con ecogenicidades lineales, con eje mayor paralelo a la placa corial, y la placa basal permanece sin modificaciones Grado II. Placa corial con ondulaciones más marcadas, con aumento en las ecogenicidades en la sustancia placentaria y ecogenicidades lineales en la placa basal Grado III: Placa corial marcadamente ondulada, ecogenicidades de la sustancia placentaria desde la placa corial hasta la placa basal dividiendo la placenta. Aumento de las ecogenicidades basales tanto en tamaño como en número, así como presencia de calcificaciones.	Ordinal	0 = Grado 0 1 = Grado I 2 = Grado II 3 = Grado III
<b>Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (Au)</b>	Parámetro del flujo sanguíneo de las Au, que es igual a la diferencia entre el pico sistólico y las velocidades diastólicas mínimas, dividida por el flujo medio durante el ciclo cardíaco.	Parámetro de la ecografía Doppler proporcionado automáticamente por el equipo, en relación a las Au izquierda, derecha y promedio de ambas con rangos de referencia según la edad gestacional (evaluado a las 18-22 SDG).	Cuantitativa discreta Después se dicotomizará	Valor numérico aportado por el equipo  1 = Percentil < 95: Normal 2 = Percentil > 95: Anormal
<b>Leucocitos (WBC)</b>	Cantidad de WBC en sangre periférica.	Cantidad de WBC en sangre periférica medido a las 18-22 SDG y a las 26-28 SDG.	Cuantitativa continua	WBC x 10 <sup>9</sup> /μL
<b>Neutrófilos (NEU)</b>	Cantidad de NEU en sangre periférica.	Cantidad de NEU en sangre periférica medido a las 18-22 SDG y a las 26-28 SDG.	Cuantitativa continua	NEU x 10 <sup>9</sup> /μL
<b>Linfocitos (LYM)</b>	Cantidad de LYM en sangre periférica.	Cantidad de LYM en sangre periférica medido a las 18-22 SDG y a las 26-28 SDG.	Cuantitativa continua	LYM x 10 <sup>9</sup> /μL

<b>Plaquetas (PLT)</b>	Cantidad de PLT en sangre periférica.	Cantidad de PLT en sangre periférica medido a las 18-22 SDG y a las 26-28 SDG.	Cuantitativa continua	PLT x 10 <sup>3</sup> /μL
<b>Plaquetócrito (PCT)</b>	Valor que combina el conteo de PLT y el MPV con la fórmula (PLT x MPV/10,000).	Valor que combina el conteo de PLT y el MPV con la fórmula (PLT x MPV/10,000) medido a las 18-22 SDG y a las 26-28 SDG.	Cuantitativa continua	%
<b>Volumen medio plaquetario (MPV)</b>	Medida del tamaño de las PLT.	Medida del tamaño de las PLT evaluada a las 18-22 SDG y a las 26-28 SDG.	Cuantitativa continua	fL
<b>Índice Neutrófilos/Linfocitos (NLR)</b>	Valor absoluto de NEU dividido por el valor absoluto de LYM en sangre periférica.	Valor absoluto de NEU dividido por el valor absoluto de LYM en sangre periférica medido a las 18-22 SDG y a las 26-28 SDG.	Cuantitativa continua	Índice neutrófilos/linfocitos
<b>Índice Plaquetas/Linfocitos (PLR)</b>	Valor absoluto de PLT dividido por el valor absoluto de LYM en sangre periférica.	Valor absoluto de PLT dividido por el valor absoluto de LYM en sangre periférica medido a las 18-22 SDG y a las 26-28 SDG.	Cuantitativa continua	Índice plaquetas/linfocitos
<b>Glucosa plasmática en ayuno</b>	Cantidad de glucosa en sangre periférica, antes de la ingesta de alimentos, tras haber transcurrido 8 h desde la última comida.	Cantidad de glucosa en sangre periférica, antes de la ingesta de alimentos, tras haber transcurrido 8 h desde la última comida.	Cuantitativa continua Después se dicotomizará	mg/dL 0 = normal < 92 mg/dL 1 = alterado ≥ 92 mg/dL
<b>Glucosa plasmática 1 h postcarga oral de 75 g de glucosa</b>	Cantidad de glucosa en sangre periférica, 1 h después de administrar una carga oral de 75 g de glucosa.	Cantidad de glucosa en sangre periférica 1 h después de administrar una carga oral de 75 g de glucosa.	Cuantitativa continua Después se dicotomizará	mg/dL 0 = normal < 180 mg/dL 1 = alterado ≥ 180 mg/dL
<b>Glucosa plasmática 2 h postcarga oral de 75 g de glucosa</b>	Cantidad de glucosa en sangre periférica, 2 h después de administrar una carga oral de 75 g de glucosa.	Cantidad de glucosa en sangre periférica 2 h después de administrar una carga oral de 75 g de glucosa.	Cuantitativa continua Después se dicotomizará	mg/dL 0 = normal < 153 mg/dL 1 = alterado ≥ 153 mg/dL
<b>Diabetes mellitus gestacional</b>	Intolerancia a los carbohidratos que se reconoce por primera vez durante la gestación.	Intolerancia a los carbohidratos que se reconoce por primera vez durante la gestación mediante la realización de CTGO con 75 g de glucosa e interpretada de acuerdo a los criterios diagnósticos de la IADPSG 2017.	Cualitativa dicotómica	0 = CTGO sin alteración 1 = CTGO alterada (valor de glucosa en ayuno, 1 h ó 2 h alterado)
<b>Edad gestacional de realización de la CTGO</b>	Semanas de gestación en las que se realizó la CTGO	Semanas de gestación en las que se realizó la CTGO	Cuantitativa continua	Semanas



**Algoritmo de procedimientos.**

### **Análisis Estadístico**

Se realizó estadística descriptiva con tablas y gráficos de frecuencias para las variables cualitativas, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas.

Se efectuó prueba de  $X^2$  de Pearson para comparar proporciones de las variables cualitativas entre grupos de estudio.

Se efectuó prueba prueba T de Student o prueba U de Mann Whitney para comparar las variables cuantitativas continuas entre grupos de estudio de acuerdo a la distribución de los datos.

### **Procesamiento de datos.**

Se utilizó Software Microsoft Excel 2011 para Mac, Versión 14.7.1 para elaboración de base de datos.

El análisis de datos se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS IBM para Mac, Versión 22.

### **Instrumento de recolección de datos.**

Ver anexo 1.

## 7. ASPECTOS ÉTICOS

1. El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo al de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación está considerado como riesgo mínimo ya que se realizó evaluación ultrasonográfica (procedimiento no invasivo), toma de muestra sanguínea como parte de los procedimientos de rutina en la evaluación clínica de la paciente embarazada y se consultaron registros del expediente clínico y electrónico.
3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
  - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
  - b. Este protocolo se sometió a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3606 del Instituto Mexicano del Seguro Social, y fue registrado con el número R-2017-3603-40.
  - c. Este protocolo se realizó por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
  - d. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas. Todos los autores firmaron una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados de manera que garantizaron reducir al mínimo el impacto del estudio sobre la integridad física y mental y su personalidad.
  - e. La publicación de los resultados de esta investigación se preservó la exactitud de los resultados obtenidos.
  - f. Al tratarse de un estudio con riesgo mínimo, requirió consentimiento informado por escrito (Anexo 2).
4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

## 8. RESULTADOS

Se seleccionó a las pacientes que cumplían con los criterios de selección a partir de la consulta de primera vez del servicio de medicina materno fetal, se les invitó a participar y se les realizó BH, USG obstétrico y CTGO de acuerdo a los lineamientos de la ADA. Por otro lado, también se realizó revisión de los listados del laboratorio clínico que incluían 1587 pacientes en quienes se realizó CTGO a partir del 1 enero al 9 de abril de 2018, posteriormente se revisó el expediente clínico y de laboratorio para seleccionar a las pacientes que contaban con al menos una BH y USG obstétrico durante el embarazo y que cumplieran con los criterios de selección. Se incluyeron en el estudio 295 mujeres embarazadas que contaban con BH, así como CTGO o glicemia en ayuno para efectuar o descartar el diagnóstico de DMG.

Las pacientes fueron clasificadas en dos grupos (con y sin diagnóstico de DMG). Se observó que en 193 mujeres (65.4%) se descartó el diagnóstico de DMG y en 102 mujeres (34.6%) se realizó el diagnóstico de DMG. Algunas de las pacientes contaron con 2 BH durante la gestación, por lo que en el grupo de pacientes sanas se obtuvieron datos a partir de 276 BH y en el grupo de DMG a partir de 148 BH.

En la tabla 1 se muestra la frecuencia de BH obtenidas por edad gestacional y por grupo de estudio.

**Tabla 1. Edad gestacional en la que se realizaron las biometrías hemáticas.**

SDG	Sanas		DMG	
	n	%	n	%
< 18	52	18.8	36	24.3
18.1-22	114	41.3	56	37.8
22.1-25.6	43	15.6	29	19.6
26-28	22	8.0	11	7.4
> 28	45	16.3	16	10.8
<b>Total</b>	<b>276</b>	<b>100.0</b>	<b>148</b>	<b>100.0</b>

SDG: semanas de gestación, DMG: diabetes mellitus gestacional.

Previo al análisis inferencial se realizó prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (cuando la n fue mayor a 50) (Tabla 2) o de Shapiro-Wilk (cuando la n fue menor o igual a 50) (Tabla 3) en cada grupo de estudio para las variables cuantitativas. Las variables que mostraron distribución aproximada a la normal en ambos grupos de estudio se presentan en media y desviación estándar (DE), y fueron analizadas mediante prueba T de Student, mientras que las variables cuya distribución no se aproximó a la normal se presentan en mínimo, mediana y máximo, y fueron analizadas mediante prueba U de Mann-Whitney.

Las variables cualitativas fueron analizadas con prueba  $X^2$  de Pearson o prueba exacta de Fisher (cuando la frecuencia en las celdas fue menor a 5).

**Tabla 2. Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para las variables cuantitativas por grupo de estudio.**

		Sanas			DMG		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
<b>Edad (años)</b>		0.054	193	0.200	0.138	102	0.000
<b>Peso pregestacional (Kg)</b>		0.085	193	0.002	0.118	102	0.001
<b>Talla (m)</b>		0.064	193	0.053	0.091	102	0.036
<b>IMC pregestacional (Kg/m<sup>2</sup>)</b>		0.084	193	0.002	0.064	102	0.200
<b>Peso al momento del estudio (Kg)</b>		0.076	193	0.009	0.084	102	0.072
<b>Edad gestacional al momento del estudio (SDG)</b>		0.091	193	0.001	0.054	102	0.200
<b>Gestas</b>		0.250	193	0.000	0.225	102	0.000
<b>Partos</b>		0.460	193	0.000	0.403	102	0.000
<b>Cesáreas</b>		0.416	193	0.000	0.410	102	0.000
<b>Abortos</b>		0.450	193	0.000	0.382	102	0.000
<b>USG obstétrico</b>	DBP (SDG)	0.107	193	0.000	0.077	102	0.140
	CC (SDG)	0.110	193	0.000	0.083	102	0.077
	CA (SDG)	0.113	193	0.000	0.079	102	0.117
	LF (SDG)	0.118	193	0.000	0.089	102	0.046
	FP (SDG)	0.103	193	0.000	0.074	102	0.192
	PEF (g)	0.222	191	0.000	0.172	101	0.000
	Índice de líquido amniótico (mm)	0.139	191	0.000	0.157	101	0.000
<b>IP de arterias uterinas (cm/s)</b>	Derecha	0.172	57	0.000	NA	NA	NA
	Izquierda	0.150	57	0.003	NA	NA	NA
	Medio	0.184	57	0.000	NA	NA	NA
<b>BH &lt; 18 SDG</b>	WBC x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L	<b>0.114</b>	<b>52</b>	<b>0.089</b>	NA	NA	NA

	RBC x 10 <sup>6</sup> /μL	<b>0.099</b>	<b>52</b>	<b>0.200</b>	NA	NA	NA
	HGB (g/dL)	<b>0.100</b>	<b>52</b>	<b>0.200</b>	NA	NA	NA
	HCT (%)	<b>0.070</b>	<b>52</b>	<b>0.200</b>	NA	NA	NA
	VCM (fL)	0.146	52	0.007	NA	NA	NA
	HCM (pg)	0.185	52	0.000	NA	NA	NA
	CHCM (g/dL)	0.093	52	0.200	NA	NA	NA
	RDW (%)	0.182	52	0.000	NA	NA	NA
	NEU x 10 <sup>3</sup> /μL	<b>0.094</b>	<b>52</b>	<b>0.200</b>	NA	NA	NA
	LYM x 10 <sup>3</sup> /μL	0.092	52	0.200	NA	NA	NA
	PLT x 10 <sup>3</sup> /μL	<b>0.082</b>	<b>52</b>	<b>0.200</b>	NA	NA	NA
	PCT (%)	<b>0.068</b>	<b>52</b>	<b>0.200</b>	NA	NA	NA
	MPV (fL)	0.088	52	0.200	NA	NA	NA
	NLR	0.214	52	0.000	NA	NA	NA
	PLR	0.133	52	0.022	NA	NA	NA
<b>BH 18.1 - 22 SDG</b>	WBC x 10 <sup>3</sup> /μL	0.063	114	0.200	0.120	56	0.043
	RBC x 10 <sup>6</sup> /μL	0.091	114	0.020	0.076	56	0.200
	HGB (g/dL)	<b>0.066</b>	<b>114</b>	<b>0.200</b>	<b>0.079</b>	<b>56</b>	<b>0.200</b>
	HCT (%)	0.081	114	0.064	0.110	56	0.091
	VCM (fL)	0.138	114	0.000	0.082	56	0.200
	HCM (pg)	0.137	114	0.000	0.074	56	0.200
	CHCM (g/dL)	0.11	114	0.002	0.104	56	0.200
	RDW (%)	0.159	114	0.000	0.372	56	0.000
	NEU x 10 <sup>3</sup> /μL	0.102	114	0.006	0.113	56	0.073
	LYM x 10 <sup>3</sup> /μL	0.084	114	0.046	0.102	56	0.200
	PLT x 10 <sup>3</sup> /μL	0.078	114	0.088	0.096	56	0.200
	PCT (%)	<b>0.055</b>	<b>114</b>	<b>0.200</b>	<b>0.085</b>	<b>56</b>	<b>0.200</b>
	MPV (fL)	<b>0.063</b>	<b>114</b>	<b>0.200</b>	<b>0.084</b>	<b>56</b>	<b>0.200</b>
	NLR	0.144	114	0.000	0.229	56	0.000
	PLR	0.136	114	0.000	0.114	56	0.069
	<b>Edad gestacional de realización de CTGO (SDG)</b>	0.067	190	0.038	0.069	102	0.200
	<b>Glucemia en ayuno (mg)</b>	0.090	193	0.001	0.199	102	0.000
	<b>Glucemia 60 minutos (mg)</b>	<b>0.037</b>	<b>184</b>	<b>0.200</b>	<b>0.072</b>	<b>98</b>	<b>0.200</b>
	<b>Glucemia 120 minutos (mg)</b>	0.042	184	0.200	0.091	98	0.045

DMG: diabetes mellitus gestacional, Kg: kilogramos, m: metro, SDG: semanas de gestación, DBP: diámetro biparietal, CC: circunferencia cefálica, CA: circunferencia abdominal, LF: longitud del fémur, FP: fetometría promedio, PEF: peso estimado fetal, g: gramos, mm: milímetros, IP: índice de pulsatilidad, cm: centímetros, s: segundos, BH: biometría hemática, WBC: leucocitos, RBC: eritrocitos, HGB: hemoglobina, μL: microlitro, dL: decilitro, HCT: hematocrito, VCM: volumen corpuscular medio, fL: femtolitro, HCM: hemoglobina corpuscular media, pg: picogram, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media, RDW: ancho de distribución eritrocitaria, NEU: neutrófilos, LYM: linfocitos, PLT: plaquetas, PCT: plaquetócrito, MPV: volumen plaquetario medio, NLR: índice de neutrófilos/linfocitos, PLR: índice de plaquetas/linfocitos, CTGO: curva de tolerancia a la glucosa oral, mg: miligramos.

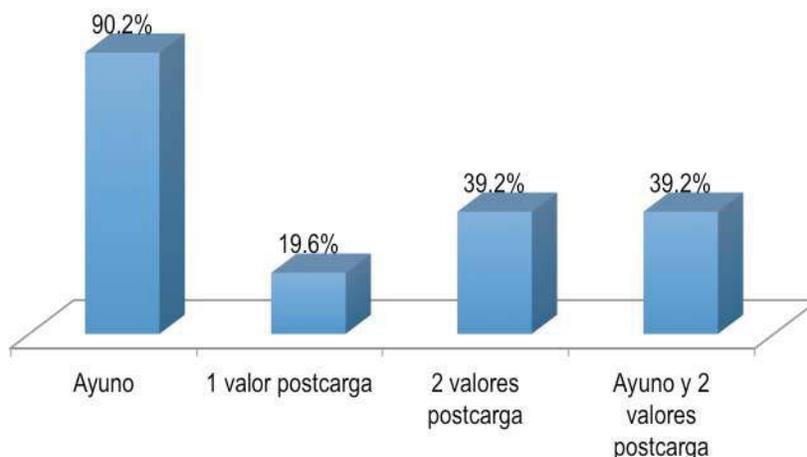
Tabla 3. Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para las variables cuantitativas por grupo de estudio.

		Sanas			DMG		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
IP de arterias uterinas (cm/s)	Derecha	NA	NA	NA	0.805	27	0.000
	Izquierda	NA	NA	NA	0.910	27	0.023
	Medio	NA	NA	NA	0.901	27	0.014
BH < 18 SDG	WBC x 10 <sup>3</sup> /μL	NA	NA	NA	<b>0.983</b>	<b>36</b>	<b>0.835</b>
	RBC x 10 <sup>6</sup> /μL	NA	NA	NA	<b>0.945</b>	<b>36</b>	<b>0.075</b>
	HGB (g/dL)	NA	NA	NA	<b>0.966</b>	<b>36</b>	<b>0.336</b>
	HCT (%)	NA	NA	NA	<b>0.977</b>	<b>36</b>	<b>0.647</b>
	VCM (fL)	NA	NA	NA	0.954	36	0.142
	HCM (pg)	NA	NA	NA	0.899	36	0.003
	CHCM (g/dL)	NA	NA	NA	0.806	36	0.000
	RDW (%)	NA	NA	NA	0.583	36	0.000
	NEU x 10 <sup>3</sup> /μL	NA	NA	NA	<b>0.979</b>	<b>36</b>	<b>0.697</b>
	LYM x 10 <sup>3</sup> /μL	NA	NA	NA	0.924	36	0.017
	PLT x 10 <sup>3</sup> /μL	NA	NA	NA	<b>0.967</b>	<b>36</b>	<b>0.357</b>
	PCT (%)	NA	NA	NA	<b>0.957</b>	<b>36</b>	<b>0.176</b>
	MPV (fL)	NA	NA	NA	0.949	36	0.095
	NLR	NA	NA	NA	0.910	36	0.006
	PLR	NA	NA	NA	0.915	36	0.009
BH 22.1 - 25.6 SDG	WBC x 10 <sup>3</sup> /μL	<b>0.977</b>	<b>43</b>	<b>0.535</b>	<b>0.938</b>	<b>29</b>	<b>0.087</b>
	RBC x 10 <sup>6</sup> /μL	<b>0.974</b>	<b>43</b>	<b>0.437</b>	<b>0.96</b>	<b>29</b>	<b>0.336</b>
	HGB (g/dL)	<b>0.991</b>	<b>43</b>	<b>0.983</b>	<b>0.954</b>	<b>29</b>	<b>0.235</b>
	HCT (%)	<b>0.983</b>	<b>43</b>	<b>0.766</b>	<b>0.956</b>	<b>29</b>	<b>0.254</b>
	VCM (fL)	<b>0.981</b>	<b>43</b>	<b>0.703</b>	<b>0.983</b>	<b>29</b>	<b>0.914</b>
	HCM (pg)	<b>0.974</b>	<b>43</b>	<b>0.433</b>	<b>0.977</b>	<b>29</b>	<b>0.754</b>
	CHCM (g/dL)	<b>0.939</b>	<b>43</b>	<b>0.023</b>	<b>0.958</b>	<b>29</b>	<b>0.293</b>
	RDW (%)	0.748	43	0.000	0.681	29	0.000
	NEU x 10 <sup>3</sup> /μL	<b>0.950</b>	<b>43</b>	<b>0.058</b>	<b>0.982</b>	<b>29</b>	<b>0.893</b>
	LYM x 10 <sup>3</sup> /μL	0.976	43	0.496	0.897	29	0.008
	PLT x 10 <sup>3</sup> /μL	<b>0.979</b>	<b>43</b>	<b>0.611</b>	<b>0.958</b>	<b>29</b>	<b>0.299</b>
	PCT (%)	<b>0.968</b>	<b>43</b>	<b>0.278</b>	<b>0.943</b>	<b>29</b>	<b>0.117</b>
	MPV (fL)	<b>0.965</b>	<b>43</b>	<b>0.212</b>	<b>0.942</b>	<b>29</b>	<b>0.113</b>
	NLR	0.772	43	0.000	0.972	29	0.603
	PLR	<b>0.949</b>	<b>43</b>	<b>0.054</b>	<b>0.95</b>	<b>29</b>	<b>0.187</b>
BH 26 - 28 SDG	WBC x 10 <sup>3</sup> /μL	<b>0.972</b>	<b>22</b>	<b>0.759</b>	<b>0.967</b>	<b>11</b>	<b>0.852</b>
	RBC x 10 <sup>6</sup> /μL	0.92	22	0.074	0.829	11	0.022
	<b>HGB (g/dL)</b>	<b>0.925</b>	<b>22</b>	<b>0.098</b>	<b>0.953</b>	<b>11</b>	<b>0.680</b>
	HCT (%)	0.911	22	0.049	0.927	11	0.378
	VCM (fL)	0.882	22	0.013	0.973	11	0.912

	HCM (pg)	0.866	22	0.007	0.968	11	0.868
	CHCM (g/dL)	<b>0.966</b>	<b>22</b>	<b>0.621</b>	<b>0.891</b>	<b>11</b>	<b>0.143</b>
	RDW (%)	0.687	22	0.000	0.915	11	0.277
	NEU x 10 <sup>3</sup> /μL	<b>0.968</b>	<b>22</b>	<b>0.668</b>	<b>0.944</b>	<b>11</b>	<b>0.571</b>
	LYM x 10 <sup>3</sup> /μL	0.944	22	0.236	0.505	11	0.000
	PLT x 10 <sup>3</sup> /μL	<b>0.953</b>	<b>22</b>	<b>0.365</b>	<b>0.958</b>	<b>11</b>	<b>0.741</b>
	PCT (%)	<b>0.969</b>	<b>22</b>	<b>0.682</b>	<b>0.97</b>	<b>11</b>	<b>0.882</b>
	MPV (fL)	<b>0.971</b>	<b>22</b>	<b>0.730</b>	<b>0.888</b>	<b>11</b>	<b>0.132</b>
	NLR	<b>0.931</b>	<b>22</b>	<b>0.126</b>	<b>0.975</b>	<b>11</b>	<b>0.933</b>
	PLR	0.936	22	0.161	0.854	11	0.048
<b>BH &gt; 28 SDG</b>	WBC x 10 <sup>3</sup> /μL	<b>0.980</b>	<b>45</b>	<b>0.630</b>	<b>0.920</b>	<b>16</b>	<b>0.171</b>
	RBC x 10 <sup>6</sup> /μL	<b>0.978</b>	<b>45</b>	<b>0.543</b>	<b>0.935</b>	<b>16</b>	<b>0.292</b>
	HGB (g/dL)	<b>0.967</b>	<b>45</b>	<b>0.219</b>	<b>0.917</b>	<b>16</b>	<b>0.151</b>
	HCT (%)	<b>0.979</b>	<b>45</b>	<b>0.590</b>	<b>0.919</b>	<b>16</b>	<b>0.165</b>
	VCM (fL)	0.938	45	0.018	0.928	16	0.228
	HCM (pg)	0.948	45	0.043	0.874	16	0.031
	CHCM (g/dL)	0.914	45	0.003	0.599	16	0.000
	RDW (%)	0.876	45	0.000	0.906	16	0.099
	<b>NEU x 10<sup>3</sup>/μL</b>	<b>0.979</b>	<b>45</b>	<b>0.585</b>	<b>0.896</b>	<b>16</b>	<b>0.070</b>
	<b>LYM x 10<sup>3</sup>/μL</b>	<b>0.977</b>	<b>45</b>	<b>0.486</b>	<b>0.978</b>	<b>16</b>	<b>0.949</b>
	<b>PLT x 10<sup>3</sup>/μL</b>	<b>0.969</b>	<b>45</b>	<b>0.276</b>	<b>0.966</b>	<b>16</b>	<b>0.773</b>
	<b>PCT (%)</b>	<b>0.955</b>	<b>45</b>	<b>0.082</b>	<b>0.963</b>	<b>16</b>	<b>0.722</b>
	<b>MPV (fL)</b>	<b>0.968</b>	<b>45</b>	<b>0.236</b>	<b>0.957</b>	<b>16</b>	<b>0.605</b>
	NLR	0.895	45	0.001	0.866	16	0.023
	PLR	0.913	45	0.002	0.947	16	0.442

DMG: diabetes mellitus gestacional, Kg: kilogramos, m: metro, SDG: semanas de gestación, IP: índice de pulsatilidad, cm: centímetros, s: segundos, BH: biometría hemática, WBC: leucocitos, RBC: eritrocitos, HGB: hemoglobina, g: gramos, μL: microlitro, dL: decilitro, HCT: hematócrito, VCM: volumen corpuscular medio, fL: femtolitro, HCM: hemoglobina corpuscular media, pg: picogramo, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media, RDW: ancho de distribución eritrocitaria, NEU: neutrófilos, LYM: linfocitos, PLT: plaquetas, PCT: plaquetócrito, MPV: volumen plaquetario medio, NLR: índice de neutrófilos/linfocitos, PLR: índice de plaquetas/linfocitos, CTGO: curva de tolerancia a la glucosa oral, mg: miligramos.

Ninguna de las pacientes reportó antecedente de tabaquismo. El número de valores de la CTGO con 75 g de glucosa que se observaron alterados en las pacientes en quienes se efectuó el diagnóstico de DMG se muestran en la figura 1.



**Figura 1. Número de valores de glucemia alterados en las pacientes con DMG.**

La edad gestacional promedio en la que se efectuó la CTGO, así como los valores de glucosa en ayuno, glucosa 1 h y 2 h después de administrar carga oral de glucosa de 75 g se muestran en la tabla 4 y 5. Los niveles de glucemia en ayuno, 1 h y 2 h después de la administración de una carga de glucosa oral fueron significativamente mayores ( $p = 0.000$ ) en el grupo de pacientes con DMG.

**Tabla 4. Edad gestacional de la realización de CTGO, valor de glucemia en ayuno y 120 minutos después de carga de glucosa oral.**

	Sanas			DMG			p
	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	
<b>Edad gestacional de realización de CTGO (SDG)</b>	16.5	26.2	39.4	14.4	25.8	36.5	0.171
<b>Glucemia en ayuno (mg/dL)</b>	66	85	105	83	97	167	<b>0.000</b>
<b>Glucemia 120 minutos (mg/dL)</b>	56	105	150	72	117	197	<b>0.000</b>

CTGO: curva de tolerancia a la glucosa oral, DMG: diabetes mellitus gestacional, SDG: semanas de gestación, mg: miligramos, dL: decilitro.

**Tabla 5. Valor de glucemia a los 60 minutos después de carga de glucosa oral.**

	Sanas		DMG		p
	Media	DE	Media	DE	
<b>Glucemia 60 minutos (mg/dL)</b>	113	25	131	29	<b>0.000</b>

DMG: diabetes mellitus gestacional, mg: miligramos, dL: decilitro, DE: desviación estándar.

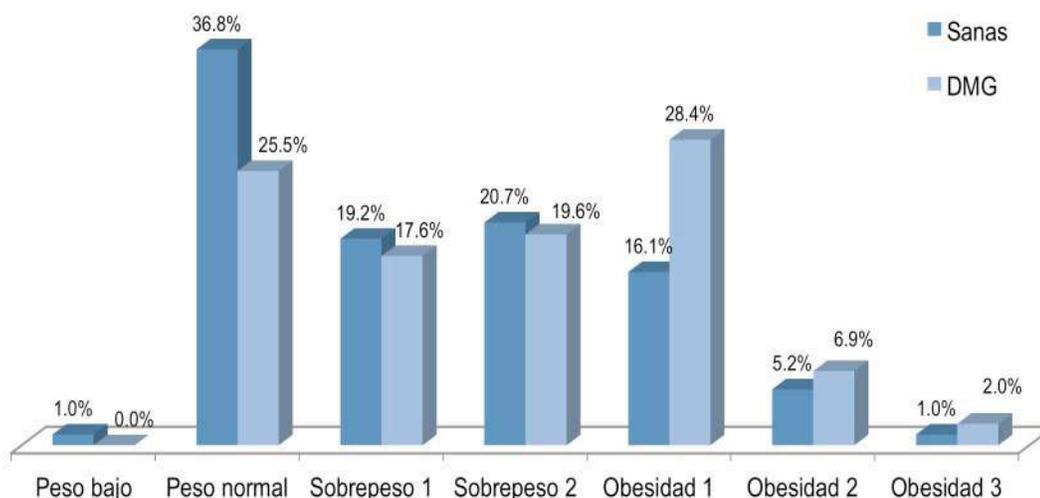
Las variables descriptoras y antecedentes gineco obstétricos se muestran en la tabla 6. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el IMC pregestacional ( $p = 0.011$ ) y peso al momento del estudio ( $p = 0.023$ ), los cuales fueron mayores en el grupo de pacientes con DMG.

**Tabla 6. Variables descriptoras y antecedentes gineco obstétricos por grupo de estudio.**

	DMG						p
	No			Si			
	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	
<b>Edad (años)</b>	16	30	44	19	31	43	0.432
<b>Peso pregestacional (Kg)</b>	41.7	67	107	46.4	70	116	0.079
<b>Talla (m)</b>	1.41	1.59	1.78	1.48	1.57	1.73	0.199
<b>IMC pregestacional (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	15.9	26.1	46.9	19.5	27.85	42.6	<b>0.011</b>
<b>Peso al momento del estudio (Kg)</b>	44	70	109	47	73	122	<b>0.023</b>
<b>Edad gestacional al momento del estudio (SDG)</b>	8.6	23.1	40	8.1	25.2	41	0.295
<b>Gestas</b>	1	2	7	1	2	7	0.303
<b>Partos</b>	0	0	3	0	0	4	0.222
<b>Cesáreas</b>	0	0	2	0	0	3	0.404
<b>Abortos</b>	0	0	4	0	0	3	0.101

DMG: diabetes mellitus gestacional, Kg: kilogramo, m: metro, IMC: índice de masa corporal, SDG: semanas de gestación.

La frecuencia de cada categoría de clasificación del IMC pregestacional según la OMS por grupo de estudio se muestra en la figura 2. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p = 0.134$ ).



**Figura 2. Clasificación del IMC pregestacional por grupo de estudio.**

En la figura 3 se muestra el peso observado y el peso esperado de acuerdo a las recomendaciones del Instituto de Medicina según clasificación del IMC pregestacional.

Al realizar prueba de rangos con signo de Wilcoxon se observó un peso menor al mínimo esperado y por lo tanto menor al medio y máximo esperados ( $p = 0.000$ ) en el grupo de mujeres sin DMG, mientras que en el grupo de mujeres con DMG no se observaron diferencias significativas entre el peso observado y el mínimo esperado ( $p = 0.881$ ), pero si con el medio ( $p = 0.000$ ) y máximo esperado ( $p = 0.000$ ) (Tabla 7).

Por otro lado, al comparar los dos grupos de pacientes se observaron diferencias significativas en el peso observado al momento del estudio ( $p = 0.023$ ) y ganancia ponderal ( $p = 0.022$ ) siendo mayores en el grupo de pacientes con DMG (Tabla 7).

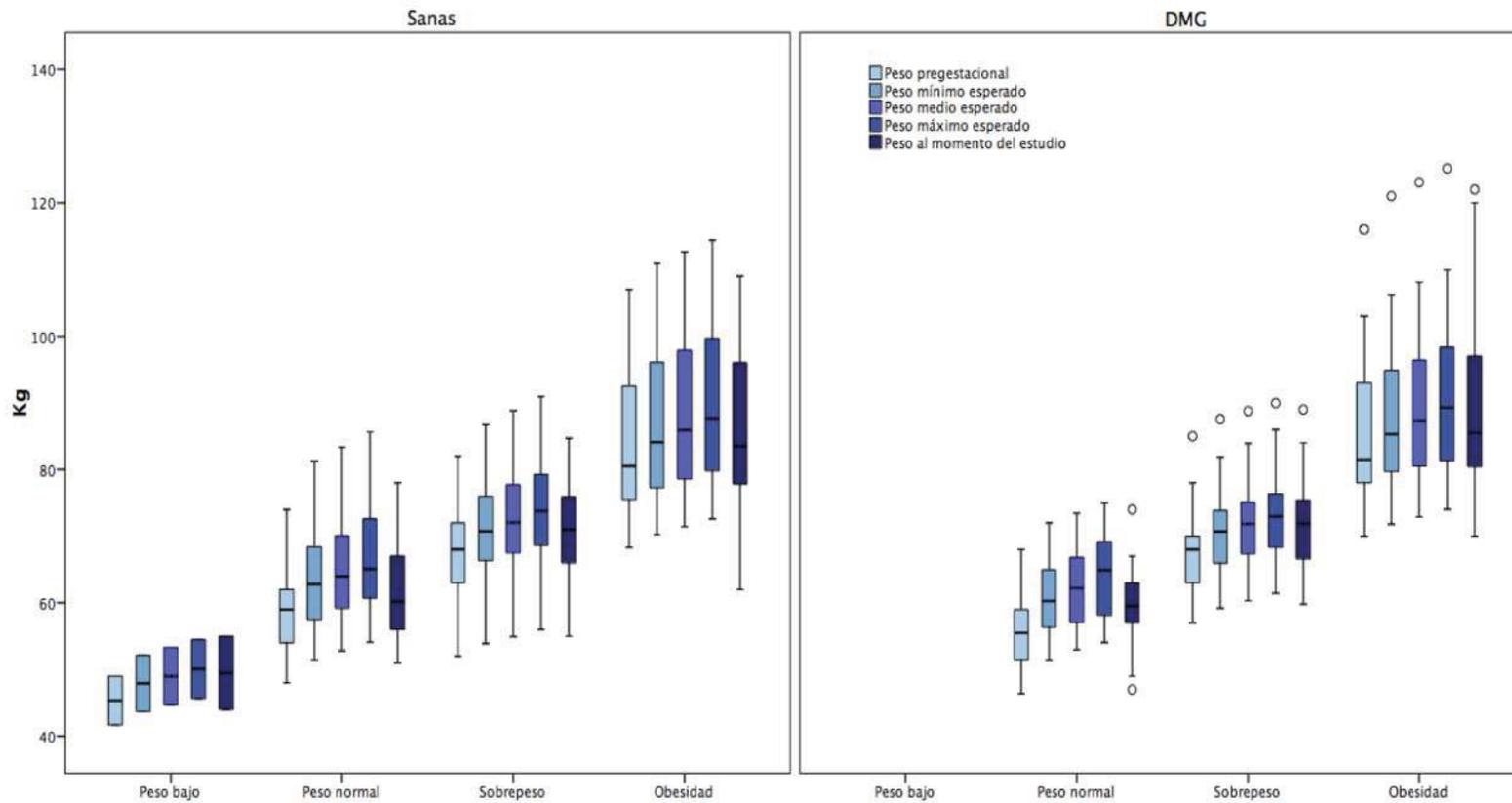


Figura 3. Peso observado y peso esperado de acuerdo a las recomendaciones del Instituto de Medicina.

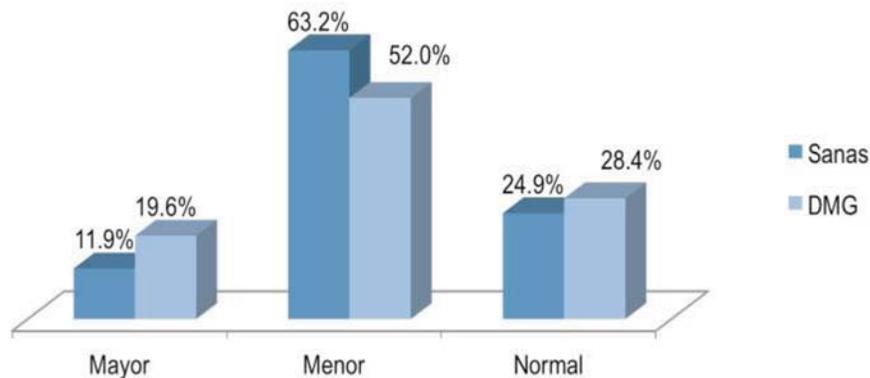
DMG: diabetes mellitus gestacional.

**Tabla 7. Peso y ganancia ponderal materna por grupo de estudio.**

	Sanas			DMG			p
	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	
<b>Peso pregestacional (Kg)</b>	41.7	67	107	46.4	70	116	0.079
<b>Peso al momento del estudio (Kg)</b>	44	70 <sup>a,b,c</sup>	109	47	73 <sup>d,e</sup>	122	<b>0.023</b>
<b>Ganancia ponderal (Kg)</b>	-10	3	14	-10	3	21	<b>0.022</b>
<b>Peso mínimo esperado (Kg)</b>	43.7	70.75 <sup>a</sup>	110.9	51.45	72.08	121.01	0.096
<b>Peso medio esperado (Kg)</b>	44.68	72.05 <sup>b</sup>	112.65	52.97	73.36 <sup>d</sup>	123.08	0.096
<b>Peso máximo esperado (Kg)</b>	45.67	73.76 <sup>c</sup>	114.4	54.05	74.74 <sup>e</sup>	125.16	0.109

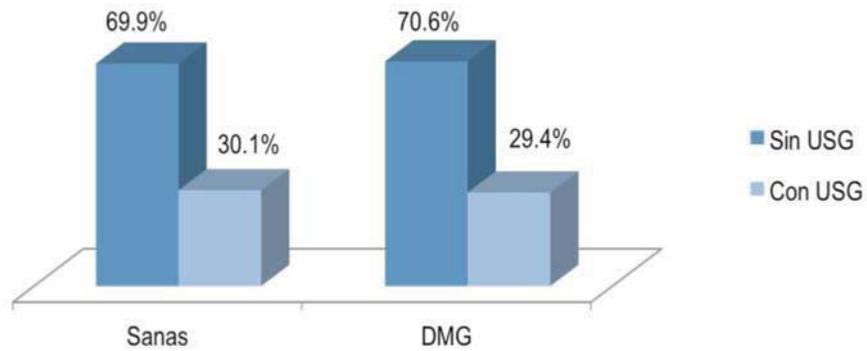
DMG: diabetes mellitus gestacional, Kg: kilogramo.  
 Los superíndices muestran diferencias significativas (p = 0.000)

De acuerdo a la ganancia ponderal esperada según la edad gestacional al momento de la inclusión en el estudio, en la figura 4 se muestra el porcentaje de pacientes que se observaron con un peso menor, igual o mayor al esperado por grupo de estudio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (p = 0.082), aún cuando se observó una tendencia a ganar mayor peso en el grupo de mujeres con DMG.



**Figura 4. Peso esperado vs. observado por grupo de estudio.**

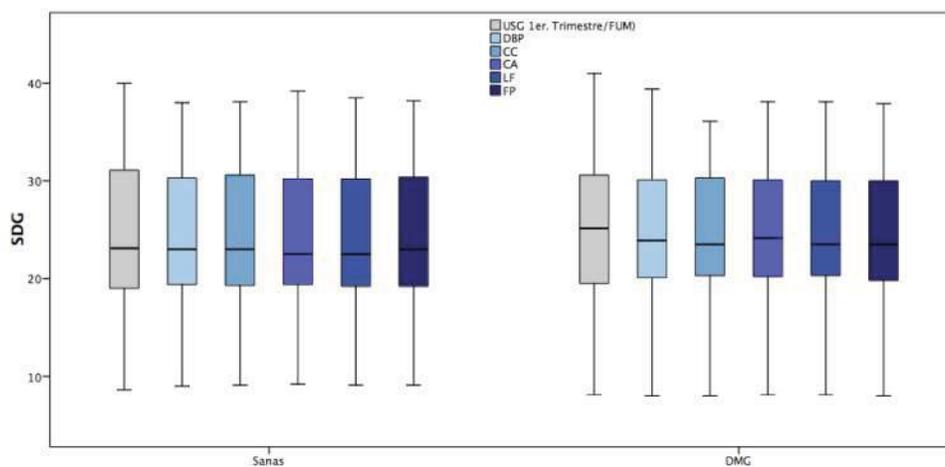
Respecto a las evaluaciones USG, en la figura 5 se muestra la frecuencia de pacientes que contaban con USG de primer trimestre para determinar la edad gestacional. En las pacientes que no contaban con USG de primer trimestre, la edad gestacional se determinó mediante fecha de última menstruación.



**Figura 5. Frecuencia de USG de primer trimestre para determinar edad gestacional.**

USG: ultrasonido, DMG: diabetes mellitus gestacional.

En la figura 6 se muestra la edad gestacional por USG de 1er. trimestre o FUM, así como el reporte de la fetometría (SDG).



**Figura 6. Fetometría.**

USG: ultrasonido, FUM: fecha de última menstruación, DBP: diámetro biparietal, CC: circunferencia cefálica, CA: circunferencia abdominal, LF: longitud de fémur, FP: fetometría promedio, SDG: semanas de gestación, DMG: diabetes mellitus gestacional, SDG: semanas de gestación.

Los hallazgos del USG obstétrico por grupo de estudio se muestran en la tabla 8. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

**Tabla 8. Hallazgos del USG obstétrico.**

	Sanas (n = 193)			DMG (n = 102)			p
	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	
<b>DBP (SDG)</b>	9	23	38	8	23.9	39.4	0.483
<b>CC (SDG)</b>	9.1	23	38.1	8	23.5	36.1	0.450
<b>CA (SDG)</b>	9.2	22.5	39.2	8.1	24.2	38.1	0.385
<b>LF (SDG)</b>	9.1	22.5	38.5	8.1	23.5	38.1	0.418
<b>FP (SDG)</b>	9.1	23	38.2	8	23.5	37.9	0.509
	<b>n = 191</b>			<b>n = 101</b>			
<b>PFE (g)</b>	25	40	76	20	40	78	0.483
<b>ILA (cm)</b>	0	1	3	0	1	3	0.508
<b>Grado de la placenta</b>	0	1	3	0	1	3	0.797
	<b>n = 57</b>			<b>n = 27</b>			
<b>IP Uterina derecha (cm/s)</b>	0.41	0.76	2.5	0.48	0.8	2.46	0.454
<b>IP Uterina izquierda (cm/s)</b>	0.53	0.94	2.4	0.15	0.76	1.98	0.348
<b>IP medio de uterinas (cm/s)</b>	0.5	0.83	2.4	0.55	0.81	1.76	0.939

USG: ultrasonido, DMG: diabetes mellitus gestacional, SDG: semanas de gestación, DBP: diámetro biparietal, CC: circunferencia cefálica, CA: circunferencia abdominal, LF: longitud del fémur, FP: fetometría promedio, PFE: peso estimado fetal, g: gramos, ILA: índice de líquido amniótico, cm: centímetros, IP: índice de pulsatilidad, cm: centímetros, s: segundo.

Se realizó la comparación de la totalidad de los valores hematológicos en pacientes sanas vs pacientes con DMG independientemente de la edad gestacional (Tabla 9 y 10). Se observaron diferencias significativas en los LYM, siendo mayor en las pacientes con DMG.

**Tabla 9. Valores de la BH con distribución no aproximada a la normal en pacientes sanas vs con DMG.**

	Sanas (n = 276)			DMG (n = 148)			p
	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	
<b>WBC x 10<sup>3</sup>/μL</b>	4.7	9.2	15.2	6.2	9.2	15.3	0.774
<b>RBC x 10<sup>6</sup>/μL</b>	3.2	4.2	5.7	3.3	4.3	5.2	0.134
<b>VCM (fL)</b>	62.1	91.2	107	76.4	91	102	0.917
<b>HCM (pg)</b>	20	31.2	36.8	22.7	31.2	34.8	0.810
<b>CHCM (g/dL)</b>	30.7	33.9	39.4	22.6	33.9	36	0.868
<b>RDW (%)</b>	8.6	13.4	22.6	10.8	13.2	45	0.107
<b>NEU x 10<sup>3</sup>/μL</b>	2.3	6.2	12	3.8	6.2	12.9	0.777
<b>LYM x 10<sup>3</sup>/μL</b>	0.9	2	3.5	0.7	2.1	4.4	<b>0.034</b>
<b>PCT (%)</b>	11	26	44	14	27	42	0.346
<b>MPV (fL)</b>	7.2	10.5	14.5	7.5	10.5	13.9	0.398
<b>NLR</b>	1.26	3.19	11.26	1.02	3.06	19.85	0.188
<b>PLR</b>	51.99	123.56	310.68	34.55	120	346.15	0.115

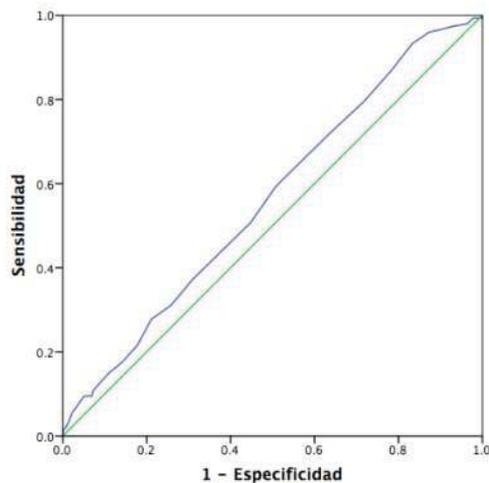
BH: biometría hemática, DMG: diabetes mellitus gestacional, WBC: leucocitos, μL: microlitro, RBC: eritrocitos, HGB: hemoglobina, g: gramos, dL: decilitro, VCM: volumen corpuscular medio, fL: femtolitro, HCM: hemoglobina corpuscular media, pg: picogrammo, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media, RDW: ancho de distribución eritrocitaria, NEU: neutrófilos, LYM: linfocitos, PLT: plaquetas, MPV: volumen plaquetario medio, NLR: índice de neutrófilos/linfocitos, PLR: índice de plaquetas/linfocitos

**Tabla 10. Valores de la BH con distribución aproximada a la normal en pacientes sanas vs con DMG.**

	Sanas (n = 276)		DMG (n = 148)		p
	Media	DE	Media	DE	
<b>HCT (%)</b>	38.2	3	38.9	2.8	0.016
<b>HGB</b>	13.0	1.1	13.2	1.0	0.065
<b>PLT x 10<sup>3</sup>/μL</b>	251.9	57.9	251.7	50	0.969

BH: biometría hemática, DMG: diabetes mellitus gestacional, DE: desviación estándar, HCT: hematócrito, HGB: hemoglobina, PLT: plaquetas, μL: microlitro.

Se realizó análisis de curvas ROC para identificar el punto de corte del conteo leucocitario independientemente de la edad gestacional que permitiera discriminar entre pacientes con y sin DMG. En la figura 7 se muestra la curva (área bajo la curva de 0.562) y el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad identificado.

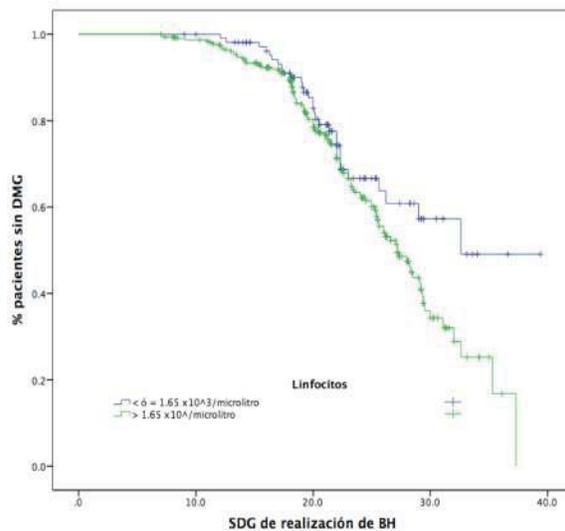


Coordenadas de la curva		
Variables resultado de contraste: LYM x 10 <sup>3</sup> /μL		
Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
1.65	0.797	0.720
1.75	0.723	0.640

**Figura 7. Curva ROC del LYM independiente de edad gestacional.**

LYM: linfocitos, μL: microlitro.

Se realizó análisis de Kaplan Meier para comparar la proporción de pacientes con LYM por arriba y por abajo del punto de corte de  $1.65 \times 10^3 / \mu\text{L}$  que fueron diagnosticadas con DMG en función de las semanas en las que se realizó la BH (Figura 8). Se observó que la proporción de pacientes con valores por abajo del punto de corte de los LYM fue significativamente menor que la proporción de pacientes con valores por arriba del punto de corte que desarrollaron DMG ( $p = 0.049$ ) y que las diferencias se hicieron evidentes a partir de las 22 SDG con un incremento gradual conforme aumentó la edad gestacional.



**Figura 8. Método de Kaplan Meier con punto de corte para linfocitos de  $1.65 \times 10^3/\mu\text{L}$ .**

SDG: semanas de gestación, BH: biometría hemática, DMG: diabetes mellitus gestacional.

Posteriormente las pacientes fueron clasificadas en función de la edad gestacional en que se realizaron las BH y si estas edades correspondían con las que usualmente son tomadas en cuenta para acudir a valoraciones de control prenatal o USG en nuestra unidad. Se obtuvieron 5 subgrupos:

- 1) **< 18 SDG:** edad gestacional en la que acuden las pacientes por primera vez a la UMAE HGO4 procedentes de sus Unidades de Medicina Familiar u Hospitales Generales de Zona.
- 2) **18-22 SDG:** edad gestacional en la que acuden las pacientes a la realización de USG obstétrico y/o USG estructural en la UMAE HGO4.
- 3) **22.1-25.6 SDG:** edad gestacional en la que acuden las pacientes a control prenatal con resultados de USG obstétrico y/o estructural, y en la que se efectúa la solicitud de CTGO.
- 4) **26-28 SDG:** edad gestacional en la que acuden las pacientes a realización de CTGO.

**5) > 28 SDG:** edad gestacional en la que acuden las pacientes a control prenatal con resultados de CTGO.

Respecto a los valores de las BH, en las tablas 11 y 12 se muestran los resultados de aquellas que fueron obtenidas en < 18 SDG. No se observaron diferencias significativas entre los grupos.

**Tabla 11. Valores de la BH < 18 SDG con distribución no aproximada a la normal.**

	Sanas (n = 52)			DMG (n = 36)			p
	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	
VCM (fL)	63.1	88.4	98.1	76.4	89.5	97.8	0.481
HCM (pg)	20	30	34.2	22.7	30.9	33.6	0.080
CHCM (g/dL)	31.2	34	36	28	34.2	36	0.118
RDW (%)	8.6	13.2	20.1	11.6	13.2	25.6	0.728
LYM x 10 <sup>3</sup> /μL	0.9	2	3.4	1.1	2	4.4	0.932
MPV (fL)	7.4	10.4	12.4	7.8	10.4	13.4	0.502
NLR	1.26	2.76	11.26	1.34	2.99	7.35	0.919
PLR	52.4	125.47	310.68	34.55	121.77	253.79	0.712

BH: biometría hemática, SDG: semanas de gestación, DMG: diabetes mellitus gestacional, HGB: hemoglobina, g: gramos, μL: microlitro, dL: decilitro, HCT: hematocrito, VCM: volumen corpuscular medio, fL: femtolitro, HCM: hemoglobina corpuscular media, pg: picogram, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media, RDW: ancho de distribución eritrocitaria, NEU: neutrófilos, LYM: linfocitos, PLT: plaquetas, PCT: plaquetócrito, MPV: volumen plaquetario medio, NLR: índice de neutrófilos/linfocitos, PLR: índice de plaquetas/linfocitos.

**Tabla 12. Valores de la BH < 18 SDG con distribución aproximada a la normal.**

	Sanas (n=52)		DMG (n=36)		p
	Media	DE	Media	DE	
WBC x 10 <sup>3</sup> /μL	9.2	1.9	8.8	1.3	0.260
RBC x 10 <sup>6</sup> /μL	4.5	0.4	4.5	0.3	0.657
HGB (g/dL)	13.3	1.1	13.6	1	0.227
HCT (%)	39.2	3	39.7	2.6	0.380
NEU x 10 <sup>3</sup> /μL	6.1	1.9	6	1.1	0.687
PLT x 10 <sup>3</sup> /μL	266.8	61.4	257.3	55.1	0.459
PCT (%)	27	6	27	5	0.837

BH: biometría hemática, SDG: semanas de gestación, DMG: diabetes mellitus gestacional, DE: desviación estándar, HGB: hemoglobina, g: gramo, dL: decilitro, WBC: leucocitos, RBC: eritrocitos, NEU: neutrófilos, μL: microlitro, PLT: plaquetas, PCT: plaquetócrito.

En las tablas 13 y 14 se muestran los resultados de las BH que fueron obtenidas entre las 18 y 22 SDG. No se observaron diferencias significativas entre los grupos.

**Tabla 13. Valores de la BH de 18-22 SDG con distribución no aproximada a la normal.**

	Sanas (n = 114)			DMG (n = 56)			p
	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	
WBC x 10 <sup>3</sup> /μL	4.7	9.2	14.9	7.5	9.4	15.3	0.349
RBC x 10 <sup>6</sup> /μL	3.2	4.2	5.7	3.6	4.3	5.1	0.385
HCT (%)	27.4	38.3	46.1	33.2	39.1	46.4	0.063
VCM (fL)	62.1	91.4	103	81.5	91.9	102	0.698
HCM (pg)	20.1	31.4	34	27.2	31.3	34.8	0.956
CHCM (g/dL)	30.7	34	39.4	30.4	33.9	36	0.937
RDW (%)	10	13.4	22.6	10.8	13.3	45	0.440
NEU x 10 <sup>3</sup> /μL	2.8	6.2	11.6	4.1	6.3	12.9	0.426
LYM x 10 <sup>3</sup> /μL	0.9	2	3.5	0.7	2.2	3.4	0.183
PLT x 10 <sup>3</sup> /μL	122	253.5	389	153	255.5	331	0.370
NLR	1.28	3.18	10.53	1.52	3.04	19.85	0.523
PLR	51.99	122.34	281.74	61.22	121.72	346.15	0.119

BH: biometría hemática, SDG: semanas de gestación, DMG: diabetes mellitus gestacional, WBC: leucocitos, RBC: eritrocitos, g: gramos, μL: microlitro, dL: decilitro, HCT: hematócrito, VCM: volumen corpuscular medio, fL: femtolitro, HCM: hemoglobina corpuscular media, pg: picogramo, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media, RDW: ancho de distribución eritrocitaria, NEU: neutrófilos, LYM: linfocitos, PLT: plaquetas, NLR: índice de neutrófilos/linfocitos, PLR: índice de plaquetas/linfocitos,

**Tabla 14. Valores de la BH de 18-22 SDG con distribución aproximada a la normal.**

	Sanas (n = 114)		DMG (n = 56)		p
	Media	DE	Media	DE	
HGB (g/dL)	13	1.1	13.3	1	0.097
PCT (%)	27	5	26	5	0.381
MPV (fL)	10.5	1.1	10.5	1.1	0.981

BH: biometría hemática, SDG: semanas de gestación, DMG: diabetes mellitus gestacional, DE: desviación estándar, HGB: hemoglobina, g: gramo, dL: decilitro, PCT: plaquetócrito, MPV: volumen plaquetario medio, fL: femtolitro.

En las tablas 15 y 16 se muestran los resultados de las BH que fueron obtenidas entre las 22.1 y 25.6 SDG. Se observaron diferencias significativas en el PCT, siendo mayor en las pacientes con DMG.

**Tabla 15. Valores de la BH de 22.1-25.6 SDG con distribución no aproximada a la normal.**

	Sanas (n = 43)			DMG (n = 29)			p
	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	
<b>WBC x 10<sup>3</sup>/μL</b>	6.1	9.2	11.6	7.2	9.2	13.3	0.358
<b>RDW (%)</b>	11.7	13.6	18.6	12.1	13.5	20.4	0.774
<b>LYM x 10<sup>3</sup>/μL</b>	1.1	1.9	3.3	1.5	2	3.7	0.065
<b>NLR</b>	1.95	3.26	10.18	1.02	3.08	4.73	0.663
<b>PLR</b>	52.9	119.5	233.33	74.69	123.41	216.67	0.823

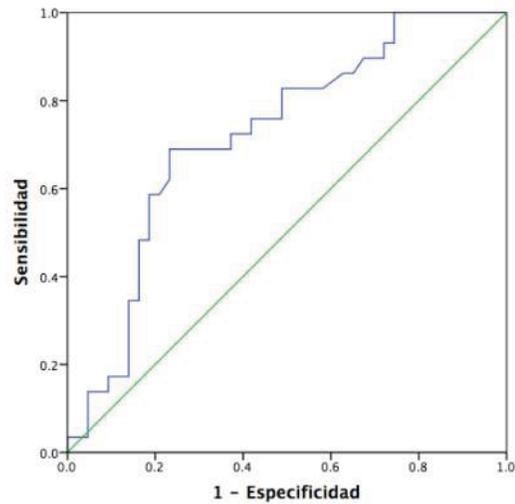
BH: biometría hemática, SDG: semanas de gestación, DMG: diabetes mellitus gestacional, μL: microlitro, RDW: ancho de distribución eritrocitaria, LYM: linfocitos, NLR: índice de neutrófilos/linfocitos.

**Tabla 16. Valores de la BH de 22.1-25.6 SDG con distribución aproximada a la normal.**

	Sanas (n = 43)		DMG (n = 29)		p
	Media	DE	Media	DE	
<b>WBC x 10<sup>3</sup>/μL</b>	9.1	1.4	9.6	1.6	0.154
<b>RBC x 10<sup>6</sup>/μL</b>	4.1	0.3	4.2	0.4	0.197
<b>HGB (g/dL)</b>	12.9	0.9	13	1.1	0.757
<b>HCT (%)</b>	37.8	2.3	38.5	3.2	0.295
<b>VCM (fL)</b>	92.7	5.1	92.1	4.4	0.651
<b>HCM (pg)</b>	31.6	2.1	31	1.8	0.236
<b>CHCM (g/dL)</b>	33.9	0.9	33.6	0.7	0.134
<b>NEU x 10<sup>3</sup>/μL</b>	6.3	1.4	6.4	1.3	0.663
<b>PLT x 10<sup>3</sup>/μL</b>	235.4	56.1	261	50.5	0.052
<b>PCT (%)</b>	24	5	28	4	<b>0.002</b>
<b>MPV (fL)</b>	10.6	1.4	10.8	0.9	0.445
<b>PLR</b>	131.4	45.6	126.9	37.4	0.666

BH: biometría hemática, SDG: semanas de gestación, DMG: diabetes mellitus gestacional, desviación estándar, WBC: leucocitos, RBC: eritrocitos, μL: microlitro, HGB: hemoglobina, g: gramos, dL: decilitro, HCT: hematocrito, VCM: volumen corpuscular medio, fL: femtolitro, HCM: hemoglobina corpuscular media, pg: picogramo, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media, NEU: neutrófilos, LYM: linfocitos, PLT: plaquetas, PCT: plaquetocrito, MPV: volumen plaquetario medio, PLR: índice plaquetas/linfocitos.

Se realizó análisis de curvas ROC para identificar el punto de corte del PCT a las 22.1-25.6 SDG permitiera discriminar entre pacientes con y sin DMG. En la figura 9 se muestra la curva (área bajo la curva de 0.722) y el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad identificado.

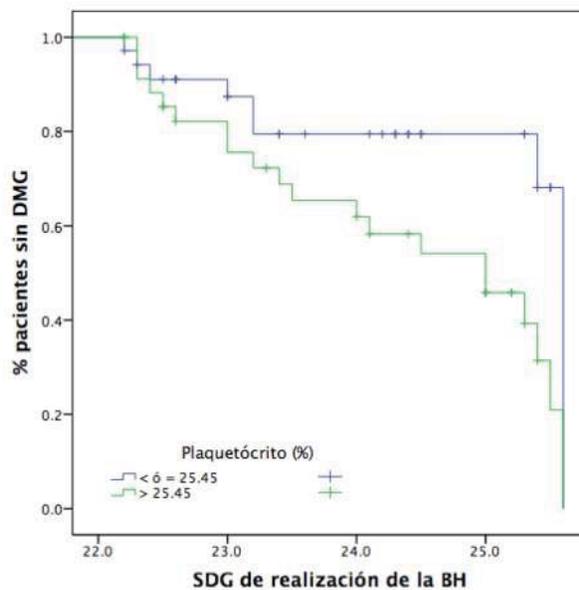


Coordenadas de la curva		
Variables resultado de contraste: PCT (%)		
Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
25.45	0.724	0.372
25.60	0.690	0.372

**Figura 9. Curva ROC del PCT a las 22.1-25.6 SDG.**

PCT: plaquetócrito, SDG: semanas de gestación.

Se realizó análisis de Kaplan Meier para comparar la proporción de pacientes con PCT por arriba y por abajo del punto de corte de 25.45 que fueron diagnosticadas con DMG en las semanas en las que se realizó la BH (Figura 10). Se observó que la proporción de pacientes con valores por abajo del punto de corte del PCT fue significativamente menor ( $p = 0.018$ ) que la proporción de pacientes con valores por arriba del punto de corte que desarrollaron DMG.



**Figura 10. Método de Kaplan Meier con 25.45% como punto de corte para el PCT a las 22.1 a 25.6 SDG.**

SDG: semanas de gestación, BH: biometría hemática, DMG: diabetes mellitus gestacional, PCT: plaquetócrito.

En las tablas 17 y 18 se muestran los resultados de las BH que fueron obtenidas entre las 26 y 28 SDG. No se observaron diferencias significativas entre los grupos.

**Tabla 17. Valores de la BH de 26-28 SDG con distribución no aproximada a la normal.**

	Sanas (n = 22)			DMG (n = 11)			p
	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	
<b>RBC x 10<sup>6</sup>/μL</b>	3.5	4.2	5.5	3.9	4.1	4.7	0.560
<b>HCT (%)</b>	28.3	37	42.2	36.6	38.7	42.7	0.281
<b>VCM (fL)</b>	73.3	92.8	98.4	89	94.4	99	0.204
<b>HCM (pg)</b>	23.6	31.6	33.7	29.7	31.6	33.5	0.317
<b>RDW (%)</b>	12.1	13.3	18.6	12.4	13.1	14	0.154
<b>LYM x 10<sup>3</sup>/μL</b>	1.4	2	3.1	1.2	2.2	3.2	0.218

BH: biometría hemática, SDG: semanas de gestación, DMG: diabetes mellitus gestacional, RBC: eritrocitos, μL: microlitro, HGB: hemoglobina, g: gramos, dL: decilitro, HCT: hematocrito, VCM: volumen corpuscular medio, fL: femtolitro, HCM: hemoglobina corpuscular media, pg: picogram, RDW: ancho de distribución eritrocitaria, LYM: linfocitos.

**Tabla 18. Valores de la BH de 26-28 SDG con distribución aproximada a la normal.**

	Sanas (n = 22)		DMG (n = 11)		p
	Media	DE	Media	DE	
<b>HGB (g/dL)</b>	12.9	1.3	13.1	0.5	0.416
<b>WBC x 10<sup>3</sup>/μL</b>	9.3	1.5	9.6	1.6	0.682
<b>CHCM (g/dL)</b>	33.9	0.9	33.7	1	0.564
<b>NEU x 10<sup>3</sup>/μL</b>	6.5	1.2	6.6	1.5	0.876
<b>PLT x 10<sup>3</sup>/μL</b>	242.5	51.4	243.4	52.6	0.965
<b>PCT (%)</b>	26	5	26	5	0.902
<b>MPV (fL)</b>	10.8	1	10.8	0.7	0.989
<b>NLR</b>	3.95	1.74	3.36	0.95	0.770
<b>PLR</b>	139.69	56.17	121.62	29.22	0.795

BH: biometría hemática, SDG: semanas de gestación, DMG: diabetes mellitus gestacional, DE: desviación estándar, WBC: leucocitos, μL: microlitro, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media, g: gramos, dL: decilitro, NEU: neutrófilos, LYM: linfocitos, PLT: plaquetas, PCT: plaquetócrito, MPV: volumen plaquetario medio, NLR: índice de neutrófilos/linfocitos, PLR: índice de plaquetas/linfocitos.

En las tablas 19 y 20 se muestran los resultados de las BH que fueron obtenidas > 28 SDG. No se observaron diferencias significativas entre los grupos.

**Tabla 19. Valores de la BH de > 28 SDG con distribución no aproximada a la normal.**

	Sanas (n = 45)			DMG (n = 16)			p
	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	
<b>VCM (fL)</b>	81.7	93.1	100.2	79.8	90.8	97.1	0.251
<b>HCM (pg)</b>	25.9	31.6	34.8	25.1	30.8	32.5	0.168
<b>CHCM (g/dL)</b>	31.2	33.9	35.2	22.6	33.7	35.4	0.454
<b>RDW (%)</b>	11.9	13.3	17.1	12.3	13.1	15.1	0.151
<b>NLR</b>	1.61	3.69	9.75	2.15	3.09	5.9	0.195
<b>PLR</b>	66.91	140.22	293.22	75.56	116.5	175.14	0.412

BH: biometría hemática, SDG: semanas de gestación, DMG: diabetes mellitus gestacional, VCM: volumen corpuscular medio, fL: femtolitro, HCM: hemoglobina corpuscular media, pg: picogram, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media, g: gramos, dL: decilitro, RDW: ancho de distribución eritrocitaria, µL: microlitro, NLR: índice de neutrófilos/linfocitos, PLR: índice de plaquetas/linfocitos,

**Tabla 20. Valores de la BH de > 28 SDG con distribución aproximada a la normal.**

	Sanas (n = 45)		DMG (n = 16)		p
	Media	DE	Media	DE	
<b>WBC x 10<sup>3</sup>/µL</b>	9.5	2.3	9.3	1.6	0.782
<b>RBC x 10<sup>6</sup>/µL</b>	4.2	0.4	4.2	0.3	0.810
<b>HGB (g/dL)</b>	13	1	12.7	1	0.446
<b>HCT (%)</b>	38.4	2.7	37.8	2.2	0.493
<b>NEU x 10<sup>3</sup>/µL</b>	6.8	2.0	6.5	1.4	0.516
<b>LYM x 10<sup>3</sup>/µL</b>	1.9	0.5	2	0.4	0.453
<b>PLT x 10<sup>3</sup>/µL</b>	240.6	59.7	236.3	51	0.794
<b>MPV (fL)</b>	10.8	1.1	10.9	1.2	0.780
<b>PCT (%)</b>	0.26	0.05	0.26	0.05	0.979

BH: biometría hemática, SDG: semanas de gestación, DMG: diabetes mellitus gestacional, DE: desviación estándar, WBC: leucocitos, µL: microlitro, RBC: eritrocitos, HGB: hemoglobina, g: gramos, dL: decilitro, HCT: hematócrito, NEU: neutrófilos, LYM: linfocitos, PLT: plaquetas, MPV: volumen plaquetario medio, fL: femtolitro, PCT: plaquetócrito.

## 9. DISCUSIÓN

Actualmente la DMG representa una de las causas de morbilidad más importantes en México; se estima una prevalencia del 8 al 17%, siendo la endocrinopatía más importante que complica el embarazo, se conoce ya de fondo que una de las principales causas para que se genere esta alteración es el aumento de la resistencia a la insulina debida a los cambios en el patrón de secreción y a las modificaciones en la sensibilidad a la acción de la misma. Por mucho tiempo se ha estudiado la etiología de la enfermedad con un enfoque orientado a su naturaleza endócrina relacionada con las hormonas gestacionales, su asociación con la resistencia a la insulina y la coexistencia de otros factores indirectamente relacionados como la obesidad materna, la edad y el estilo de vida que promueven su desarrollo (28).

La importancia de la DMG estriba en las complicaciones tanto maternas como fetales que ésta genera, entre las que se encuentran: muerte fetal, hipertensión arterial materna, cesárea y riesgo de desarrollar DM2 en un periodo de tiempo desde 6 semanas hasta 28 años postparto con un incremento de la incidencia en los primeros 5 años.

En los últimos años ha existido un particular interés dentro del estudio de la DM en que se ha analizado la relación que guarda con un trasfondo de inflamación crónica, fenómeno observado en pacientes que cursan con DM2, síndrome metabólico y aterosclerosis. Varios marcadores de inflamación se han mostrado como predictores de DM, aunque hasta el momento los mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo de DMG no se conocen por completo, se ha adquirido una mayor comprensión de los procesos involucrados, definiéndose que al momento existen dos vías principales, la resistencia a la insulina y la inflamación subclínica crónica (61).

En relación al proceso de inflamación subclínica crónica se han estudiado diversos marcadores que ha sido útiles para la predicción de DM como IL-6,

proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral, sin embargo, los costos y las dificultades técnicas asociadas han limitado su uso en la práctica clínica diaria.

Uno de los grandes retos y avances en medicina materno fetal se ha relacionado con la detección de marcadores predictivos y el diagnóstico temprano de una patología, ya que permiten reducir o incluso evitar las complicaciones futuras asociadas con la DMG, teniendo un impacto clínico y socioeconómico trascendental.

En este sentido, se ha puesto especial énfasis en el estudio de potenciales marcadores que pueden ser útiles y fácilmente aplicables en la práctica clínica diaria y que puedan indirectamente reflejar el estado de inflamación subclínica crónica en que se encuentran las pacientes (59).

Algunos de estos marcadores o mediadores de la inflamación incluyen los parámetros hematológicos reportados en una BH, es decir WBC, PLT, MPV, PDW, PCT, PLR y NLR. Dado que se han reportado diferencias significativas en algunos de estos marcadores en mujeres con DMG al ser comparados con mujeres sanas durante la gestación, ha surgido la propuesta de que en caso de que dicha diferencia sea detectada antes del diagnóstico de DMG, pudieran constituir marcadores predictores de DMG. La importancia y trascendencia del estudio de dichos marcadores radica en su accesibilidad y reproducibilidad, ya que la realización de las BH es considerada parte de los procedimientos de rutina en el control prenatal de una paciente embarazada (67).

El papel de los marcadores inflamatorios en el diagnóstico de DMG es poco conocido, por lo que el objetivo de nuestro estudio fue evaluar si existen diferencias en los parámetros hematológicos en pacientes con y sin DMG. Al evaluar los resultados de las CTGO o glicemia en ayuno para realizar o descartar el diagnóstico de DMG las 295 para clasificarlas como positivas o negativas para DMG, se observó una prevalencia de DMG de 34.6%, misma

que es considerablemente mayor a la reportada en otras poblaciones (0.6-15%) y que pudiera estar relacionado con:

1. La alta proporción de pacientes con factores de riesgo para complicaciones en el embarazo que son referidos a la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", entre los que se encuentra el antecedente de DMG en embarazo previo y edad materna de riesgo. Respecto a este último factor se observó que la mediana de edad fue de 30 años con un máximo de 44 años en el grupo de pacientes sanas y de 31 con un máximo de 43 años en el grupo de pacientes con DMG.
2. La alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en las pacientes (62% en las pacientes sin DMG y 74.5% en las pacientes con DMG). Se observaron además diferencias estadísticamente significativas en el peso al momento del estudio con una mediana de 67 y 70 Kg en pacientes sanas vs con DMG, lo que evidentemente produjo también diferencias significativas en el IMC con una mediana de 26.1 vs 27.8 Kg/m<sup>2</sup> respectivamente, y que de acuerdo con lo descrito en la literatura, estos hallazgos sugieren que uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de DM2 y DMG es el sobrepeso y la obesidad (33, 69,70). Al comparar la frecuencia de cada categoría del IMC pregestacional según la OMS, se observó mayor frecuencia de sobrepeso y obesidad en el grupo de pacientes con DMG, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas al compararlas con pacientes sanas. Es importante mencionar que al calcular el peso mínimo, medio y máximo esperado según recomendaciones del Instituto de Medicina para la edad gestacional en que se encontraban las pacientes al momento de realizar la evaluación de la ganancia ponderal en ambos grupos de estudio, se observó que la ganancia de peso de las pacientes fue menor al mínimo esperado en el grupo de pacientes sanas y menor al medio esperado en el grupo de pacientes con DMG, lo cual no concuerda con los cambios propios del embarazo según la edad

gestacional, con lo reportado en la literatura, ni con las recomendaciones del Instituto de Medicina, y que probablemente sea secundario al inadecuado registro del peso observado en las pacientes en cada consulta prenatal, ya que incluso se observaron variaciones importantes en la talla registrada en el expediente clínico electrónico en las diferentes citas otorgadas. Independientemente de lo anterior, al comparar los dos grupos de pacientes se observaron diferencias significativas en el peso observado al momento del estudio ( $p = 0.023$ ) y ganancia ponderal ( $p = 0.022$ ), siendo mayores en las pacientes con DMG, observándose que el 28.4% de las pacientes que desarrollaron DMG tuvieron un IMC pregestacional en rango de obesidad grado I vs 16.1% de las pacientes sanas que tuvieron un IMC pregestacional similar (69).

3. La realización de rutina de CTGO en todas las pacientes. Cabe mencionar que el diagnóstico de DMG se realizó con CTGO de 75 g, encontrando alterados los niveles de la curva en la glucosa de ayuno en un 90.2%, en un valor postcarga en 19.6%, en 2 valores postcarga en el 39.2%, y cuando se consideraron alterados tanto el valor de glucosa en ayuno como 2 valores postcarga se observó un 39.2%, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura sobre todo en poblaciones con riesgo elevado de desarrollar DMG (1). En cuanto a los valores de la curva se observó que en pacientes que desarrollaron DMG los niveles de glucemia 1 h y 2 h postprandial fueron significativamente mayores, lo cual traduce que efectivamente existe un descontrol metabólico más acentuado y por lo tanto incremento de resistencia a la insulina en las que desarrollaron DMG. Sin embargo, llama la atención la amplia variabilidad en que se realizó la CTGO, oscilando entre las 14.4 y 39.4 SDG, lo que ofrece una área de oportunidad para que de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana la CTGO se realice entre las 26 y 28 SDG, periodo de mayor resistencia a la insulina y modificación hormonal en el embarazo. Para el caso de pacientes con factores de riesgo de desarrollar hiperglucemia, es importante reconsiderar si la edad gestacional

apropiada para evaluar el estado metabólico de las mismas debería realizarse hasta las 26-28 SDG, ya que de acuerdo a nuestros resultados, se observaron casos con CTGO positiva incluso a una edad gestacional tan temprana como las 14.4 SDG (sin embargo dado que dichos casos no contaban con determinaciones de glucemia o hemoglobina glucosilada en el primer trimestre de la gestación, no se puede descartar del todo la presencia de DM pregestacional). Con respecto a las pacientes en quienes se realizó la CTGO a edades gestacionales tardías, el resultado no traduce que verdaderamente la paciente pudiera cursar con un trastorno metabólico subyacente, además de representar un abordaje tardío para el diagnóstico de DMG; por lo tanto y en vista de que la población mexicana constituye una población con alto riesgo de desarrollar DMG o bien con alta prevalencia de DM2 en mujeres en edad reproductiva, es trascendental que en las unidades médicas de primer y segundo nivel se realicen las pruebas pregestacionales y en las primeras semanas de la gestación para la detección oportuna de cambios metabólicos.

Respecto a la edad gestacional en la que se realizaron las BH y el USG obstétrico, 30.1% de las pacientes sanas y 29.4% con DMG contaban con USG de primer trimestre, mismo que se utilizó para datar la edad gestacional; en el resto de las pacientes la edad gestacional fue calculada por la fecha de última menstruación confiable, lo cual coincidió con los datos del USG obstétrico al momento de la inclusión en el estudio ya que no se detectaron alteraciones del crecimiento fetal.

Inicialmente se evaluaron diferencias en los parámetros hematológicos de las pacientes con y sin DMG independientemente de la edad gestacional, observándose diferencias significativas en el valor de LYM, siendo mayor en las pacientes que desarrollaron DMG, con una mediana de 2 para pacientes sanas y 2.1 con DMG ( $p = 0.034$ ). Respecto a esto, se ha generado recientemente el interés por el estudio de marcadores de respuesta

inflamatoria sistémica, como los LYM, siendo utilizados para el cálculo de índices que los relacionan con NEU y PLT como el NLR y el PLR, mismos que que inicialmente fueron relacionados con riesgo cardiovascular, de preeclampsia, de DM2 e incluso de mortalidad en patologías oncológicas (72). Akif et al., (67) realizaron un estudio en 762 mujeres embarazadas con BH de 24 a 30 semanas para evaluar el NLR, PLR, NEU, WBC y LYM como posibles predictores en el desarrollo de DMG, reportando diferencias significativas de los valores de NEU, WBC y LYM entre pacientes con y sin DMG ( $p = 0.001$ ), sin embargo no observaron diferencias significativas en el NLR y PLR. Los autores sugieren que el valor de ambos índices puede tener mayor significado clínico en el caso de pacientes con DM2 y sus complicaciones microvasculares.

Para determinar el posible valor clínico del LYN, en éste estudio se realizó análisis de curvas de ROC para identificar el punto de corte que permitiera discriminar entre pacientes con y sin DMG independientemente de la edad gestacional en que se tomó la BH, obteniéndose un valor  $\geq 1.65 \times 10^3/\mu\text{L}$  de LYN con una sensibilidad de 0.797. Para validar dicho punto de corte se realizó análisis de Kaplan Meier, el cual mostró que la proporción de pacientes con valores de LYM por abajo del punto de corte fue significativamente menor que la proporción de pacientes con valores por arriba del punto de corte que desarrollaron DMG ( $p = 0.049$ ), destacando que las diferencias se hicieron evidentes a partir de la semana 22, con incremento de la diferencia a medida que aumentó la edad gestacional.

Por otro lado, con la perspectiva de realizar las evaluaciones de la BH en momentos de la gestación en que las pacientes regularmente acuden a control prenatal, se realizó una clasificación en 5 subgrupos en función de la edad gestacional, sin embargo, el único subgrupo en el que se identificaron diferencias significativas en pacientes con y sin DMG fue el de 22.1-25.6 SDG, donde el PCT fue mayor en pacientes con DMG con una media de 28 vs 24%

en pacientes sanas ( $p = 0.002$ ). En cuanto a este hallazgo, en la literatura se ha descrito la repercusión de la inflamación subclínica crónica sobre los parámetros plaquetarios, particularmente por el proceso de activación plaquetaria ya que causa cambios su conformación, arquitectura y capacidad de agregación. En procesos de inflamación, las PLT han sido reportadas con mayor tamaño, mayor capacidad de agregación e íntimamente relacionadas con daño vascular. Los parámetros plaquetarios se han asociado con preeclampsia, trastornos hipertensivos, procesos de trombosis y daño endotelial, además de relacionarse con el grado de severidad de estas patologías (71). Recientemente Shabaz et al., (42) realizaron un estudio en pacientes con y sin DMG con la finalidad de evaluar los parámetros plaquetarios MPV, PDW y PCT, reportando diferencias significativas entre los grupos con valores elevados de dichos parámetros en el grupo de pacientes con DMG, sugiriendo un valor de PCT de 19% como el punto de corte con mayor asociación para el desarrollo de DMG, mientras que en éste estudio, se determinó que 25.45% era el valor de PCT con mayor sensibilidad (0.722) para discriminar entre pacientes con y sin DMG. Al validar dicho punto de corte mediante análisis de Kaplan Meier, la proporción de pacientes con valores por debajo del punto de corte fue significativamente menor ( $p = 0.018$ ) que aquellas con valores por arriba del punto que desarrollaron DMG, lo cual es de gran importancia debido a que la alteración en este parámetro plaquetario se identificó desde las 22.1 SDG y desde el punto de vista clínico puede constituir un marcador predictivo de DMG, permitiendo el establecimiento de medidas preventivas para el desarrollo de dicha enfermedad o reducir el grado de severidad en aquellas pacientes con valores de PCT elevados en edades gestacionales previas a la realización de CTGO.

Aun cuando la evidencia sobre el valor predictivo de los marcadores de inflamación para DMG, no está del todo establecida, los resultados obtenidos en este estudio, añaden sustento valioso para considerar que existen cambios importantes en los parámetros hematológicos, en este caso en el PCT y LYM,

mismos que pueden evaluarse mediante una BH de rutina, la cual es fácilmente realizable y se encuentra disponible en las diversas unidades de atención médica y que pudieran permitir la identificación, aún más temprana durante la gestación, de pacientes con alto riesgo de desarrollar DMG y así implementar cambios en el estilo de vida de la paciente para evitar las complicaciones tanto maternas como fetales y neonatales asociadas a DMG y de esta manera cumplir con uno de los principales objetivos en la atención prenatal en medicina materno fetal, que es el enfoque preventivo.

## 10. CONCLUSIONES

- Se observaron diferencias significativas en el LYM independientemente de la edad gestacional, aunque las diferencias se hicieron más evidentes a partir de las 22 SDG, entre las pacientes con y sin DMG. La proporción de pacientes con valores de LYM  $> 1.65 \times 10^3/\mu\text{L}$  fue mayor en el grupo de pacientes con DMG.
- Se observaron diferencias significativas en el PCT a las 22.1-25.6 entre las pacientes con y sin DMG. La proporción de pacientes con valores de PCT  $> 25.45\%$  fue mayor en el grupo de pacientes con DMG.
- Debe continuarse el estudio de los diversos marcadores hematológicos para identificar aquellos que tengan valor predictivo para el desarrollo de DMG en población mexicana.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S11-S24.
2. Moyer VA, US Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:414-420.
3. Hinojosa HM, Hernández AF, Barrera T, et al. Prevalencia de diabetes mellitus gestacional en el Hospital Juárez de México. *Rev Hosp Jua Mex* 2010;77:123-128.
4. Moses RG, Wong VCK, Lambert K, et al. Seasonal changes in the prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2016;39:1218-1221.
5. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-682.
6. Capula C, Chiefari E, Vero A, et al. Gestational diabetes mellitus: screening and outcomes in southern Italian pregnant women. *ISRN Endocrinol* 2013;2013:387495.
7. Gopalakrishnan V, Singh R, Pradeep Y, et al. Evaluation of the prevalence of gestational diabetes mellitus in North Indians using the International Association of Diabetes and Pregnancy Study groups (IADPSG) criteria. *J Postgrad Med* 2015;61:155-158.
8. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, et al. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest* 2017;40:899-909.
9. Gaudier FL, Hauth JC, Poist M, et al. Recurrence of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1992;80:755-758
10. Moses RG. The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes care* 1996;19:1348-1350.

11. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:467.e1-6.
12. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, et al. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989;73:557-561.
13. García GC. Diabetes mellitus gestacional. *Med Int Mex* 2008;24:148-156.
14. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-1348.
15. Nguyen TH, Yang JW, Mahone M, et al. Are there benefits for gestational diabetes mellitus in treating lower levels of hyperglycemia than standard recommendations? *Can J Diabetes* 2016;40:548-554.
16. Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Management of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2009;17:73-82.
17. Hernández TL, Van Pelt RE, Anderson MA, et al. Women with gestational diabetes mellitus randomized to a higher-complex carbohydrate/low fat diet manifest lower adipose tissue insulin resistance, inflammation, glucose, and free fatty acids: a pilot study. *Diabetes Care* 2016;39:39-42.
18. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333:1237-1241.
19. Evers IM, Valk HW, Mol BWJ, et al. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 2002;45:1484-1489.
20. Kimber-Trojnar Z, Marcianiak B, Leszczynska-Gorzela B, et al. Glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. *Pharmacol Rep* 2008;60:308-318.
21. World Health Organization Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32:S168-180.

22. Government of India. Diabetes in pregnancy. Revised reprint July 2008. RCGO Press, London.  
Consultado el 24 de noviembre de 2017 en <http://www.nice.org.uk>
23. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2000;343:1134-1138.
24. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, et al. Oral hypoglycemic agents vs. insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:457.e1-9.
25. Balsells M, García-Patterson A, Solá I, et al. Glibenclamida, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h102.
26. Poel YHM, Hummel P, Lips P, et al. Vitamin D and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Inter Med* 2012;23:465-469.
27. Kampmann U, Mosekilde L, Juhl C, et al. Effects of 12 weeks high dose vitamin D3 treatment on insulin sensitivity, beta cell function, and metabolic markers in patients with type 2 diabetes and vitamin D insufficiency- a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Metabol Clin Exp* 2014;63:1115-1124.
28. Richardson AC, Carpenter MW. Inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007;34:213-224.
29. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-47.
30. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et al. C reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1999;19:972-978.
31. Özyer S, Engin-Üstün Y, Uzular Ö, et al. Inflammation and glycemic tolerance status in pregnancy: the role of maternal adiposity. *Gynecol Obstet Invest* 2014;78:53-58.

32. Wolf M, Sandler L, Hsu K, et al. First-trimester C reactive protein and subsequent gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:819-824.
33. Bo S, Signorile A, Menato G, et al. C reactive protein and tumor necrosis factor-alpha in gestational hyperglycemia. *J Endocrinol Invest* 2005;28:779-786.
34. Schmatz M, Madan J, Marino T, et al. Maternal obesity: the interplay between inflammation, mother and fetus. *J Perinatol* 2010;30:441-446.
35. Demirtas L, Degirmenci H, Murat AE, et al. Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:11420-11427.
36. Tzur T, Weintraub AY, Sergienko R, et al. Can leukocyte count during the first trimester of pregnancy predict later gestational complications? *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:421-427.
37. Twig G, Afek A, Shamiss A, et al. White blood cells count and incidence of type 2 diabetes in young men. *Diabetes Care* 2013;36:276-282.
38. Jiang H, Yan WH, Li CJ, et al. Elevated white blood cell count is associated with higher risk of glucose metabolism disorders in middle-aged and elderly Chinese people. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:5497-5509.
39. Wolf M, Sandler L, Hsu K, et al. First trimester C reactive protein and subsequent gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:819-824.
40. Pattanathaiyanon P, Phaloprakarn C, Tangjitgamol S. Comparison of gestational diabetes mellitus rates in women with increased and normal white blood cell counts in early pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:976-982.
41. Pughikumo OC, Pughikumo DT, Iyalla C. Platelet indices in pregnant women in Port Harcourt, Nigeria. *IOSR J Dent Med Sciences* 2015;14:28-31.
42. Sahbaz A, Cicekler H, Aynioglu O, et al. Comparison of the predictive value of plateletcrit with various other blood parameters in gestational diabetes development. *J Obstet Gynaecol* 2016;36:589-593.

43. Akpınar I, Sayın MR, Gursoy YC, et al. Plateletcrit. A platelet marker associated with saphenous vein graft disease. *Herz* 2014;39:142-148.
44. Nording HM, Seizer P, Langer HF. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Frontiers Immunol* 2015;6:98.
45. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862.
46. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One* 2015;10:e01194375.
47. Tang J, Gao X, Zhi M, et al. Plateletcrit: a sensitive biomarker for evaluating disease activity in Crohn's disease with low hs-CRP. *J Digestive Dis* 2015;16:118-124.
48. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010;14:28-32.
49. Hoffmann JJ. Reticulated platelets: analytical aspects and clinical utility. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:1107-1117.
50. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Quarterly J Med* 1993;86:739-742.
51. Omorogiuwa A, Aigborhuan HA. Assessment of platelet profile of healthy volunteers in the trimesters of pregnancy in Benin City, Nigeria. *J App Sci Environ Manage* 2016;20:1075-1078.
52. Bozkurt N, Yılmaz E, Biri A, Taner Z, Himmetoglu Ö. The mean platelet volume in gestational diabetes. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:51-54.
53. Erikci AA, Muhcu M, Dündar Özgür, et al. Could mean platelet volume be a predictive marker for gestational diabetes mellitus? *Hematology* 2008;13:46-48.
54. İyidir OT, Degertekin CK, Yılmaz BA, et al. Elevated mean platelet volume is associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:640-643.

55. Esherbiny IA, Shoukry A, El Tahlawi MA. Mean platelet volumen and its relation to insulin resistance in nondiabetic patients with slow coronary flow. *J Cardiol* 2012;59:176-181.
56. Varol E, Akcay S, Ozaydin M, et al. Mean platelet volumen is associated with insulin resistance in non-obese, non-diabetic patients with coronary artery disease. *J Cardiol* 2010;56:154-158.
57. Yilmaz ZV, Yilmaz EA, Icer B, et al. Association of complete blood count parameters with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2017;23:65-69.
58. Yang H, Zhu C, Ma Qm Long Y, et al. Variations of blood cells in prediction of gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2015;43:89-93.
59. Aktulay A, Engin-Ustun Y, Ozkan MS, et al. Gestational diabetes mellitus seems to be associated with inflammation. *Acta Clin Croat* 2015;54:475-478.
60. Sefil F, Ulutas KT, Dokuyuku R, et al. Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type diabetes mellitus. *J Internat Med Res* 2014;42:581.
61. Yilmaz H, Celik HT, Namuslu M, et al. Benefits of the neutrophil to lymphocyte ratuo for the prediction of gestational diabetes mellitus in pregnant women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122:39-43.
62. Gioia S, Cerekja A, Larciprete G, et al. Gestational diabetes: is it linked to platelets hyperactivity? *Platelets* 2009;20:140-141.
63. Erdal SM, Soydinc HE, Özler A, et al. Platelet profile in patients with gestational diabetes: a restrospective study. *J Turkish German Gynecol Assoc* 2012;13:223-226.
64. Maconi M, Cardaropoli S, Cenci A. Platelet parameters in heathy and pathological pregnancy. *J Clin Lab Anal* 2012;26:41-44.
65. Baldane S, Hilmi IS, Kebapcilar A. Relationship between insulin resistance and mean platelet volumen in gestational diabetes mellitus. *J Lab Physicians* 2015;7:112-115.

66. Kebapcilar L, Kebapcilar AG, Ilhan TT, et al. Is the mean platelet volume a predictive marker of a low apgar score and insulin resistance in gestational diabetes mellitus? *J Clin Diag Res* 2016;10:OC06-OC10.
67. Akif SM, Yassa M, Taymur BD, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios: are they useful for predicting gestational diabetes mellitus during pregnancy? *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:657-665.
68. Hui AL, Ludwig SM, Gardnier P, et al. Community-based exercise and dietary intervention during pregnancy: a pilot study. *Canadian Journal of diabetes* 2006;30:169-175.
69. Miao M, Dai M, Zhang Y, et al. Influence of maternal overweight obesity and gestational weight gain on the perinatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus. *Sci Rep* 2017;7:305.
70. Powe EC. Early pregnancy biochemical predictors of gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2017;17:12.
71. Karateke A, Raziye K, Baloglu A. Relation of platelet distribution width (PDW) and plateletcrit (PCT) to preeclampsia. *Ginekol Pol* 2015;86:372-375.
72. Cenk H, Atlay E, Ibrahim E, et al. High first trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia. *Ginekologia Polska* 2016;6:431-435.



**Evaluación de leucocitos y características plaquetarias en sangre periférica materna a las 18-22 y 26-28 semanas de la gestación y su asociación con el desarrollo de diabetes mellitus gestacional**

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

<b>Lugar y Fecha</b>						
<b>Folio</b>						
<b>Afiliación</b>						
<b>Edad materna</b>						
<b>Peso previo</b>		<b>Peso actual</b>	<b>Talla</b>		<b>IMC</b>	
<b>Gesta</b>	<b>Partos</b>		<b>Cesáreas</b>	<b>Abortos</b>		
<b>FUM</b>						
<b>USG previo</b>		<b>Trimestre</b>	<b>Fecha</b>		<b>SDG</b>	
<b>Edad gestacional</b>		XFUM	XUSG			
<b>Tabaquismo</b>						
<b>Intolerancia a los carbohidratos</b>		Si	No			
<b>DIABETES</b>		Gestacional	Tipo 1		Tipo 2	
<b>Tiempo o fecha de diagnóstico</b>						
<b>Criterios diagnósticos</b>						
<b>Último control de Laboratorio</b>				Fecha		
Glucosa sérica						
Hemoglobina A1c						
<b>Tratamiento actual</b>		Dieta	Metformina		Insulina	
<b>Esquema de madurez pulmonar</b>			Si	No		
<b>Indicación de la aplicación</b>						
<b>Medicamento y dosis</b>						
<b>Edad gestacional a la aplicación del EIM</b>						
<b>DESORDEN HIPERTENSIVO</b>			Si			
Crónica	Gestacional		HASC+PE		PE	
<b>Tratamiento actual</b>						
<b>RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS</b>			Si	No		
<b>OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS</b>			Si	No		
Cuales						
<b>Tratamiento actual</b>						
<b>EVALUACIÓN ULTRASONOGRÁFICA</b>						
DBP (mm)		DBP		CC		LF
CA (mm)		CA				
PFE				Percentil		
RCIU		FPEG		Normal	FEGG	Macrosomía
ILA				Percentil		
Oligohidramnios	Líquido bajo	Normal	Polihidramnios Leve		Polihidramnios Moderado	Polihidramnios Severo
<b>Grado de madurez placentaria</b>						
<b>BIOMETRÍA HEMÁTICA 18-22 SDG</b>			<b>BIOMETRÍA HEMÁTICA 26-28 SDG</b>			
WBC	PDW		WBC	PDW		
NEU	NLR		NEU	NLR		
LYM	PLR		LYM	PLR		
PLT	HBN		PLT	HBN		
PCT	HTO		PCT	HTO		
MPV	RDW		MPV	RDW		
<b>PARÁMETROS DE LA CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA 26-28 SDG</b>						
<b>CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA CON 75 GRAMOS</b>						
GLUCOSA AYUNO	GLUCOSA 1 H	GLUCOSA 2 H		GLUCOSA 3 H		
<b>DIAGNÓSTICO:</b>						



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)

Anexo 2

**Nombre del estudio:** Evaluación de leucocitos y características plaquetarias en sangre periférica materna a las 18-22 y 26-28 semanas de la gestación y su asociación con el desarrollo de diabetes mellitus gestacional

**Patrocinador externo:** No aplica.

Lugar y Fecha: \_\_\_\_\_

Número de registro: \_\_\_\_\_

**Justificación y objetivo del estudio:** Se le está invitando a participar en un estudio de investigación que se llevará a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva y en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.4 Luis Castelazo Ayala del Instituto Mexicano del Seguro Social. La evaluación de los parámetros de la biometría hemática en una paciente embarazada en etapas tempranas del embarazo 18-22 semanas de gestación, particularmente leucocitos (WBC), conteo plaquetario (PLT), volumen medio plaquetario (MPV), plaquetócrito (PCT), índice plaquetas/linfocitos (PLR) e índice neutrófilos/linfocitos (NLR), puede ser de gran utilidad para predecir el riesgo de aquellas pacientes que posteriormente desarrollarán Diabetes Mellitus Gestacional, entendiendo el fondo de inflamación subclínica crónica de esta enfermedad. El **objetivo** de este estudio es evaluar si existen diferencias en los parámetros hematológicos: conteo de WBC, PLT, MPV, PCT, NLR y PLR medidos a las 18-22 SDG y a las 26-28 SDG en pacientes con y sin DMG. Usted ha sido invitada a participar en este estudio y al igual que usted, otras pacientes embarazadas con o sin diabetes mellitus serán invitadas a participar en esta investigación. Su participación es voluntaria. Se le invita a leer la información de este documento y a realizar las preguntas que desee antes de tomar una decisión:

**Procedimientos:** Si usted acepta participar en este estudio se realizará la evaluación de los parámetros de una biometría hemática completa entre la semana 18-22 y 26-28, además en estas semanas (26-28) se realizará una curva de tolerancia oral a la glucosa y posteriormente se evaluarán las diferencias de los distintos parámetros.

**Posibles riesgos y molestias:** Ninguno aparente.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: No recibirá dinero o pago por su participación en esta investigación, ni le causará gastos. Su participación en el estudio tendrá beneficios en el futuro, ya que determinaremos si existen diferencias en los parámetros de la biometría hemática en pacientes con y sin Diabetes Mellitus Gestacional, y se podrá de esta manera predecir aquellas pacientes quienes están en riesgo de desarrollo de Diabetes Mellitus Gestacional desde una etapa más temprana del embarazo, con lo cual se podrá actuar e implementar un tratamiento más temprano en el que se incluyen modificaciones al estilo de vida para evitar complicaciones posteriores tanto maternas como fetales.

**Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:** Los resultados serán integrados en una base de datos y no tendrán uso clínico.

**Participación o retiro:** Su participación en esta investigación es voluntaria. Usted puede decidir libremente si participa o no en esta investigación, ya que la atención médica y el tratamiento que amerite serán los mismos independientemente de su decisión y estarán de acuerdo a los procedimientos establecidos en el IMSS. Si usted inicialmente decide participar en esta investigación y posteriormente cambia de opinión y quiere retirar su autorización, puede hacerlo sin ningún problema y en cualquier momento.

**Privacidad y confidencialidad:** La información que se obtenga de esta investigación es estrictamente confidencial. Sus datos personales serán guardados de forma confidencial. Los médicos del Servicio de Ecocardiografía y Medicina Materno Fetal de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 sabrán que usted está participando en este estudio. Los resultados finales de esta investigación serán presentados en conferencias, congresos o artículos científicos, sin embargo, su identidad será protegida, ya que sólo se presentarán resultados globales de todas las participantes en este estudio. En la base de datos que contendrá los resultados, su nombre será abreviado y vinculado a un número de folio. Las bases de datos serán guardadas en equipos de cómputo a los cuales se tiene acceso mediante una contraseña. Toda su información será destruida cinco años después de concluir el estudio.

**En caso de colección de material biológico:** Las muestras de sangre para la realización de Biometría hemática tendrán el procesamiento habitual y estandarizado del laboratorio clínico y serán desechadas después de su análisis.

**Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes:** NO aplica

**Beneficios al término del estudio:** Posible uso en un futuro de los valores obtenidos y evaluados en la detección y tratamiento oportuno de la Diabetes Mellitus Gestacional.

En caso de **dudas o aclaraciones** sobre sus derechos como participante de esta investigación podrá dirigirse a: Comisión de Ética de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330, 4to piso, Bloque B de la Unidad de Congresos, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Colonia Doctores, México, D.F., C.P. 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00, Extensión 21230. Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma de la paciente

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

18/9/2017

Carta Dictamen

MÉXICO  
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3606** con número de registro **17 CI 09 010 024** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA **18/09/2017**

**DRA. EUNICE LÓPEZ MUÑOZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Evaluación de leucocitos y características plaquetarias en sangre periférica materna a las 18-22 y 26-28 de la gestación y su asociación con el desarrollo de diabetes mellitus gestacional**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3606-40

ATENTAMENTE

**DR. (A). OSCAR MORENO ALVAREZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL