



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



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

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCION DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA

“DETERMINAR EL NIVEL DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN MADRES  
DIABÉTICAS GESTACIONALES Y NO DIABÉTICAS GESTACIONALES PARA  
EVALUAR SU UTILIDAD COMO INDICADOR PRONÓSTICO DE MACROSOMÍA  
FETAL”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLINICO

PRESENTADO POR  
DR. IVÁN RODRÍGUEZ OCHOA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA

DIRECTOR(ES) DE TESIS  
DR. FERNANDO DIEZ CANSECO LÓPEZ  
DR. SALVADOR GARCIA ARTEAGA  
DR. JESUS RAYMUNDO GONZALEZ DELMOTTE

- CD. MX. 2022 -



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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





GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



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

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCION DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA

“DETERMINAR EL NIVEL DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN MADRES  
DIABÉTICAS GESTACIONALES Y NO DIABÉTICAS GESTACIONALES PARA  
EVALUAR SU UTILIDAD COMO INDICADOR PRONÓSTICO DE MACROSOMÍA  
FETAL”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLINICO

PRESENTADO POR  
DR. IVÁN RODRÍGUEZ OCHOA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA

DIRECTOR(ES) DE TESIS  
DR. FERNANDO DIEZ CANSECO LÓPEZ  
DR. SALVADOR GARCIA ARTEAGA  
DR. JESUS RAYMUNDO GONZALEZ DELMOTTE

- 2022 -



GOBIERNO DE LA CIUDAD DE MÉXICO



**“Determinar el nivel de hemoglobina glucosilada en madres diabéticas gestacionales y no diabéticas gestacionales para evaluar su utilidad como indicador pronóstico de macrosomía fetal”**

Autor: Dr. Iván Rodríguez Ochoa

Vo. Bo

Dr. Jesús Raymundo González Delmotte Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

Vo. Bo

~~Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano~~  
Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación  
Secretaría de Salud de la Ciudad de México



SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



---

**Dr. Jesús Raymundo González Delmotte.**

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia del Hospital General Dr. Enrique Cabrera Cossío  
Director de tesis

---

**Dr. Fernando Diez Canseco López**

Profesor titular de Endocrinología del Hospital General Dr. Enrique Cabrera Cossío  
Director de tesis

---

**Dr. Salvador García Arteaga**

Jefe de enseñanza y profesor de Ginecología y Obstetricia del Hospital Materno Infantil Cuauhtepac  
Director de tesis

## **Agradecimientos**

Es un orgullo y una felicidad culminar esta etapa de mi vida.

Quiero expresar mis agradecimientos al Creador y a mi madre; el ser más maravilloso que haya conocido. Que, con su ayuda, su cariño y su ejemplo, alentó a la realización de un escalón más en mi formación académica.

Quiero agradecer a Karen y Elizabeth, que siempre han estado ahí, dándome ánimos para cumplir mis sueños y a los demás miembros de mi familia que estuvieron en este recorrido.

Gracias a la institución, que, pese a las dificultades, nos brindó las herramientas necesarias para ser buenos médicos.

Gracias a mis maestros que me formaron durante estos cuatro años. Gracias a las enseñanzas, consejos, regaños y el ejemplo a seguir que inspiraron en mí.

Gracias a mis residentes de mayor jerarquía que me inspiraron a seguir adelante. Y a mis compañeros residentes de menor jerarquía que siempre te alientan para compartirles y enseñarles lo aprendido.

Gracias a todos.

## Índice

<b>I. Resumen</b> .....	1
<b>II. Introducción</b> .....	2
<b>III. Marco Teórico</b> .....	4
3.1 Antecedentes .....	4
3.2 Epidemiología .....	6
3.3 Factores de riesgo .....	7
3.4 Fisiopatología .....	9
3.5 Fisiopatología de la macrosomía fetal .....	10
3.6 Diagnóstico .....	12
3.7 Tratamiento .....	14
3.8 Complicaciones y seguimiento .....	19
<b>IV. Planteamiento del problema</b> .....	22
<b>V. Justificación</b> .....	22
<b>VI. Hipótesis</b> .....	22
<b>VII. Objetivos generales</b> .....	22
<b>VIII. Objetivos específicos</b> .....	22
<b>IX. Metodología</b> .....	23
9.1 Tipo de estudio .....	23
9.2 Población de estudio .....	23
9.3 Muestra .....	23
9.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento .....	24
9.5 Variables .....	24
9.6 Mediciones e instrumentos de medición .....	24
<b>X. Implicaciones Éticas</b> .....	25
<b>XI. Resultados</b> .....	25
<b>XII. Discusión de resultados</b> .....	32
<b>XIII. Conclusiones</b> .....	35
<b>XIV. Bibliografía</b> .....	36



## I. Resumen

**Introducción:** El embarazo puede estar asociado con muchos cambios metabólicos, bioquímicos, fisiológicos, hematológicos e inmunológicos. Uno de estos cambios es la resistencia a la insulina y el desarrollo de la diabetes gestacional. La Diabetes Gestacional ha incrementado su incidencia, en la población mexicana existe una prevalencia del 8 al 17.7%, la mujer mexicana presenta mayor riesgo de desarrollo de esta patología por pertenecer a un grupo étnico de riesgo, además del incremento en el número de mujeres con obesidad en el país. Esta problemática, conlleva al incremento en embarazos de término con productos macrosómicos, en los cuales la resolución del embarazo es mediante cesárea, e incrementándose las complicaciones materno-fetales asociadas a diabetes mal controlada, una de las principales, la macrosomía fetal.

**Objetivo general:** Determinar el nivel de hemoglobina glucosilada en madres con diabetes gestacional y no diabéticas gestacional, así mismo evaluar su utilidad como indicador pronóstico de macrosomía fetal.

**Material y método:** Tipo de estudio clínico, transversal, descriptivo y retrospectivo

**Resultados:** Se realizó el cálculo de muestra de 71 pacientes. La hemoglobina glucosilada tuvo un valor medio de  $6.47 \pm 1.2$  mg/dl, con un rango de 4.5 – 12.0. La Hb1AC materna tuvo una asociación estadísticamente significativa con el IMC materno, encontrando que a mayor IMC mayor Hb1AC.

**Conclusiones:** Existe un comportamiento para la macrosomía fetal con tendencia a los niveles mayores de 6.4%. Siendo la relación estadística del Índice de Masa Corporal y la hemoglobina glucosilada Tomando en cuenta que el IMC promedio de  $34.1 \pm 5.0$  kg/m<sup>2</sup>. La Hb1AC materna tuvo una asociación estadísticamente significativa con el IMC materno, encontrando que a mayor IMC mayor Hb1AC. Determinar el nivel de hemoglobina glucosilada en el segundo y tercer trimestre, trabajar sobre los valores iniciales para poder prevenir complicaciones maternas y fetales.

## II. Introducción

La resistencia a la insulina se define como la capacidad disminuida de los tejidos diana, como el hígado, tejido adiposo y músculo para responder a concentraciones circulantes normales de insulina.

El embarazo puede estar asociado con muchos cambios metabólicos, bioquímicos, fisiológicos, hematológicos e inmunológicos. Sin complicaciones a término, estos cambios son reversibles después del parto. Este estado, puede asociarse con la resistencia a la acción de la insulina sobre la captación y utilización de la glucosa.

Las mujeres embarazadas requieren una energía adicional de 300k/cal día sobre la ingesta de energía normal, mientras que la glucosa promedio utilizada por un feto en crecimiento en el tercer trimestre alcanza 33umol /kg/min. La resistencia a la insulina materna conduce a un mayor uso de grasas que los carbohidratos para obtener energía de la madre y ahorra carbohidratos para el feto. Por lo tanto, sirve como una adaptación fisiológica de la madre para asegurar un suministro adecuado de carbohidratos para el feto en crecimiento.

Casi todas las mujeres responden a estos cambios produciendo la debida cantidad de insulina; sin embargo entre 3 a 6% son incapaces de aumentar su producción en forma apropiada, por lo que se origina la diabetes gestacional, además se ha demostrado que la coexistencia y actividad del inhibidor del activador del fibrinógeno 1 es importante en la fase inicial de inserción y crecimiento durante la implantación; por lo tanto la resistencia a la insulina y el inhibidor del activador del fibrinógeno 1 pueden influir en dicho proceso en etapas muy tempranas , lo que predispone a hipertensión inducida por el embarazo y restricción del crecimiento intrauterino, aborto, macrosomía y peso elevado para edad gestacional.

En la actualidad, la Diabetes Gestacional ha incrementado su incidencia, en la población mexicana existe una prevalencia del 8 al 17.7%, la mujer mexicana presenta mayor riesgo de desarrollo de esta patología por pertenecer a un grupo étnico de riesgo, además del incremento en el número de mujeres con obesidad en el país.

A pesar de las múltiples estrategias para identificar pacientes con riesgo medio y alto para padecer diabetes gestacional y con ello realizarse las pruebas de tamizaje y diagnóstico correspondientes, se ha visto que existe un número importante de gestantes a las cuales no se les realizan dichas intervenciones durante el control prenatal en el primer nivel de atención. Además, las pacientes a quienes se les realiza el diagnóstico de diabetes gestacional, se refieren tardíamente a centros de segundo y tercer nivel de atención. Esta problemática, conlleva al incremento en embarazos de termino con productos macrosómicos, en los cuales la resolución del embarazo es mediante cesárea,

e incrementándose las complicaciones materno-fetales asociadas a diabetes mal controlada, una de las principales, la macrosomía fetal.

Una de las estrategias para valorar el control glucémico de pacientes con diabetes gestacional es el uso de hemoglobina glucosilada, siendo 6% aceptado como valor normal lo que indica adecuado control metabólico. Sin embargo, existen estudios recientes que reportan complicaciones maternas y fetales asociadas con niveles de hemoglobina más bajos. Es por ello que en este estudio se determinará el nivel de hemoglobina glucosilada en madres diabéticas y no diabéticas para evaluar su utilidad como indicador pronóstico de macrosomía fetal en mujeres mexicanas. Así mismo, para incrementar estrategias de fácil acceso para detección oportuna y disminución de comorbilidades asociadas a esta patología.

### III. Marco Teórico

#### 3.1 Antecedentes

Macrosomía o macrosomatia (macro: 'grande'; soma: 'cuerpo'), etimológicamente significa tamaño grande del cuerpo. Algunos investigadores definen a la macrosomía fetal como el exceso del peso corporal por encima del percentil 90 utilizando curvas de peso divergentes, otros definen como un peso mayor de 4000gr. La macrosomía fetal es un factor de riesgo importante para morbilidad materno fetal como la asfixia, hipoglucemia, hipocalcemia, taquipnea transitoria y distocia de hombros. Está asociada a múltiples factores de riesgo materno, entre ellos uno de los más importantes es la obesidad.

Estas dos condiciones hacen importante el estudio de la macrosomía fetal que se presupone de elevada prevalencia. El primer reporte de macrosomía fetal en la literatura descrita hecha por el monje médico François Rabelais en el siglo XVI, quien relató la historia del bebé gigante Gargantúa. Muchos años después, la esposa de Gargantúa murió al parir a Pantagruel "porque era tan asombrosamente grande y pesado que no podía venir al mundo sin sofocar a su madre".

En 1954, Pedersen propuso el mecanismo fisiopatológico de la macrosomía en los hijos de madres diabéticas y elaboró la hipótesis ampliamente aceptada de "la hiperglucemia-hiperinsulinemia", y de acuerdo con ella, la hiperglucemia materna causa hiperglucemia e hiperinsulinemia fetales, siendo esta última la responsable directa del aumento exagerado de peso que se aprecia en estos fetos.

Estudios histológicos practicados a dichos productos muestran que el aumento del tamaño de las vísceras fetales es causado por una hiperplasia celular y no solo por la hipertrofia. Lo que se debería al efecto estimulante del crecimiento de la insulina y no al mero efecto del exceso de sustrato.

Keller encontró que los productos de mujeres con diabetes tipo 1 que mostraron crecimiento acelerado antes de la semana 24 de gestación, aproximadamente la mitad presentaron crecimiento simétrico de circunferencia abdominal y circunferencia cefálica. Kwitk reportó diferencias significativas en la incidencia de macrosomía del recién nacido entre gestantes diabéticas y no diabéticas; del 28.7 % contra solo el 13.7 % respectivamente. También se ha encontrado una incidencia superior de macrosomía en recién nacidos en la diabetes gestacional; en realidad, es casi exclusiva de este grupo, reportándose poco en las pacientes con diabetes pregestacional. Se reportó macrosomía en 1 de cada 5 mujeres con Diabetes tipo 1 con un riesgo incrementado de lesiones en dichos productos. La distocia de hombros ocurrió en cerca de 8% de los hijos

de madres diabéticas (con el riesgo de presentar parálisis de Erb), comparado con 3% de riesgo de la población general de presentar distocia de hombro.

### 3.2 Epidemiología

La diabetes gestacional se define como intolerancia a los carbohidratos de severidad variable que se presenta por primera vez durante el embarazo y que puede o no resolverse después de este <sup>1,2</sup>. Es una de las principales complicaciones del embarazo, que pone en riesgo la salud materno-fetal, en las últimas décadas se ha visto incrementada por la mayor incidencia de obesidad en la población gestante, edad materna avanzada, así como otros factores de riesgo asociados a esta patología. En México, la prevalencia de diabetes gestacional (DG) se reporta entre el 8.7 a 17.7 %.

La mujer mexicana está en mayor posibilidad de desarrollar Diabetes Gestacional ya que pertenece a un grupo étnico de alto riesgo<sup>2</sup>. El 90% de esos casos son de mujeres con diabetes mellitus gestacional establecida conforme a los criterios diagnósticos actuales, el 10 % restante corresponde a pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 1 o 2, grupo con escenario más sombrío por el mal pronóstico materno fetal<sup>3</sup>.

La incidencia exacta de DG es desconocida, los porcentajes reportados en la literatura son variables y dependen en gran medida de las características de la población estudiada y de los criterios utilizados para el diagnóstico. La incidencia según la edad oscila en mujeres menores de 25 años de 0.4%-0.8% y en mujeres con más de 25 años de edad oscila entre 4.3%-5.5%. Los factores epidemiológicos que más se han asociado a este incremento de la prevalencia mundial de diabetes mellitus y gestacional son: obesidad, sedentarismo, dieta rica en grasas saturadas y tabaquismo<sup>19</sup>.

La Diabetes Gestacional se asocia con un incremento en la mortalidad materna, ya que estas pacientes presentar mayor riesgo de partos por cesárea, distocia de hombros, traumatismos durante el parto, trastornos hipertensivos del embarazo (incluida la preeclampsia), y posterior desarrollo de Diabetes Mellitus Tipo 2.

La morbilidad perinatal y neonatal también aumentan; este último incluye macrosomía, lesión al nacimiento (fractura clavicular y lesión a plexo braquial fetal), hipoglucemia, hiperbilirrubinemia y policitemia. Las comorbilidades a futuro en hijos con exposición uterina a la hiperglucemia materna, pueden incluir un mayor riesgo de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus.

### 3.3 Factores de riesgo

Dependiendo de la población en estudio, los factores de riesgo pueden estar presentes o no, es necesario realizar un adecuado interrogatorio, así como exploración física durante la primera consulta de la mujer embarazada, preferentemente en el primer trimestre, para conocer dichos factores de riesgo y así poder determinar en qué rango de riesgo se encuentra<sup>2</sup>.

A continuación, se enlistan los principales factores de riesgo aceptados a nivel mundial para la Diabetes Gestacional:

- Edad materna de 35 años o más<sup>6</sup>.
- Obesidad: índice de masa corporal mayor o igual a 25 kg / m<sup>2</sup> <sup>5,6</sup>.
- Antecedente de Productos macrosómicos anteriores (4 kg o m)<sup>5,6</sup>.
- Diabetes gestacional previa<sup>5,6</sup>.
- Antecedentes familiares de diabetes (pariente de primer grado con diabetes) <sup>5,6</sup>.
- Origen étnico de alto riesgo (africano, árabe, asiático, hispano, indígena, o del sur de Asia) <sup>5,6</sup>.
- Prediabetes<sup>6</sup>.
- Síndrome de ovario poliquístico<sup>6</sup>.
- Glucemia en ayunas mayor a 85 mg/dl<sup>18</sup>.
- Signos previos al embarazo de insulinoresistencia<sup>18</sup>.
- Antecedentes de alto o bajo peso de la madre al nacimiento (mayor a 4, 000 gr o menor a 2,500 gr) <sup>19</sup>.
- Historia de abortos o muerte fetal in útero de causa inexplicable<sup>2</sup>.

De acuerdo a los factores de riesgos antes mencionados, la Guía de Práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo, clasifica a las pacientes en tres grupos de riesgo, Se ha demostrado la necesidad de realizar el tamiz o CTGO entre la semana 24 y 28 de gestación en mujeres de moderado riesgo, así como en las pacientes de alto riesgo que tuvieron resultado de glucosa normal en la primera visita prenatal<sup>2</sup>.

A continuación de muestra siguiente tabla<sup>2</sup>.

Nivel de Riesgo	Criterios
Riesgo bajo:	Pertenecen a este grupo las mujeres que cumplen todas las características siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo étnico con bajo riesgo de diabetes</li> <li>• Sin diabetes conocida en familiares de primer grado</li> <li>• Edad menor de 25 años</li> <li>• IMC normal antes del embarazo</li> <li>• Peso normal al nacer</li> <li>• Sin antecedente de alteración en el metabolismo de la glucosa</li> <li>• Sin historia de pobres resultados obstétricos.</li> </ul>
Riesgo intermedio:	Mujeres que no cumplen criterios de bajo ni alto riesgo
Riesgo alto:	Mujeres que presentan cualquiera de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidad severa</li> <li>• Diabetes conocida en familiares de primer grado</li> <li>• Antecedente de alteración en el metabolismo de la glucosa (diabetes o intolerancia) en embarazo previo</li> <li>• Diagnóstico establecido de intolerancia a la glucosa</li> <li>• Diagnóstico previo de síndrome de ovarios poliquísticos</li> <li>• Antecedente de productos macrosómicos (<math>\geq 4</math> kg al nacer)</li> <li>• Presencia de glucosuria</li> </ul>

Figura 1. Evaluación de riesgo de diabetes gestacional.  
 Tomado de la Guía de práctica clínica Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo (actualización 2016).



### 3.4 Fisiopatología

El embarazo es un estado fisiológico en el que se presenta resistencia a la insulina, representando un modelo fisiológico de estrés para las células beta ( $\beta$ ) a nivel pancreático. El aumento de la concentración de hormonas en el embarazo, en su mayoría de estrógenos y progestágenos, lleva a disminuir los niveles de glucosa en ayunas y el depósito de grasas, con retraso del vaciamiento gástrico y aumento del apetito<sup>8</sup>. A medida que avanza el tiempo durante la gestación, la sensibilidad tisular a la insulina tiende a disminuir, lo que condiciona un incremento de la glucosa materna de modo sostenido y proporciona energía al feto. Debido a la demanda progresiva del feto en desarrollo y la transferencia nutricional transplacentaria, la glicemia en mujeres gestantes suele ser más baja que en mujeres sanas no embarazadas: las mujeres embarazadas sanas tienen niveles pico de glucosa a los 70 minutos posprandiales de alrededor de 120 mg/dL (6.7 mmol/L).

La diabetes mellitus gestacional (DMG) ocurre cuando la secreción de insulina no es suficiente para compensar la disminución en la sensibilidad a esta; en su fisiopatología se ven relacionados mecanismos mediados de modo autoinmune, anormalidades genéticas en la función de las células beta  $\beta$  pancreáticas o deterioro en la resistencia a la insulina<sup>7</sup>. En cuanto a este último, se debe mencionar el rol de la unidad feto placentaria y del tejido adiposo, pues con el desarrollo de esta unidad hay aumento de niveles de hormonas asociadas al embarazo (estrógenos, progesterona, cortisol y lactógeno placentario humano en la circulación materna) que llevan a efectos celulares posreceptor de insulina y aumentan su nivel de resistencia; esto suele iniciar entre las semanas 20 y 24 de embarazo y con el parto la producción hormonal se detiene, al igual que la resistencia a la insulina.

En el tejido adiposo se producen las adipocitoquinas, las cuales actúan como hormonas implicadas en la regulación del metabolismo materno y resistencia a la insulina; incluyen la leptina, adiponectina, factor necrosis tumoral alfa ( $\text{TNF}\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), resistina, visfatina, y apelina, y se producen en la placenta, llevando a la modificación de la sensibilidad a la insulina por medio de mecanismos que incluyen la alteración del metabolismo de la glucosa, la atenuación de mecanismos de señalización de la insulina y el favorecimiento de un estado proinflamatorio<sup>8</sup>.

### 3.5 Fisiopatología de la macrosomía fetal

El embarazo es un estado de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo. La insulinoresistencia es fisiológica y reversible; se presenta al comienzo del segundo trimestre y se acentúa progresivamente durante el tercer trimestre. Siendo el resultado de la combinación de un aumento de la masa adiposa materna y un efecto antiinsulínico de las hormonas que produce la placenta (progesterona, lactógeno placentario, prolactina, cortisol y leptina)<sup>21</sup>.

En situación fisiológica, la producción hepática basal de glucosa aumenta al final del embarazo, mientras que la utilización periférica de la glucosa materna disminuye gradualmente. La evolución de este equilibrio glucémico provoca un hiperinsulinismo que predomina en situación posprandial. Ello se traduce en hiperglucemia de predominio posprandial, que desempeña un papel importante en la afluencia de nutrientes a la unidad fetoplacentaria.

La hiperglucemia materna estimula un crecimiento fetal excesivo según explica la clásica hipótesis de Pedersen. La glucosa materna pasa sin problemas la placenta por difusión facilitada; los valores de glucosa fetal permanecen a un nivel que es más o menos el 70-80% de la concentración materna de glucosa. Sin embargo, la insulina materna no cruza la placenta<sup>20</sup>.

La hiperglucemia fetal estimula una hipertrofia fetal de las células  $\beta$  pancreáticas y una mayor producción de insulina. Actuando como un potente factor de crecimiento intrauterino, la hiperinsulinemia fetal, la hiperleptinemia y el aumento de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) desembocan en una mayor síntesis de proteínas, lípidos y glucógeno, que contribuye a incrementar el crecimiento fetal (figura 2)<sup>21</sup>.

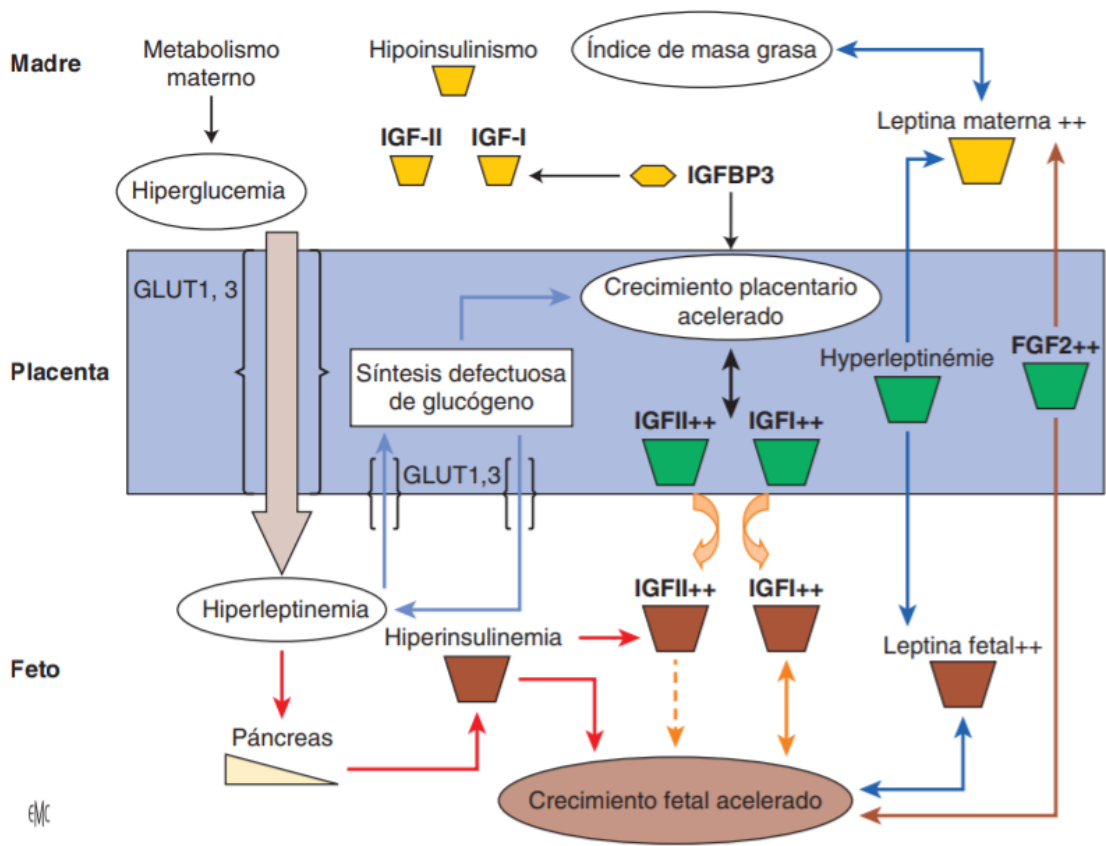


Figura 2. Fisiopatología de la macrosomía fetal.  
Tomado de artículo "Diabetes Gestacional" EMC

El exceso de estos productos observado en los hijos de madres diabéticas parece caracterizado por un mayor depósito de grasa, además de comprobarse un incremento del tamaño visceral. La actividad de la insulina fetal en respuesta al contenido de glucosa en su sangre queda presente alrededor de la semana 20 de gestación. Aumentando la cantidad de receptores para la insulina en sus órganos de acción <sup>21</sup>.

### 3.6 Diagnóstico

Actualmente existen varias estrategias para el diagnóstico de Diabetes Gestacional con el objetivo de identificar de forma oportuna a las pacientes que presenten este trastorno metabólico durante el embarazo y así actuar de forma oportuna en el tratamiento con la finalidad de reducir la morbilidad y mortalidad de esta patología. Debido a que la Diabetes Gestacional confiere un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 después del parto y a que existen estrategia intervenciones de prevención eficaces, las mujeres diagnosticadas Diabetes Gestacional debería recibir un examen de por vida para prediabetes y diabetes tipo 2<sup>9</sup>.

A las pacientes con riesgo alto de desarrollar diabetes gestacional, deberán realizarse una glucemia central durante la primera visita prenatal, en caso de presentarse dentro de valores normales, se realizará tamizaje a las 24-28 semanas de gestación. Las pacientes con riesgo moderado deberán realizarse dicho tamizaje únicamente a la semana 24-28 de gestación. En embarazadas con riesgo bajo para desarrollo de Diabetes Gestacional, se recomienda realizar glucosa de ayuno a las 24 a 28 semanas de gestación, en caso de resultado  $\geq 92$ mg/dl realizar búsqueda de Diabetes Gestacional en uno o dos pasos de acuerdo a criterio médico y la infraestructura de la unidad<sup>2</sup>.

Es recomendable realizar glucosa plasmática de ayuno en la primera visita prenatal o antes de las 13 semanas a todas las pacientes, para una detección temprana de mujeres con Diabetes Mellitus tipo 2 no diagnosticadas antes del embarazo<sup>2</sup>.

Existen dos estrategias con las cuales se puede realizar diagnóstico de Diabetes Gestacional, se recomienda realizar el diagnóstico de diabetes gestacional en uno o dos pasos de acuerdo a criterio médico y tomando en cuenta la infraestructura y recursos de cada unidad médica<sup>2</sup>.

#### *Estrategia de 1 paso:*

Se realiza a las 24-28 semanas de gestación en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes una curva de tolerancia a la glucosa oral, con sobrecarga de glucosa anhidrica de 75 gramos. Se tomará glucemia en ayuno, a la hora y a las dos horas poscarga. Deberá realizarse teniendo un ayuno de 8 horas y el diagnostico se hará al tener por lo menos uno valor alterado acorde a la siguiente<sup>3</sup>:

- En ayuno: mayor o igual 92 mg / dL (5.1 mmol / L)
- 1 hora poscarga: mayor o igual 180 mg / dL (10.0 mmol / L)
- 2 horas ´poscarga: mayor o igual 153 mg / dL (8,5 mmol / L)

#### *Estrategia de 2 pasos:*

Paso 1: En paciente con embarazo de 24 a 28 semanas, sin diagnóstico previo de diabetes, se administrará una carga de glucosa de 50 gramos, sin ser necesario el ayuno, 1 hora posterior a dicha carga se toma glucosa central, si el resultado es mayor 130 mg/dL, 135mg/dL, o 140mg/dL se realizará curva de tolerancia a la glucosa oral de 100 mg<sup>3</sup>.

Paso 2: Debe realizarse en pacientes con ayuno de 8 horas, se administra una carga de glucosa oral de 100 gr y se tomara glucemia en ayuno, a la hora, 2 hora y 3 horas. El diagnóstico se realizará si existen dos valores elevados<sup>3</sup>.

Carpenter-Coustan		National Diabetes Data Group (NDDG)
Ayuno	95 mg/dL	105 mg/dL
1 h	180 mg/dL	190 mg/dL
2 h	155 mg/dL	165 mg/dL
3 h	140 mg/dL	145 mg/dL

Figura 3. Valores diagnósticos para diabetes gestacional

### 3.7 Tratamiento

#### Tratamiento médico dietético

El tratamiento de esta patología está enfocado a mantener el adecuado control metabólico, existiendo varias líneas de tratamiento. Más del 90 % de las pacientes con diagnóstico de diabetes Gestacional tienen un buen control con tratamiento nutricional y medidas higiénico dietéticas, incluyendo actividad física<sup>2</sup>.

La terapia medica nutricional se refiere a un plan alimenticio controlado de ingesta de carbohidratos que promueve una nutrición adecuada con aumento de peso apropiado, normoglucemia y ausencia de cetosis, es un programa de nutrición individualizado, ajustado según sea necesario a medida que avanza el embarazo. Debiendo especificar alimentos saludables, control de porciones y la forma de preparación tomando en cuenta preferencias personales y culturales alimenticias, IMC antes del embarazo, peso corporal deseado, actividad física y niveles y objetivos de glucosa en sangre<sup>9</sup>.

El control del peso en la paciente con diabetes gestacional es una de las piezas angulares en el tratamiento de esta patología ya que se ha visto que está asociado al control metabólico, así como a los resultados fetales, siendo las pacientes con obesidad las que más complicaciones materno fetales pueden presentar, incluyendo la macrosomía fetal. La Guía de práctica clínica de Diagnóstico y tratamiento de Diabetes en el embarazo, recomienda la ganancia de peso asociada al IMC de la paciente, las cuales se concretan en la siguiente figura.

**GANANCIA DE PESO RECOMENDADO DURANTE EL EMBARAZO <sup>2</sup>**

<b>Estado Nutricional</b>	<b>Ganancia de Peso recomendado</b>	<b>Cálculo de calorías kg/día</b>
Bajo peso (IMC < 19.8)	12.5-18 kg	40
Peso normal (IMC 19.9-24.8)	11-16.5 kg	30
Sobrepeso (IMC 24.9-29.9)	7-11.5 kg	22-25
Obesidad (IMC ≥ 30)	5-9 kg	12-14

\*Evitar dietas con un aporte menor de 1500 kcal.

\*Durante el segundo y tercer trimestre agregar 300 kcal/día

\*En embarazo gemelar aumentar 450 kcal/día

Figura 4. Ganancia de peso recomendado durante el embarazo y cálculo de calorías kilogramo/día

La dieta de la paciente diabética, debe calcularse en base al Índice de masa corporal (IMC) así como las semanas de gestación, evitando la restricción calórica severa que pueda condicionar cetosis para evitar efectos secundarios en el feto, evitando dietas menores a 1500 kcal y ajustarse las veces necesarias acorde al control metabólico o al incremento o descenso de peso corporal<sup>2,3,9</sup>.

Los principales objetivos de la terapia medica nutricional son: Lograr una ganancia de peso adecuada, mantener el control glucémico, evitar la cetonuria y episodios de hipoglucemia. el plan nutricional de la mujer embarazada con diabetes incluya tres comidas y dos a tres colaciones, debiendo ajustarse individualmente de acuerdo a los niveles de glucosa postprandiales<sup>2</sup>.

Para valorar el adecuado control metabólico, se deben tomar en cuenta los valores de la glucosa plasmática en ayuno, glucosa plasmática a la hora y dos horas postprandial, así como la hemoglobina glucosilada, esta última se utiliza durante el primer trimestre para realizar diagnóstico de diabetes gestacional y posteriormente solo para el control metabólico<sup>15</sup>. Se ha demostrado que los valores fuera de rango se han asociado a mayores complicaciones durante el embarazo, parto y/o puerperio<sup>13,14,15</sup>.

Condición		Valores plasmáticos de referencia
<b>Diabetes gestacional</b>	Glucosa en ayuno	<95mg/dL
	Glucosa 1 hora pos prandial	≤140mg/dL
	Glucosa 2 horas posprandial	≤120mg/dL
	HbA1C	≤6.0%
	Glucosa antes de dormir y en la madrugada	60 mg/dL
<b>Diabetes pregestacional</b>	Glucosa en ayuno	90mmg/dl
	Glucosa 1 hora pos prandial	≤130-140mg/dl
	Glucosa 2 hora pos prandial	≤120 mg/dl
	HbA1C	≤6.0%
	Glucosa antes de dormir y en la madrugada	60 mg/dL

Figura 5. Metas terapéuticas de glucosa plasmática durante el embarazo

Si el crecimiento fetal es igual o mayor del percentil 90, las metas de glucemia materna serán más estrictas: a) ≤ 80mg/dl en ayuno b) <110 mg/dl dos horas postprandiales. Si

posterior a dos semanas de tratamiento con dieta y ejercicio no se alcanzan las metas terapéuticas de tratamiento, se procede a iniciar tratamiento farmacológico.

En la actualidad la hemoglobina glucosilada se utiliza para conocer el control de la glucemia cuando una dieta apropiada y el ejercicio no son suficientes para el control de los niveles de glucosa de la embarazada se requiere el manejo médico y la insulina es el fármaco de elección para el manejo de la diabetes mellitus gestacional; pero su uso tiene varios inconvenientes: se requiere que el enfermo disponga de una red fría para mantener útil la insulina y, como se administra varias veces al día, es el propio enfermo el que debe aprender a administrársela; sin olvidar el elevado costo de la insulina y de las jeringas diarias para su administración, el riesgo de hipoglucemia y el aumento de peso materno asociado con su uso.<sup>4,6</sup> Es por ello que el uso de hipoglucemiantes orales adquiere importancia para el manejo de esta afección, conocer sus efectos terapéuticos y secundarios, las complicaciones asociadas con los mismos (tanto en el feto como en la madre) son esenciales para poder utilizarlos durante el embarazo<sup>12</sup>.

#### Tratamiento farmacológico

En aquellas pacientes que, a pesar de la dieta calculada de forma individual y el ejercicio, después de una semana, persiste con valores elevados de glucosa deberá considerarse el tratamiento farmacológico. Los criterios para iniciar el manejo farmacológico son:

- Glicemia 90 mg/dL en ayuno
- Glicemia 120 mg/dL posprandial 2 horas<sup>13</sup>.

#### Hipoglucemiante oral

Se debe de iniciar con 500-850 mg de metformina con el alimento más importante de la paciente e incrementos semanales de la dosis inicial, divididos en 1 a 3 tomas al día hasta que se alcance el control metabólico de acuerdo con las metas terapéuticas ya mencionadas, estos incrementos se deben de realizar por semana para disminuir los riesgos de efectos secundarios y hasta alcanzar la dosis máxima descrita que es de 2 000 a 2 500 mg por día<sup>12,13,14</sup>.

El uso de metformina en la paciente embarazada con diabetes está contraindicado si presenta: deterioro de la función renal, deterioro de la función hepática, pacientes con afecciones o circunstancias que pudieran cursar con hipoxia, ya que esto incrementa el riesgo de desarrollar acidosis láctica<sup>2</sup>.

Los factores pronósticos para falla en el tratamiento con metformina en paciente con diabetes mellitus gestacional son<sup>14</sup>:



- Diagnóstico de DMG < 20 semanas de gestación.
- Necesidad de terapia farmacológica >30 semanas de gestación.
- Glucosa plasmática de ayuno >110mg/dl.
- Glucosa postprandial 1 hora >140mg/dL.
- Ganancia de peso durante el embarazo >12 kg.

## Insulina

Se debe considerar el inicio de insulina en aquellas pacientes con diabetes mellitus gestacional tratadas con metformina que, al llegar a la dosis máxima del medicamento, continúan con descontrol de los niveles de glucemia en ayuno o 2 horas posprandial.

La dosis de insulina varía en diferentes individuos a causa de: a) Variaciones del peso b) Características étnicas c) Grado de hiperglucemia.

Considerar en el cálculo de la dosis la presencia de sobrepeso, edad gestacional, administración de esteroides o enfermedades que modifiquen la glucemia como la hiperémesis gravídica o infecciones el uso de insulina de acción rápida es generalmente necesario para el control de la hiperglucemia postprandial, así como para optimizar la dosis de insulina de acción intermedia y mantener un adecuado rango de insulina basal.

Es aconsejable combinar insulina intermedia con insulina de acción rápida a fin de evitar la hiperglucemia postprandial y simular la secreción de insulina fisiológica durante todo el día<sup>3</sup>. Se debe calcular el porcentaje de la dosis de insulina (el porcentaje de insulina como si se hubiera iniciado el manejo con la insulina sola), con la dosis calculada a de 0.2 UI hasta 1 UI/kg peso ideal/día, como terapia inicial usual. Cuando se utiliza insulina sola para el manejo con pacientes con diabetes mellitus gestacional, de la cantidad se calculará dos terceras partes administradas en la mañana (antes del desayuno) y de estas dos terceras partes de insulina intermedia (NPH) y una tercera parte de insulina de efecto rápido o ultrarrápido (rápida o lispro) y en la tarde (antes de la cena) una tercera parte siendo la cantidad una mitad de la insulina NPH y la otra mitad de insulina de efecto rápido o ultrarrápido, siempre utilizando insulina humana<sup>12</sup>.

Tipo de Insulina	Inicio de acción (min)	Pico máximo (min)	Duración máxima (horas)
<b>Insulina Rápida</b>	30-60 min	90-120 min	5-12 horas
<b>Insulina NPH</b>	60-120 min	240-480 min	10-20 horas

**Paso 1:** Dosis de Inicio 0.2 UI/kg de peso actual por día.  
**Paso 2:** Dividir la dosis total en 2/3 matutino y 1/3 vespertino.  
**Paso 3:** Dividir la dosis matutina en tercios, combinar 2/3 de insulina NPH y 1/3 de insulina rápida. Está se aplicará previo al desayuno.  
**Paso 4:** Dividir la dosis vespertina en medios y aplicar la mitad de NPH y la otra mitad de insulina rápida. Está se aplicará previa a la cena.  
**Ajustes:** considerando que cada unidad de insulina metaboliza alrededor de 30-50 mg de glucosa, se podrán realizar ajustes de 2-4 UI dependiendo del control glucémico en ayuno y postprandial de la paciente o en su caso podría optarse por incrementos entre 0.1-0.2 UI/kg/día.  
\*La **dosis nocturna** no deberá sobrepasar el total de la dosis matutina.

Figura 6. Régimen de dosificación y ajuste de insulina en el embarazo

#### Tratamiento intrahospitalario

Las pacientes con descontrol metabólico, deberán ser hospitalizadas y durante su estancia hacerse los ajustes necesarios en tratamiento dietético y/o farmacológico hasta obtenerse el control glucémico, valorándose al mismo tiempo el estado fetal, debe tomarse en cuenta que para decidir el cambio de un tratamiento a otro deberán haber pasado por lo menos 72 horas con algún tratamiento. Los criterios de hospitalización son los siguientes<sup>2</sup>.

<b>Mujer con embarazo y diabetes que presente:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucemia en ayuno mayor a 140mg/dl y/o postprandial a la hora, mayor o igual a 180mg/dl</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sospecha de desarrollo de complicaciones médicas materno-fetales no obstétricas con cifras de glucosa en ayuno o postprandial descontroladas (cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoglucemia en ayuno (&lt;60mg/dl) con o sin datos de neuroglucopenia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inestabilidad metabólica manifestada por episodios de hipoglucemia (&lt;60mg/dl) seguidos de hiperglucemia postprandial (&gt;300mg/dl)</li> </ul>

Figura 7: Criterios de hospitalización

### 3.8 Complicaciones y seguimiento

Aunque es de más fácil control en comparación con la Diabetes Mellitus Pregestacional, la diabetes gestacional presenta también riesgos incrementados en relación con el trastorno metabólico. No existirán, en general, complicaciones maternas agudas puesto que existe una buena reserva insular pancreática, así como tampoco embriopatía diabética, por presentarse la hiperglucemia con posterioridad al periodo de la organogénesis<sup>17</sup>. Sin embargo, puede aparecer:

A corto plazo:

- Preeclampsia.
- Macrosomía o feto grande para edad gestacional (GEG) con los riesgos que conlleva
- Polihidramnios.
- Muerte intraútero (relacionado con mal control glicémico) entre las 36 y las 42 semanas.
- Morbilidad neonatal (hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, policitemia, distrés respiratorio y cardiomiopatía). Riesgos secundarios a hiperglicemia materna.
- Organomegalia fetal (hepato o cardiomegalia).
- Las pacientes con hiperglicemia durante organogénesis tienen riesgo de aborto y de anomalías congénitas aumentado.

A largo plazo:

- Aumenta el riesgo de desarrollar Diabetes mellitus tipo 2.
- Los hijos de madres diabéticas, tienen mayor riesgo de obesidad, intolerancia a la glucosa y síndrome metabólico.

La macrosomía fetal es una de las principales complicaciones de la diabetes gestacional prevenibles mediante el adecuado control metabólico; se relaciona con un riesgo aumentado de complicaciones maternas y morbimortalidad fetal. Por este motivo es importante la detección temprana de los fetos macrosómicos. Se define como macrosomía a todo Neonato con peso al nacer superior a los 4000 gramos. Debe hacerse diferencia con Feto grande para la edad gestacional el cual se define como Peso fetal estimado (PFE) superior al percentil 97 para una edad gestacional determinada (dos desviaciones estándar por encima de la media)<sup>16</sup>.

La diabetes pregestacional y gestacional es la principal etiología de macrosomía fetal. En la vigilancia de la diabetes gestacional cobran importancia los fetos grandes para

edad gestacional, así como los productos macrosómicos, pues ambos pueden ser prevenibles con el buen control glucémico.

Las mujeres con buen control glucémico y ninguna otra complicación, con buen control glucémico que reciben terapia médica no requieren inducción del parto o cesárea antes de las 39 semanas de gestación<sup>1</sup>. La elección de la vía de nacimiento dependerá del control glucémico además de las condiciones obstétricas de cada una de las pacientes y presencia de complicaciones que presenten asociadas a esta patología.

Se recomienda en el periodo postparto la medición de la glucemia en ayuno, 24 a 72 hrs posteriores al nacimiento. En las pacientes que cursan con diabetes gestacional se ha observado del 15-50% de incidencia de diabetes mellitus tipo 2 a cinco años posteriores del nacimiento. Por lo que se recomienda la reclasificación de las pacientes 6 a 12 semanas posteriores al nacimiento en base a una curva de tolerancia a la glucosa con 75 gramos<sup>19</sup>. con medición de 2 horas utilizando los criterios establecidos para DM2.

En aquellas pacientes que se reclasifican en el postparto con alteraciones en la tolerancia a la glucosa (alteración de la glucosa en ayuno), se fomente un seguimiento adecuado con programas de prevención que incluyan: cambios en el tipo de dieta, control de peso, fomento de actividad física y planificación familiar<sup>8</sup>. Se deberá realizar curva de tolerancia la glucosa a intervalos de 1 a 3 años en todas las mujeres que cursaron con Diabetes Gestacional y que tengan factores de riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus Tipo 2.

Actualmente la evidencia disponible sobre el impacto de la HbA1c relativamente alta o normal en los resultados adversos del nacimiento son limitados y la evidencia es inconsistente. En un estudio longitudinal realizado en Nueva Zelanda en el 2014 mostró que niveles elevados de HbA1c por debajo de los criterios de diagnóstico de diabetes gestacional en mujeres embarazadas se asociaron con parto prematuro, peso elevado para edad gestacional, preeclampsia, pero no con macrosomía<sup>22</sup>. Otro estudio de cohorte multiétnico realizado en Barcelona mostro una asociación significativa encontrándose mujeres con HbA1c >5.9% las cuales mostraron una mayor tasa de macrosomía<sup>23</sup>. Determinando que las mujeres con HbA1c >5,8% mostraron un mayor riesgo de macrosomía y un umbral de HbA1c >5,9% se asoció de forma independiente con un triple mayor riesgo de preeclampsia. Una HbA1c >6.0% también se asoció con un riesgo cuatro veces mayor<sup>27</sup>.

De igual manera, otro estudio de cohorte retrospectivo realizado en Australia asocian el umbral de HbA1c de >5.9% con macrosomía fetal tomando el punto de cohorte de >24 semanas de edad gestacional. Sin presentar significancia para padecer hipoglucemia neonatal, parto pretérmino o ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; y presentando significancia con riesgo de padecer anomalías congénitas, preeclampsia,

distocia de hombros, muerte perinatal. sugiriendo que la HbA1c es un predictor más sensible de resultados específicos del embarazo en relación a los resultados adversos asociados<sup>24</sup>.

El estudio de la India realizado por Balaji et al. En el 2017 identificó el valor de corte de la HbA1c en >5.0% para presentar fetos macrosómicos. Comparando el resultado con los otros estudios ya citados, presenta un rango variable para predecir el riesgo de macrosomía fetal y otros resultados adversos en el embarazo<sup>25</sup>. Sin embargo, el valor de predicción está relacionado con otros factores tales como la edad materna, el índice de masa corporal, antecedentes heredofamiliares para diabetes gestacional o patología metabólicas y la etnia; siendo esta ultima un factor importante para determinar la relación entre la HbA1c y las embarazadas.

En nuestra población, existe nula o poca evidencia sobre el estudio de la HbA1c. En nuestro país se realizó un estudio transversal donde se incluyeron a mujeres embarazadas sanas, evaluando los valores de referencia para HbA1c, determinando el rango de referencia de 4.4% a 5.6% siendo normales. Sugiriendo por trimestres como limites superiores el valor de la HbA1c: primer trimestre <5.6%, segundo trimestre <5.5% y tercer trimestre <5.6%. siendo aplicables a mujeres mexicanas y potencialmente latinas. no obstante, se necesitan estudios prospectivos y multicentrico futuros, aplicados en nuestra población para corroborar estos hallazgos<sup>26</sup>.

#### **IV. Planteamiento del problema**

¿Cuál es el nivel de hemoglobina glucosilada en madres con diabetes gestacional y no diabéticas gestacionales para valorar su utilidad como indicador pronóstico de macrosomía fetal?

Durante los últimos años, se ha encontrado un incremento en la frecuencia de diabetes gestacional en la población mexicana, esto lleva a incremento en la morbilidad y mortalidad materno fetal; e ingreso de los neonatos a unidad de cuidados intensivos o intermedios. De forma secundaria incrementa costos en la atención médica en el sistema de salud. Este hecho cobra importancia en el control metabólico de las madres diabéticas, ya que la macrosomía fetal es prevenible con detección oportuna.

#### **V. Justificación**

A pesar de las estrategias con las que se cuenta en la actualidad para el diagnóstico de diabetes gestacional, un gran número de pacientes no se les realiza tamizaje y un control adecuado en aquellas que presentan esta alteración metabólica. Siendo la piedra angular para el control metabólico la dieta y las determinaciones de glucosa sérica en ayuno y 2 horas postprandiales. Teniendo relación con la hiperglucemia postprandial y la macrosomía fetal. Sin embargo, en nuestra población existe nula o poca evidencia sobre el uso de la HbA1c para determinar el punto de corte sobre el valor que se asocia a presentar fetos macrosómicos. Por lo que se tratara de determinar el nivel de la hemoglobina glucosilada y su utilidad como indicador pronóstico de macrosomía fetal.

#### **VI. Hipótesis**

Al ser un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo no se considera la realización de hipótesis.

#### **VII. Objetivos generales**

Determinar el nivel de hemoglobina glucosilada en madres con diabetes gestacional y no diabéticas gestacional, así mismo evaluar su utilidad como indicador pronóstico de macrosomía fetal.

#### **VIII. Objetivos específicos**

- Conocer los factores de riesgo en la población de estudio asociados al desarrollo de Macrosomía fetal.
- Determinar el valor de hemoglobina glucosilada asociados al desarrollo de Macrosomía fetal.

- Identificar el punto de corte de la hemoglobina glucosilada con relación a la macrosomía fetal.

## **IX. Metodología**

### **9.1 Tipo de estudio**

Clínico, transversal, descriptivo, retrospectivo

### **9.2 Población de estudio**

Expedientes clínicos de pacientes con recién nacidos macrosómicos, de madres diagnosticadas con diabetes gestacional y no diagnosticadas con diabetes gestacional en el Hospital General Enrique Cabrera y Hospital Materno Infantil Cuauhtémoc, en el periodo comprendido de enero 2019 a marzo 2021.

Criterios de inclusión:

- Paciente con recién nacido macrosómico.
- Paciente con diagnósticos de diabetes gestacional.
- Paciente sin diagnósticos de diabetes gestacional.
- Madres con resultado de hemoglobina glucosilada

Criterios de exclusión:

- Pacientes con recién nacidos no macrosómicos.
- Paciente con diagnósticos de diabetes pregestacional.
- Pacientes con feto Óbito
- Madres sin resultado de hemoglobina glucosilada

Criterios de eliminación:

- Pacientes con protocolo incompleto para ser incluida en este estudio.

### **9.3 Muestra**

71 Expedientes clínicos de pacientes con recién nacidos macrosómicos, de madres diagnosticadas con diabetes gestacional y no diagnosticadas con diabetes gestacional en el Hospital General Enrique Cabrera y Hospital Materno Infantil Cuauhtémoc, en el periodo comprendido de enero 2019 a marzo 2021,

#### 9.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento

Censo. Expedientes clínicos de pacientes con recién nacidos macrosómicos, de madres diagnosticadas con diabetes gestacional y no diagnosticadas con diabetes gestacional en el Hospital General Enrique Cabrera y Hospital Materno Infantil Cuauhtepc, en el periodo comprendido de enero 2019 a marzo 2021.

#### 9.5 Variables

VARIABLE/ CONSTRUCTO	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Edad	Univer sal	Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento del ser vivo, hasta un momento concreto	cuantitativa	años
Parto	Depen diente	movimiento desplazamientos que expulsa al producto de la concepción a través del canal pélvico	cuantitativa discreta	Número de partos
Cesárea	Depen diente	operación quirúrgica que consiste en extraer el feto del vientre de la madre el cual consiste en realizar una incisión en la pared abdominal y uterina	cuantitativa discreta	Número de cesáreas
Valor de hemoglobina glucosilada al momento del nacimiento	Indepe ndient e	Valores de la medición de hemoglobina glucosilada	cuantitativa continua	Valor obtenido
Peso de recién nacidos macrosómicos	Indepe ndient e	Recién nacido con peso mayor o igual a 4000 gramos	cuantitativa nominal	Cantidad de peso en gramos
Edad gestacional por Capurro	Indepe ndient e	Edad gestacional al nacimiento determinada por la escala de Capurro	cuantitativa	Edad del recién nacido en semanas

#### 9.6 Mediciones e instrumentos de medición

Por medio de la cedula de recolección de datos a través del archivo clínico del hospital general Dr. Enrique Cabrera y Hospital Materno Infantil Cuauhtepc, se recabará la



información extraída de los expedientes de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y los datos obtenidos partir de las variables a estudiar

Se realizará un concentrado en Excel para recolección de datos de las variables a cuantificar. Se hará una estadística global mediante la obtención de medidas de tendencia central de acuerdo a los resultados, así mismo para la interpretación de resultados, se realizará en graficas de barra circulares.

## **X. Implicaciones Éticas**

No aplica

## **XI. Resultados**

Se realizó un estudio clínico, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se recabaron expedientes de pacientes embarazadas con antecedente de recién nacidos macrosómicos En el Hospital General Dr. Enrique Cabrera y Hospital Materno Infantil Cuauhtepac de la Ciudad de México en el periodo comprendido del mes de enero del 2019 a marzo del 2021. Con base a los criterios de inclusión y eliminación. Se realizó el cálculo de muestra de 71 pacientes.

Los cuales 15 casos correspondieron a Diabetes Gestacional, con lo que la incidencia en este grupo de estudio fue de 21.1%. El tiempo promedio de diagnóstico de la diabetes gestacional fue a las  $26.98 \pm 11.58$  semanas de gestación.

En cuanto a las variables sociodemográficas la media de edad fue de  $26.98 \pm 6.06$  años (rango 15-40 años). La edad gestacional promedio fue de  $39.88 \pm 1.31$  semanas de gestación calculado por Capurro, con un rango de 37 a 42 semanas de gestación.

En el 38% de los casos la vía de nacimiento fue por parto vaginal y el 62% restante por vía abdominal. De los 27 casos con vía de nacimiento vaginal 5/27 presentaron distocia de hombros siendo ésta la complicación más frecuente, 2/27 distocia de hombros + desgarro perineal y 1/27 desgarro de cérvix.

El 39.4% de los productos fue de sexo femenino, el 60.6% de sexo masculino. Siendo el grupo de recién nacidos del sexo masculino con el mayor porcentaje de incidencia en macrosomía fetal.

Tomando en cuenta que el IMC promedio de  $34.1 \pm 5.0$  kg/m<sup>2</sup>, lo cual corresponde a un estado nutricional de Obesidad grado I. Siendo el 23.9% de las pacientes se encontraba en sobrepeso, 36.6% en obesidad grado 1, 29.6% en obesidad grado 2 y 9.9% en obesidad grado 3.

La hemoglobina glucosilada tuvo un valor medio de  $6.47 \pm 1.2$  mg/dl, con un rango de 4.5 – 12.0. La Hb1AC materna tuvo una asociación estadísticamente significativa con el IMC materno, encontrando que a mayor IMC mayor Hb1AC ( $p=0.021$ ). Así mismo, La hemoglobina glucosilada tuvo una asociación estadísticamente significativa con la puntuación Z del peso del producto, a mayor concentración de Hb1AC se documentó mayor puntuación Z del peso. ( $p=0.013$ ).

El peso de los productos tuvo una media de  $4254.56 \pm 243$  gr, con una puntuación Z para edad gestacional y sexo de  $+ 1.46 \pm 0.69$  D.E. La puntuación Z del peso se obtuvo de acuerdo a los datos de Fenton, con base en el sexo y edad gestacional del producto, siendo un indicador más preciso de macrosomía del recién nacido.

### Gráficos y tablas

Diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional.	Frecuencia	Porcentaje
Si	15	21.1
No	56	78.9
Total	71	100.0

Figura 1. Grafica de Edad Materna y relación con frecuencia.

Fuente: Archivo Clínico, Hospital General Enrique Cabrera y Hospital Materno Infantil Cuautepec

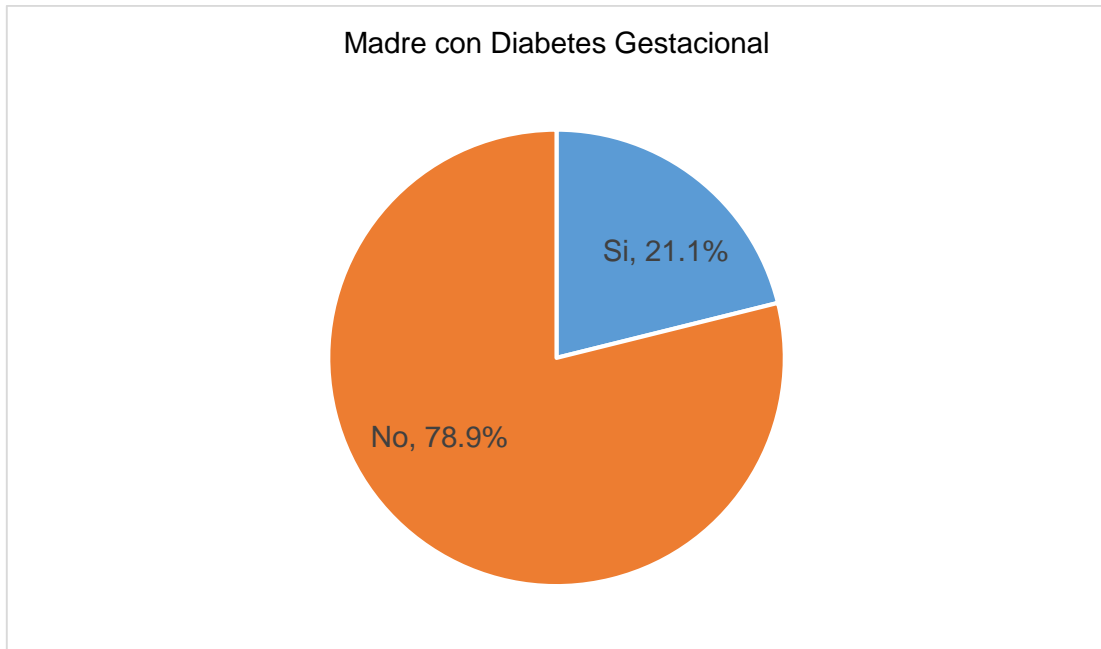


Figura 2. Grafica de porcentaje madre con y sin diabetes gestacional. Fuente: Archivo Clínico, Hospital General Enrique Cabrera y Hospital Materno Infantil Cuatepec

Vía de nacimiento.	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Parto	27	38.0	38.0	38.0
Cesárea	44	62.0	62.0	100.0
Total	71	100.0	100.0	

Figura 3. Grafica vía de nacimiento de recién nacidos. Fuente: Archivo Clínico, Hospital General Enrique Cabrera y Hospital Materno Infantil Cuatepec



Figura 4. Grafica vía de nacimiento de recién nacidos. Fuente: Archivo Clínico, Hospital General Enrique Cabrera y Hospital Materno Infantil Cuautepec

Complicaciones durante el parto.	Frecuencia	Porcentaje
Sin complicaciones	19	25.4
Distocia de hombros	5	7.0
Distocia de hombros + desgarro perineal	2	2.8
Desgarro de cérvix	1	1.4
No aplica (cesárea)	44	63.4
Total	71	100.0

Figura 5. Gráfica complicaciones durante el parto. Fuente: Archivo Clínico, Hospital General Enrique Cabrera y Hospital Materno Infantil Cuautepec

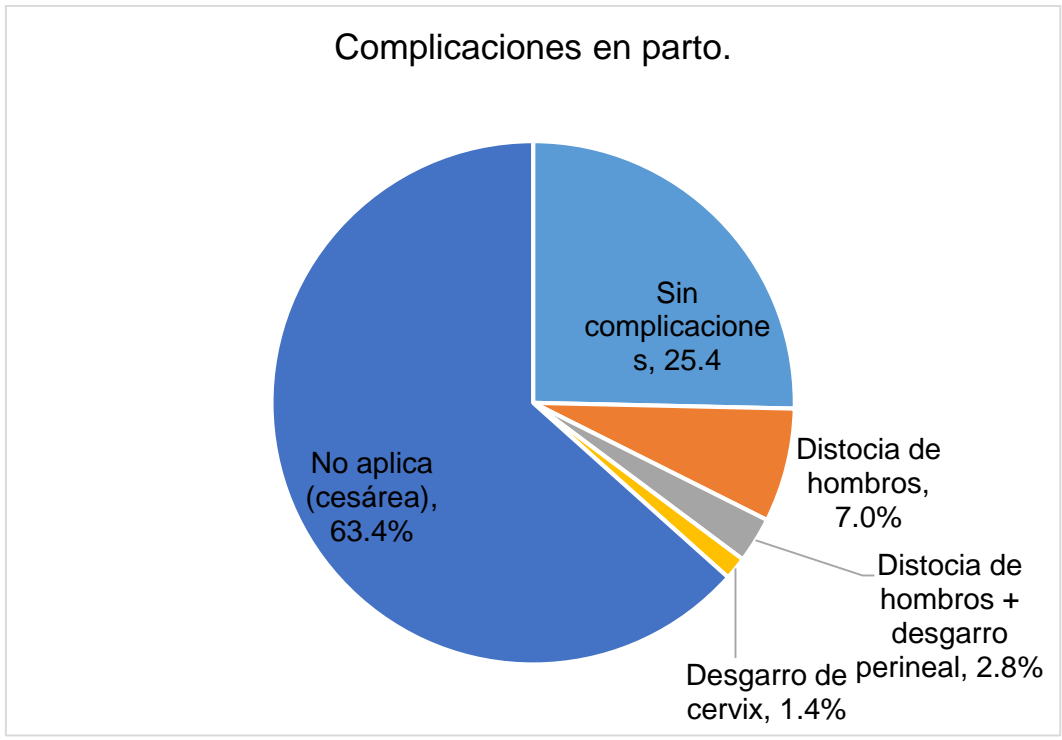


Figura 6. Gráfica complicaciones durante el parto. Fuente: Archivo Clínico, Hospital General Enrique Cabrera y Hospital Materno Infantil Cuauhtémoc

Sexo del producto.	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	28	39.4
Hombre	43	60.6
Total	71	100.0

Figura 7. Gráfica sexo recién nacido. Fuente: Archivo Clínico, Hospital General Enrique Cabrera y Hospital Materno Infantil Cuauhtémoc

IMC						
	Recuento	Media	Mínimo	Máximo	Rango	Desviación estándar
Parto	27	33.6	27.3	44.3	16.9	4.3
Cesárea	44	34.3	26.4	53.1	26.7	5.4
Total	71	34.1	26.4	53.1	26.7	5.0

Figura 8. Gráfica índice de masa corporal. Fuente: Archivo Clínico, Hospital General Enrique Cabrera y Hospital Materno Infantil Cuatepec

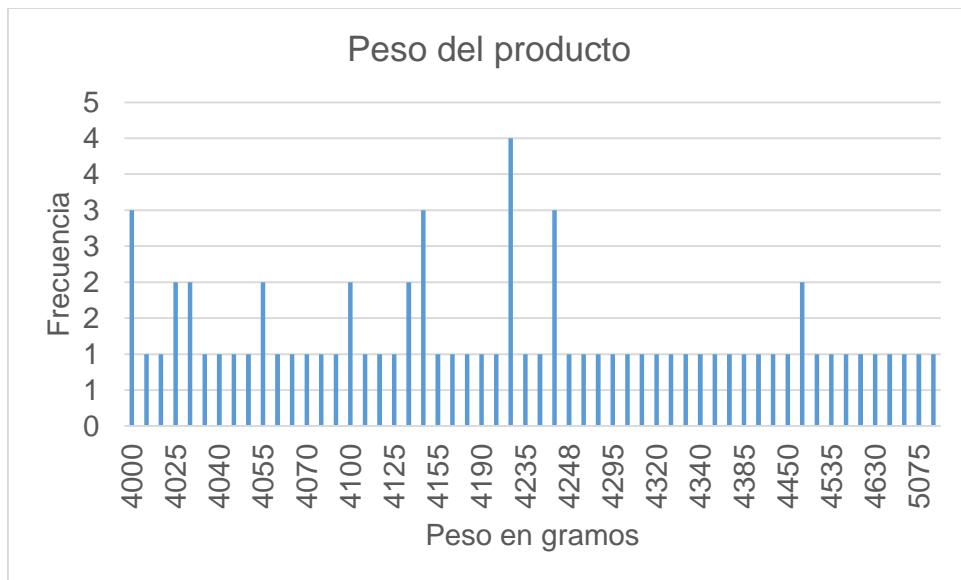


Figura 9. Gráfica índice de masa corporal. Fuente: Archivo Clínico, Hospital General Enrique Cabrera y Hospital Materno Infantil Cuatepec

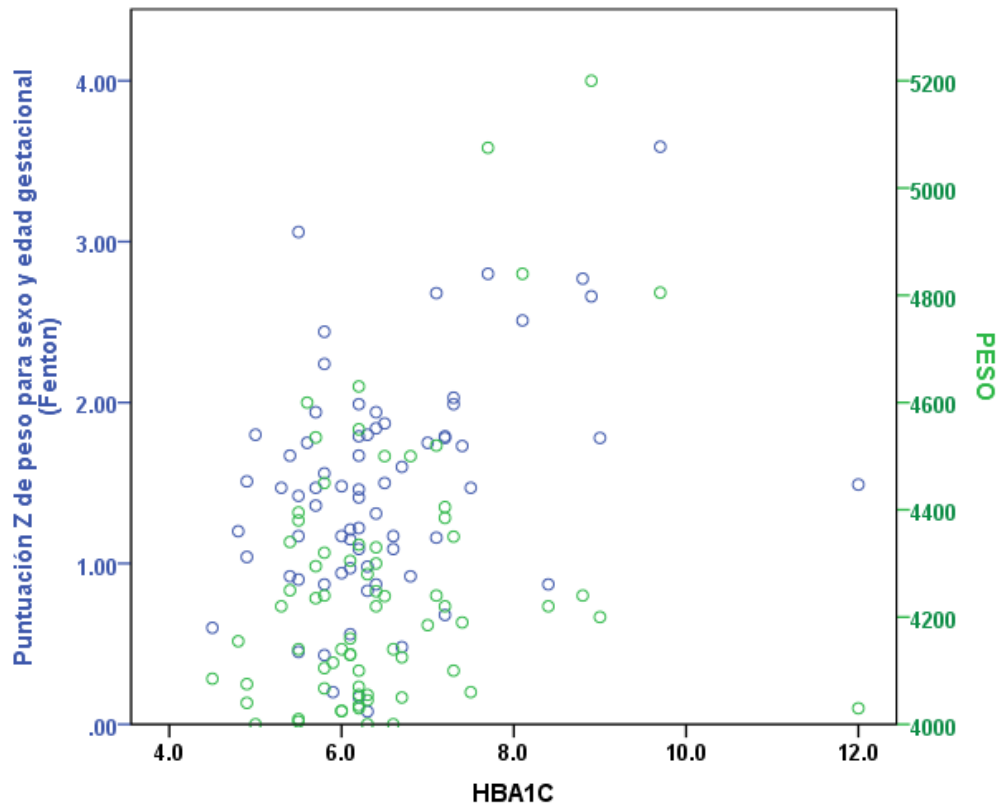


Figura 10. Gráfica puntuación Z (peso y Hba1c). Fuente: Archivo Clínico, Hospital General Enrique Cabrera y Hospital Materno Infantil

## **XII. Discusión de resultados**

La diabetes gestacional se define como intolerancia a los carbohidratos de severidad variable que se presenta por primera vez durante el embarazo y que puede o no resolverse después de este. Es una de las principales complicaciones del embarazo, que pone en riesgo la salud materno-fetal, en las últimas décadas se ha visto incrementada por la mayor incidencia de obesidad en la población gestante, edad materna avanzada, así como otros factores de riesgo asociados a esta patología. En México, la prevalencia de diabetes gestacional se reporta entre el 8.7 a 17.7 %.

La mujer mexicana tiene importantes factores de riesgo que aumentan la posibilidad de desarrollar diabetes gestacional. Ya que nuestro grupo étnico se considera de alto riesgo. Los factores epidemiológicos que se han asociado con el aumento de la prevalencia de diabetes mellitus y gestacional son: la obesidad, el sedentarismo, dieta rica en grasas saturadas y el tabaquismo. Además, esta patología se asocia con un incremento de la mortalidad materna, ya que, estas pacientes presentan mayor riesgo de partos por cesárea, distocia de hombros, traumatismos durante el parto, trastornos hipertensivos en el embarazo y el desarrollo de diabetes mellitus. Así mismo, la morbilidad y mortalidad perinatal aumenta; esto incluye: hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, policitemia, lesión al nacimiento (nacimiento (fractura clavicular y lesión a plexo braquial fetal) y la macrosomía fetal.

La macrosomía fetal se define como el exceso del peso corporal por encima del percentil 90 utilizando curvas de peso divergentes, otros definen como un peso mayor de 4000 gramos. En la diabetes gestacional se estimula el crecimiento fetal excesivo.

El objetivo principal de este trabajo fue demostrar la relación que existe entre la hemoglobina glucosilada, el desarrollo de la macrosomía fetal y la presencia o no de diabetes gestacional. Es por eso citando la pregunta ¿Cuál es el nivel de hemoglobina glucosilada en madres con diabetes gestacional y no diabéticas gestacionales para valorar su utilidad como indicador pronóstico de macrosomía fetal? Ya que actualmente la evidencia disponible sobre el impacto de la hemoglobina glucosilada relativamente alta o normal en los resultados adversos en el nacimiento son limitados y teniendo un resultado inconsistente.

En un estudio longitudinal realizado en Nueva Zelanda en el 2014 mostró que niveles elevados de hemoglobina glucosilada por debajo de los criterios de diagnóstico de diabetes gestacional en mujeres embarazadas se asociaron con parto prematuro, peso elevado para edad gestacional, preeclampsia, pero no con macrosomía<sup>22</sup>.

Otro estudio de cohorte multiétnico realizado en Barcelona mostro una asociación significativa encontrándose mujeres con HbA1c >5.9% las cuales mostraron una mayor



tasa de macrosomía<sup>23</sup>. Determinando que las mujeres con HbA1c >5,8% mostraron un mayor riesgo de macrosomía y un umbral de HbA1c >5,9% se asoció de forma independiente con un triple mayor riesgo de preeclampsia. Una HbA1c >6.0% también se asoció con un riesgo cuatro veces mayor<sup>27</sup>.

De igual manera, otro estudio de cohorte retrospectivo realizado en Australia asocian el umbral de HbA1c de >5.9% con macrosomía fetal tomando el punto de cohorte de >24 semanas de edad gestacional. Sin presentar significancia para padecer hipoglucemia neonatal, parto pretérmino o ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; y presentando significancia con riesgo de padecer anomalías congénitas, preeclampsia, distocia de hombros, muerte perinatal. sugiriendo que la HbA1c es un predictor más sensible de resultados específicos del embarazo en relación a los resultados adversos asociados<sup>24</sup>.

El estudio de la India realizado por Balaji et al. En el 2017 identificó el valor de corte de la HbA1c en >5.0% para presentar fetos macrosómicos. Comparando el resultado con los otros estudios ya citados, presenta un rango variable para predecir el riesgo de macrosomía fetal y otros resultados adversos en el embarazo<sup>25</sup>. Sin embargo, el valor de predicción está relacionado con otros factores tales como la edad materna, el índice de masa corporal, antecedentes heredofamiliares para diabetes gestacional o patología metabólicas y la etnia; siendo esta última un factor importante para determinar la relación entre la HbA1c y las embarazadas. Como se mencionó en el marco teórico, en nuestra población, existe nula o poca evidencia sobre el estudio sobre la HbA1c.

En nuestro país se realizó un estudio transversal donde se incluyeron a mujeres embarazadas sanas, evaluando los valores de referencia para HbA1c, determinando el rango de referencia de 4.4% a 5.6% siendo normales. Sugiriendo por trimestres como límites superiores el valor de la HbA1c: primer trimestre <5.6%, segundo trimestre <5.5% y tercer trimestre <5.6%. siendo aplicables a mujeres mexicanas y potencialmente latinas. Es por esto, de acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio se encontró que la hemoglobina glucosilada materna en el embarazo tuvo una asociación estadísticamente significativa siendo el valor medio de 6.47. Esto quiere decir que niveles de hemoglobina glucosilada por arriba de 6.4 podemos encontrar el desarrollo de peso mayor a 4000 gramos, en el presente estudio el peso fetal medio fue de 4254 gramos, presentándose con mayor frecuencia en el sexo masculino y asociado a madres no diabéticas. Siendo la resolución del embarazo por vía abdominal en el 62% de los casos.

Internacionalmente, existen múltiples estudios que valoran el impacto de la resistencia a la insulina y valores anormales de glucosa sérica en ayuno. En el estudio Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO), se demostró de que la existencia de un ambiente hiperglucémico materno continuo durante el embarazo condiciona el

crecimiento fetal excesivo, se determinó principalmente fetos con peso elevado para edad gestacional y/o macrosomía fetal, otras complicaciones, como la hipoglucemia neonatal y el hiperinsulinismo fetal, riesgo de cesárea e incremento de complicaciones perinatales.

Teniendo en cuenta lo siguiente el resultado del estudio demostrado por pruebas estadísticas, determinaron que si existe asociación importante de la hemoglobina glucosilada para determinar la macrosomía fetal. Sin embargo, esto no sustituye el diagnóstico y seguimiento de las pacientes con diabetes gestacional. Este resultado puede integrarse con algoritmos de detección oportuna en diferentes hospitales de nuestro sistema de salud, así mismo continuar desde una metodología de tipo prospectivo y multicentrico para seguir aplicándose en nuestra población y corroborara estos hallazgos.

### **XIII. Conclusiones**

Este trabajo tiene como objetivo principal el determinar el nivel de hemoglobina glucosilada en madres diabéticas y no diabéticas gestacionales para evaluar su utilidad como indicador pronóstico de macrosomía fetal. Por lo que se puede mencionar que existe un comportamiento para la macrosomía fetal con tendencia a los niveles mayores de 6.4%. Lo anterior nos lleva a cumplir otro de nuestros objetivos, la determinación de los factores de riesgo. Siendo la relación estadística del Índice de Masa Corporal y la hemoglobina glucosilada Tomando en cuenta que el IMC promedio de  $34.1 \pm 5.0$  kg/m<sup>2</sup>, lo cual corresponde a un estado nutricional de Obesidad grado I. Siendo el 23.9% de las pacientes se encontraba en sobrepeso, 36.6% en obesidad grado 1, 29.6% en obesidad grado 2 y 9.9% en obesidad grado 3. La Hb1AC materna tuvo una asociación estadísticamente significativa con el IMC materno, encontrando que a mayor IMC mayor Hb1AC.

Con los fundamentos teóricos ya mencionados durante todo el estudio y el análisis estadístico, podemos hacer énfasis en la importancia de la detección oportuna de pacientes con factores de riesgo, así como la realización oportuna del tamizaje para determinar diabetes gestacional y el control adecuado de las pacientes con diagnóstico previo de diabetes. Determinar el nivel de hemoglobina glucosilada en el segundo y tercer trimestre, trabajar sobre los valores iniciales para poder prevenir complicaciones futuras, con desenlaces no favorables que repercuten desde el núcleo familiar y los recursos que se pueden utilizar en hospital por complicaciones maternas y fetales.

En la secretaria de salud de la ciudad de México no se cuenta con estudios previos con referencia al protocolo diagnóstico y manejo con fetos con peso elevado para edad gestacional o macrosómicos de madres no diabéticas, por lo que se sugiere realizar algoritmos de detección oportuna, para dirigir acciones preventivas de tal manera que se reduzca la incidencia de partos distócicos y complicaciones perinatales. Por eso se puede decir que nuestro trabajo cuenta con bases suficientes para iniciar un cambio en el protocolo de estudio de la paciente embarazada. Cabe mencionar que se necesita continuar con el estudio con muestra a gran escala para establecer algoritmos de detección y continuar evaluando la utilidad de la hemoglobina glucosilada como indicador pronóstico de macrosomía fetal.

#### XIV. Bibliografía

1. Gestacional diabetes mellitus. *PrácticBulletin No.180*. American College of Obstetricians and Gynecologists. *ObstetGynecol* 2017; 130: e17-31.
2. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo (actualización 2016). México: Secretaría de Salud; 03/11/2016. [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/320\\_IMS\\_S\\_10\\_Diabetes\\_embarazo/EyR\\_IMSS\\_320\\_10.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/320_IMS_S_10_Diabetes_embarazo/EyR_IMSS_320_10.pdf)
3. Standards of medical care in diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* Volume 42, Supplement 1, January 2019. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
4. Moshe H. y cols. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 131 S3 (2015) S173–S211.
5. Gestational diabetes: risk assessment, testing, diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). June, 2019.
6. Denice S y cols. Diabetes and Pregnancy 2018 Clinical Practice Guidelines. *Canadian Journal of Diabetes* 42 (2018) S255–S282
7. Frias J. y cols. Diabetes mellitus gestacional: una aproximación a los conceptos actuales sobre estrategias diagnósticas. *Rev. Fac. Med.* 2016 Vol. 64 No. 4: 769-75.
8. McCance, S et al. *A practical manual of diabetes in pregnancy*. Second edition. Hoboken, NJ; 2017; p 15-25.
9. Blumer, I. et al. Diabetes and Pregnancy: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2013, 98(11):4227–4249.
10. Huang X, et al. Gestational Weight gain as an independent risk factor for macrosomia in women with intermediate state gestational blood glucose. Department of Endocrinology, The Fifth People's Hospital of Shanghai, Shanghai, China, 2019.

11. Patcharaporn Siricharoenthai & Vorapong Phupong (2019): Diagnostic accuracy of HbA1c in detecting gestational diabetes mellitus, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, DOI: 10.1080/14767058.2019.1576169
12. San Martín-Herrasti JM, Alcázar-Álvarez LS, Serrano-Berrones MA, Tirado-Chávez J, Castro Herrera GA. Metformina y diabetes gestacional. *Rev Esp Med Quir* 2014; 19:347-355.
13. Mesdaghinia E, Samimi M, Homaei Z, Saberi F, Moosavi SG, Yaribakht M. Comparison of newborn outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin or insulin: a randomised blinded trial. *Int J Prev Med* 2013;4(3):327-33.
14. Su DF, Wang XY. Metformin versus insulin in the management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:353-357.
15. Ho Y-R, et al. Associations of mid-pregnancy HbA1c with gestational diabetes and risk of adverse pregnancy outcomes in high-risk Taiwanese women. *PLoS ONE* 12(5; may 2017): Macrosonia fetal
16. Protocolo Macrosonia fetal. Protocolos de medicina materno fetal. Hospital Clinic Barcelona- Hospital Sant Joan De Déu- Universidad Barcelona. Barcelona (2016).
17. Protocolo Diabetes Gestacional. Protocolos de medicina materno fetal. Hospital Clinic Barcelona- Hospital Sant Joan De Déu- Universidad Barcelona. Barcelona (2017).
18. Salzberg S y cols. Guías de diagnósticos y tratamiento de diabetes gestacional. *Rev ALAD*. 2016; 6:155-69.
19. Hinojosa Hernández MA y cols. Prevalencia de diabetes mellitus gestacional. *Rev Hosp Jua Mex* 2010; 77(2): 123-128
20. Thomas R. Moore MD, Sylvie Hauguel-De Mouzon DSc, PhD y Patrick Catalano MD. "Diabetes En El Embarazo." *Creasy & Resnik. Medicina Materno-Fetal*, Elsevier España, 2020, pp. 59, 1067–1097.
21. L. Bougherara, et al. "Diabetes Gestacional." *EMC - Ginecología-Obstetricia*, vol. Volume 54, no. Issue 1, Mar. 2018, p. Pages 1-11. ScenceDirect, [https://doi.org/10.1016/S1283-081X\(18\)88086-9](https://doi.org/10.1016/S1283-081X(18)88086-9)

22. Hughes, R. C. E., Moore, M. P., Gullam, J. E., Mohamed, K., & Rowan, J. (2014). An Early Pregnancy HbA1c  $\geq 5.9\%$  (41 mmol/mol) Is Optimal for Detecting Diabetes and Identifies Women at Increased Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care*, 37(11), 2953–2959. <https://doi.org/10.2337/dc14-1312>
  
23. Mañé, L., Flores-Le Roux, J. A., Benaiges, D., Rodríguez, M., Marcelo, I., Chillarón, J. J., ... Payà, A. (2016). Role of first trimester HbA1c as a predictor of adverse obstetric outcomes in a multi-ethnic cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, jc.2016-2581. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2581>
  
24. Arianne N. Sweeting, Glynis P. Ross, Jon Hyett, Lynda Molyneaux, Kris Tan, Maria Constantino, Anna Jane Harding, Jencia Wong, Baseline HbA1c to identify High-Risk Gestational Diabetes: Utility in Early vs Standard Gestational Diabetes, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 102, Issue 1, 1 de enero de 2017, páginas 150–156, <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1210/jc.2016-2951>
  
25. Mohan, V., Bhavadharini, B. Mahalakshmi, M., Deepa, M., Harish, R., Ranjit, (2017). Elevated glycated hemoglobin predicts macrosomia among Asian Indian pregnant women (WINGS-9). *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 21(1), 184. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196003>
  
26. Sánchez-González, C. M., Castillo-Mora, A., Alvarado-Maldonado, I. N., Ortega-González, C., Martínez-Cruz, N., Arce-Sánchez, L., ... Reyes-Muñoz, E. (2018). Reference intervals for hemoglobin A1c (HbA1c) in healthy Mexican pregnant women: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2057-x>
  
27. Mañé, L., Flores-Le Roux, J. A., Pedro-Botet, J., Gortazar, L., Chillarón, J. J., Llauradó, G., ... Benaiges, D. (2019). Is fasting plasma glucose in early pregnancy a better predictor of adverse obstetric outcomes than glycated haemoglobin? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 234, 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.12.036>